

ЕКСПРЕСІЯ ПОВЕРХНЕВОЇ МОЛЕКУЛИ АДГЕЗІЇ sVCAM-1 ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ НЕФРОПАТІЇ

Т. С. Оспанова, д-р мед. наук, професор;

Н. В. Заозерська, аспірант,

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Були досліджені рівні експресії поверхневої молекули адгезії sVCAM-1 при діабетичній нефропатії (ДН). Обстежений 61 пацієнт у віці від 18 до 84 років (у середньому $49,13 \pm 12,32$ року). Виявлено статистично значуще збільшення концентрації молекули адгезії sVCAM-1 у хворих із ДН порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), а також зростання цього показника у міру прогресування мікроальбумінурії та погіршення функціонального стану нирок. Зроблено висновок, що у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) таку динаміку лабораторних показників необхідно розглядати діагностично та прогностично значущою як додатковий критерій.

Ключові слова: *цукровий діабет, діабетична нефропатія, поверхнева молекула клітинної адгезії – VCAM-1*

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) є важливою медико-соціальною проблемою. На цей час провідними спеціалістами всіх країн світу ЦД, дякуючи своєму стрімкому поширенню серед населення земної кулі, визнаний неінфекційною епідемією століття [3, 7, 8]. За даними експертної комісії ВООЗ, на сьогодні ЦД страждають більше ніж 60 млн осіб у світі, та щорічно цей показник збільшується на 6–10 %.

Одними з проблем діабетології є вивчення патогенезу ЦД, мікро- та макросудинних ускладнень, розроблення та впровадження методів їх профілактики і лікування.

При вивченні патогенезу мікроангіопатій велика роль приділяється дисфункції ендотелію та супутнім їй порушенням властивих взаємодій між ендотеліальними клітинами та форменими елементами крові (тромбоцитами, лейкоцитами, еритроцитами) [1; 2]. Процеси взаємодії між ендотелієм та клітинами крові забезпечуються адгезивними молекулами, позаклітинним матриксом, розчинними медіаторами, онкогенами і регулюються системою цитокінів [1; 4; 11]. Розглядається роль декількох сімейств адгезивних молекул: інтегринів, селектинів, суперсімейства імуноглобулінів, кадхеринів, хомінгових рецепторів. У фізіологічних умовах ендотеліальні клітини не експресують молекули адгезії (поверхнева молекула клітинної адгезії – VCAM-1 – відсутня). Концентрація останньої на поверхні ендотеліальних клітин збільшується при дії різних факторів, що активують ендотелій [9; 10; 12]. Неферментативне глікозилювання білків та інших сполук, автоокиснення глюкози, що призводить до підвищення рівня вільних радикалів, пряма глюкозотоксичність проводять запуск каскаду реакцій з боку імунної, згортальної та інших систем. Посилення експресії адгезивних молекул лейкоцитами, тромбоцитами, ендотеліальними клітинами також може бути зумовлене впливом глюкози. Продукти неферментативного глікозилювання, що зв'язуються із рецепторами, які знаходяться на лейкоцитах, ендотеліальних, мезангіальних клітинах, стимулюють продукцію цитокінів, що викликають посилення експресії адгезивних молекул [5; 6]. Подібні реакції усередині судин дрібного та великого калібрів в умовах метаболічних та гемодинамічних зсувів призводять до того, що адгезивні молекули, які експресуються одними клітинами, зв'язуються зі своїми контррецепторами, що знаходяться на інших

клітинах, і виникає їх приєднання один до одного. Це може сприяти локальному накопиченню клітин, розвитку стазу та тромбозу в судинах, які залежно від свого калібру призводять до поліорганичних порушень. При вивченні генезу діабетичної ретинопатії деякі автори встановили підвищення рівня розчинних форм VCAM-1 на різних стадіях ускладнення [11].

У зв'язку з вищезгаданим детальне вивчення всіх факторів, що забезпечують міжклітинні взаємодії при розвитку діабетичних васкулопатій, відкриває нові діагностичні можливості для максимально раннього виявлення ураження судин при ЦД, а також перспективи його профілактики та лікування.

Метою нашої роботи було визначення рівня експресії поверхневих молекул адгезії sVCAM-1 у хворих на ЦД на різних строках захворювання залежно від стадії діабетичної нефропатії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами проведено обстеження 61 пацієнта, яких динамічно спостерігали в ендокринологічному відділенні КЗОЗ «ОКЛ ЦМЕД та МК», вони хворіли на ЦД з різними стадіями ДН. Серед досліджуваної групи було 35,2 % чоловіків та 64,8 % жінок у віці від 18 до 84 років, середній вік яких становив $(49,13 \pm 12,32)$ року. Тривалість захворювання на ЦД коливалася від 2 до 28 років, у середньому становила $(12,4 \pm 7,2)$ року. Кількість хворих із ЦД 1-го типу була 63,93 %, ЦД 2-го типу – 36,07 %.

Клінічний діагноз встановлювався на підставі скарг, клінічної картини, результатів обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, глюкоза, загальний білок, креатинін, сечовина сироватки крові), ультразвукового дослідження нирок, визначення мікроальбумінурії (МАУ). Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) відбувався за допомогою формули Кокрофта-Голта. Ступінь компенсації ЦД визначався за клінічними ознаками та рівнем глікозильованого гемоглобіну.

З метою порівняння досліджено контрольну групу 9 здорових осіб (5 чоловіків, 4 жінки), середній вік яких становив $(35 \pm 11,2)$ року.

У всіх пацієнтів було досліджено вміст у крові поверхневих молекул адгезії sVCAM-1. Ці маркери визначали у венозній крові однократно при госпіталізації за допомогою імуоферментного набору Bender MedSystems (Австрія) для кількісного визначення розчинного людського sVCAM-1. Концентрація sVCAM-1 у зразках вираховувалася за стандартною кривою, побудованою за 6 розведеннями стандарту sVCAM-1.

Статистичну обробку результатів проводили на PC IBM Pentium III за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Excel 2010. Оцінка достовірності різниць середніх величин для незалежних показників здійснювали за критерієм Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На підставі клініко-лабораторного обстеження розраховано, що середні концентрації молекул адгезії sVCAM-1 у групі пацієнтів із ЦД становили $(1495,73 \pm 205,5)$ нг/мл, що значно перевищувало концентрацію даної молекули в контрольній групі $(806,7 \pm 196,87)$ нг/мл (різниця статистично значуща ($p < 0,05$)).

Як бачимо з таблиці 1, у міру прогресування мікроангіопатії у нирках значення sVCAM-1 зростали в групах хворих із різними стадіями ДН. Так, у групі пацієнтів із ЦД без МАУ відмічено достовірне підвищення рівня sVCAM-1 порівняно з групою контролю ($p < 0,01$), що підтверджує чутливість цього тесту для ранньої діагностики ДН. Ступінь тяжкості ураження мікросудинного русла прямо корелював із рівнем sVCAM-1. Спостерігалось достовірно значуще прогресуюче підвищення рівня

sVCAM-1 у сироватці крові хворих у групах ДН із МАУ та ДН із протеїнуриєю ($p < 0,01$). Результати кореляційного аналізу Пірсона виявили достовірну позитивну кореляцію концентрації sVCAM-1 із рівнем МАУ ($r = 0,3$, $p < 0,05$) та протеїнуриєю ($r = 0,5$, $p < 0,05$).

Таблиця 1 – Динаміка рівня sVCAM-1 залежно від стадії ДН

Показник sVCAM-1, нг/мл	Контрольна група (n=9)	ЦД без МАУ (n=14)	ДН III ст. – МАУ (n=37)	ДН IV ст. – протеїнурія (n=10)
	806,7±196,8	1142,88±47,8 [^]	1462,27±71,39 ^{^*}	2113,48±60,83 ^{^**}
[^] $p < 0,01$ – порівняно з контрольною групою, [*] $p < 0,01$ – порівняно з ЦД без МАУ, ^{**} $p < 0,01$ – порівняно з ДН із МАУ				

Розглядаючи зміну концентрації sVCAM-1 залежно від тривалості ураження нирок, встановлено, що у міру прогресування ДН цей показник прогресивно збільшується (таблиця 2). Так, порівняння рівня sVCAM-1 у групі хворих із терміном ДН 5 років із групою з терміном 5–10 років виявлена різниця, але вона статистично не значуща. При тривалості ДН більше ніж 10 років відмічено значний приріст концентрації sVCAM-1, що має достовірне значення порівняно з групою ДН до 5 років та з групою ДН 5–10 років.

Таблиця 2 – Динаміка рівня sVCAM-1 залежно від тривалості ДН

Показник sVCAM-1, нг/мл	До 5 років (n=38)	5-10 років (n=18)	Більше 10 років (n=5)
	1373,95±70,97	1493,37±51,5	2429,69±91,39 ^{^*}
[*] $p < 0,001$ – порівняно з тривалістю до 5 років, [^] $p < 0,001$ – порівняно з тривалістю 5–10 років			

Серед пацієнтів хронічну хворобу нирок (ХХН) 1-ї стадії мали 55,73 % хворих, 2-гу стадію ХХН діагностовано у 32,79 %, 3-тю стадію – у 11,47 %. Встановлено, що в міру прогресування ХХН та зниження СКФ показник sVCAM-1 достовірно збільшувався. Необхідно відмітити, що при ЦД 1-го типу це підвищення починалося вже при зниженні ШКФ < 90 мл/хв, достовірно відрізняючись від контрольної групи ($p < 0,05$) тоді як при ЦД 2-го типу рівень sVCAM-1 перевищив нормальний тільки при зниженні ШКФ нижче за 60 мл/хв.

Таблиця 3 – Динаміка рівня sVCAM-1 залежно від стадії ХХН

Показник sVCAM-1, нг/мл	Контрольна група (n=9)	ХХН 1-ї ст.	ХХН 2-ї ст.	ХХН 3-ї ст.
ЦД 1-го типу	806,7±196,8	1499,39±68,0 (n=21)	1734,95±95,7 [*] (n=12)	1958,35±45,6 ^{**} (n=8)
ЦД 2-го типу		1011,24±46,9 (n=12)	1935,33±62,6 [*] (n=8)	
[*] $p < 0,05$ порівняно з ХХН 1-ї ст., [^] $p < 0,05$ – порівняно з ХХН 1-ї ст. та ХХН 2-ї ст.				

Серед пацієнтів 36 % мали добре компенсований ЦД, 36,06 % – достатньо добре компенсований, 18,03 % – частково компенсований та 4,92 % – некомпенсований ЦД. Палили 49,01 % пацієнтів. Пацієнтів із надмірною вагою було 62,29 %.

Рівень sVCAM-1 при частково компенсованому та некомпенсованому діабеті був достовірно вищим ($M \pm m = (1733,36 \pm 51,5)$ нг/мл, $p < 0,01$)

ніж при добре та достатньо добре компенсованому діабеті ($M \pm m = (1447,8 \pm 91,3)$ нг/мл).

При кореляційному аналізі не виявлено статистично значущої кореляції показника sVCAM-1 із тривалістю діабету, палінням, індексом маси тіла, рівнем артеріального тиску, рівнем загального білка, креатиніну, сечовини, глікемією.

ВИСНОВКИ

Підвищення рівня sVCAM-1 у хворих на ЦД корелює зі ступенем тяжкості ураження мікросудинного русла, що свідчить про важливу роль деструкції ендотелію в процесі розвитку діабетичної нефропатії. sVCAM-1 є високочутливим маркером ураження ендотелію, тому зростання рівня поверхневої форми цієї молекули визначається у хворих, які не мають ознак ДН за загальноприйнятими методиками. Це дає можливість використовувати визначення рівня sVCAM-1 із діагностичною та прогностичною метою при дослідженні ступеня ураження мікросудинного русла у хворих на ЦД, особливо 1-го типу.

Отримані результати дослідження значно розширюють можливості клініциста в діагностиці та прогнозуванні перебігу мікросудинних ускладнень у хворих на ЦД за відсутності ознак діабетичних мікроангіопатій за результатами стандартного обстеження, бо почате на ранніх етапах лікування здатне сповільнити їх розвиток.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Войнова Е. А. Белки адгезии как маркёры диабетических микроангиопатий / Е. А. Войнова, М. Ю. Болгова, Т. М. Шалаева, И. К. Закляков // Материалы 4-й практической конференции с международным участием «Достижения фундаментальной науки в решении актуальных проблем медицины». – Астрахань–Волгоград, 2006. – С. 49–53.
2. Дедов И. И. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Т. В. Кочемасова и соавт. // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2001. – № 8 (87). – С. 1073–1084.
3. Дядык А. И. Диабетическая нефропатия / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, Е. Я. Дядык, Е. В. Щукина, Л. С. Холопов, Н. Ф. Яровая, И. В. Гольдис // Український журнал нефрології та діалізу. – 2010. – № 4 (28). – С. 61–67.
4. Кочемасова Т. В. Изучение молекул адгезии эндотелиальных клеток и лейкоцитов у больных с диабетической микроангиопатией / Т. В. Кочемасова, М. В. Шестакова, В. А. Горельшева и др. // Молекулярная медицина. – 2004. – № 2. – С. 28–31.
5. Ромаданова О. И. Клеточно-молекулярные механизмы прогрессирования ХБП / О. И. Ромаданова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2010. – №1. – С. 24–25.
6. Семидоцька Ж. Д. Целюлярні механізми хронічної хвороби нирок / Ж. Д. Семидоцька, О. І. Ромаданова, О. В. Авдеева, І. І. Смірнов // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання нефрології». – Ялта, 2012. – С. 12–13.
7. Топчий И. И. Диабетическая нефропатия – патогенетические лабиринты и возможные терапевтические подходы / И. И. Топчий // Здоровье Украины. – 2005. – Т. 119. – С. 73–78.
8. Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия: фатальное или предотвратимое осложнение? / М. В. Шестакова // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9. – № 24. – С. 1095–1097.
9. Bluher M. Relation between glycemic control, hyperinsulinemia and plasma concentrations of soluble adhesion molecules in patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes / M. Bluher, R. Unger, F. Rassoul [et al.] // Diabetologia. – 2002. – № 45. – P. 210–216.
10. Calles-Escandon J. Diabetes and endothelial dysfunction : a clinical perspective / J. Calles-Escandon, M. Cipolla // Endocr. Rev. – 2001. – № 22. – P. 36–52.
11. Hernandez C. Vitreous levels of vascular cell adhesion molecule and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: a case-control study / C. Hernandez, R. Burgos, A. Canton [et al.] // Diabetes. – 2001. – № 24. – P. 516–521.
12. Takeuchi N. The effect of cigarette smoking on soluble adhesion molecules in middle-aged patients with type 2 diabetes mellitus / N. Takeuchi, T. Kawamura, A. Kanai [et al.] // Diabet. Mel. – 2002. – Vol. 19. – P. 57–64.

Надійшла до редакції 10 жовтня 2012 р.