

## ДІАГНОСТИЧНО-ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ЗА ПОЄДНАННЯ З ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ З УРАХУВАННЯМ ФУНКЦІЇ НИРОК

**Н. Г. Вірстюк, А. О. Іквука**

*Івано-Франківський національний медичний університет;  
76018, м. Івано-Франківськ, вул. галицька, 2;  
e-mail: aloysiussweet@yahoo.com*

*При цукровому діабеті (ЦД) 2 типу у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) ризик розвитку ниркової недостатності збільшується в 15-20 разів; перебіг поєднаної патології часто супроводжується розвитком серцевої недостатності. Тому важливим є рання діагностика і моніторинг ураження нирок і прогнозування порушення функції серця.*

**Мета роботи:** визначення додаткових діагностично-прогностичних маркерів перебігу ЦД 2-го типу за поєднання з есенціальною АГ з урахуванням функції нирок.

**Матеріал та методи дослідження:** було обстежено 75 пацієнтів, серед яких 25 хворих на есенціальну, медикаментозно компенсовану АГ II стадії, 25 хворих на субкомпенсований ЦД 2 типу і 25 хворих на субкомпенсований ЦД 2 типу в поєднанні з АГ. Проведено визначення показників вуглеводного обміну з оцінкою рівня глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), ліпідного профілю крові, функціонального стану нирок. Вміст туморнекротизуючого фактора альфа (ТНФ- $\alpha$ ), N-терміналу мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), індукованого гіпоксією фактора-1 альфа (ГІФ-1 $\alpha$ ), солучнотканинного фактора росту (СТФР) у крові та ліпокаїну (NGAL) в сечі визначали імуноферментним методом з наступним статистичним опрацюванням результатів.

**Результати роботи:** встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу за наявності АГ є більш вираженим порушення функціонального стану нирок зі збільшенням альбумінурії і зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Виявлені кореляції між збільшенням альбумінурії і зменшенням ШКФ та величиною систолічного артеріального тиску (АТ), рівнем HbA<sub>1c</sub>, вмістом холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, які вказують на багатофакторний процес ураження нирок у хворих на ЦД 2 типу за наявності есенціальної АГ і високий ризик серцево-судинних захворювань. Виявлено збільшення вмісту ТНФ- $\alpha$ , NT-proBNP, ГІФ-1 $\alpha$ , СТФР у сироватці крові та ліпокаїну (NGAL) в сечі у хворих на АГ, ЦД 2 типу і, особливо за поєднаної патології, що корелювало зі збільшенням альбуміно-креатинінового індексу і зменшенням ШКФ.

**Висновки.** У хворих на ЦД 2-го типу за поєднання з есенціальною АГ на тлі порушення вуглеводного і ліпідного обміну характерним є розвиток нефропатії зі збільшенням вмісту ТНФ- $\alpha$ , NT-proBNP, ГІФ-1 $\alpha$ , СТФР у крові та ліпокаїну (NGAL) в сечі, які можуть виступати додатковими діагностично-прогностичними маркерами прогресування поєднаної патології.

**Ключові слова:** цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, функціональний стан нирок, діагностично-прогностичні маркери.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень:** Цукровий діабет 2-го типу є багатокомпонентним захворюванням і у переважній більшості супроводжується дисліпідемією, що є чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Цукровий діабет сьогодні займає третє місце в загальній структурі захворюваності і смертності після серцево-судинної патології та онкологічних захворювань. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я прогнозована його поширеність до 2025 р. зросте до 300 млн. пацієнтів [1, 4, 12]. Розповсюдженість есенціальної АГ у хворих на ЦД у 2-3 рази вища, ніж у загальній популяції, а підвищений АТ мають 70% пацієнтів з ЦД 2 типу, що значно підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, які погіршують прогноз та якість життя хворих та є головними причинами смертності. Поєднання АГ та ЦД 2 типу супроводжується істотним збільшенням ризику таких ускладнень, як інсульт, ішемічна хвороба серця (ІХС), застійна серцева недостатність, атеросклероз. При цьому за наявності ЦД проявляються такі фактори ризику серцево-судинних ускладнень, як центральне ожиріння, дисліпідемія, мікроальбумінурія, порушення коагулологічних властивостей крові, ознаки системного запалення [5, 6]. При ЦД 2 типу у поєднанні з АГ ризик розвитку ниркової недостатності збільшується в 15-20 разів [2, 3]. Діабетична нефропатія – найбільш часта причина ниркової недостатності – біля 34% усіх випадків [1, 6]. Тому важливим є рання діагностика та постійне монітування функції нирок у хворих на АГ та ЦД 2 типу. Оцінюючи перебіг ЦД 2-го типу, особливо за поєднання з АГ, важливим є оцінка функціонального стану серця. На сьогоднішній день загальноновизнаним маркером оцінки функціонального стану скорочувального потенціалу серцевого м'яза, ранньої діагностики серцевої недостатності є N-термінальний мозковий натрійуретичний пептид (NT-proBNP), [3, 5].

Сучасні дані свідчать про участь гіпоксії в процесі формування фіброзу в нирках і прогресування хронічної хвороби нирок. Одним з основних чинників в ланцюжку пошкодження при тканинному дефіциті кисню є індукований гіпоксією фактор (гіпоксія індукційний фактор, ГІФ) [13]. ГІФ-1 $\alpha$  є транскрипційним активатором васкулоендотеліального фактора альфа (ВЕФР) і є критичним для ангіогенних реакцій на гіпоксію. Туморнекротизуючий фактор альфа (ТНФ- $\alpha$ ), який є ос-

новним прозапальним цитокином, активує ГФ-1 $\alpha$  у різних клітинах [11, 9]. В останні роки ряд авторів розглядають ГФ-1 $\alpha$  як неінвазивний маркер ураження нирок, зокрема в експерименті було виявлено збільшення експресії мРНК ГФ-1 $\alpha$  на клітинах ниркового походження при хронічному ураженні нирок [7, 9, 12].

Сполучнотканинний фактор росту (СТФР) відіграє важливу роль у багатьох біологічних процесах, включаючи клітинну адгезію, міграцію, проліферацію, ангіогенез та фіброгенез. Доведено активуючий вплив СТФР на васкуло-ендотеліязалежний ангіогенез [10]. В експериментальних умовах встановлено вплив системної та локальної гіперпродукції СТФР на розвиток діабетичної нефропатії, нефросклерозу [12].

Ліпокаїн, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL) – це секреторний глікопротеїн з молекулярною масою 25 кДа, що є сорідною субодиницею до матриксної металопротеїнази-9, володіє здатністю утворювати ковалентно зв'язаний гетеродимер з колагеназою V. Ліпокаїн на теперішній час розглядається як сучасний маркер переважно тубулярного ураження нирок [8, 14].

**Мета дослідження:** визначення додаткових діагностично-прогностичних маркерів перебігу ЦД 2-го типу за поєднання з есенціальною АГ з урахуванням функції нирок.

**Матеріал і методи дослідження:** Обстежено 75 пацієнтів, серед яких 25 хворих на есенціальну АГ II стадії, медикаментозно компенсованою (I група), 25 хворих на субкомпенсований ЦД 2 типу (глікований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>) – від 7,0 до 11,0), (II група) і 25 хворих на субкомпенсований ЦД 2 типу (III група) в поєднанні з АГ (III група). Серед обстежених було 40 жінок і 35 чоловіків, середній вік (59,8 $\pm$ 5,3) років. Контрольну групу склали 20 здорових донорів. Групи обстежених були співставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД 2 типу. Верифікацію діагнозів проводили згідно наказів МОЗ України № 384 від 24.05.2012 і №1118 від 21.12.2012 [1, 3] відповідно та консультаційних висновків кардіолога й ендокринолога.

Всім пацієнтам проводили загально-клінічне обстеження, контроль офісного систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску. Особливості вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глікемії натще і постпрандіальну глюкозооксидазним методом і показником HbA<sub>1c</sub>; ліпідного обміну – за вмістом у крові загального холестерину, тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Рівень альбумінурії визначали за допомогою смужкових експрес-тестів (PentaPhan, «LaChema»). Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), [15].

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Зниження ШКФ від 60 до 89 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> розцінювали як дисфункцію нирок легкого ступеня, від 30 до 59 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> – середнього ступеня, від 15 до

29 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – середнього ступеня впродовж 3 місяців і більше з наявністю або без ознак ураження нирок, що відповідало визначенню хронічної хвороби нирок (1, 12).

Визначення вмісту ТНФ- $\alpha$ , NT-proBNP, ГІФ-1 $\alpha$ , СТФР у сироватці крові та ліпокаїну (NGAL) в сечі проводили імуноферментним методом з використанням наборів “Diameb” (Франція), Biomedica NT-proBNP (Словацька Республіка), «DRG» (Німеччина), «ADIPO BIOSCIENCE CTGF» (США), «Human Lipocalin-2 Lipocalin-2NGAL» (Biovendor, Чеська Республіка) на напіваавтоматичному ІФА-аналізаторі ER-500 (Sinnowa, Китай)

Клініко-лабораторні дослідження проводили відповідно до рекомендацій фірм-виробників діагностичних тест-систем з використанням сучасних лабораторних технологій та дотриманням етичних принципів Гельсінської Декларації.

Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили за допомогою комп’ютерної програми Microsoft Excel із використанням методів варіаційної статистики, t-критерію Стьюдента та програми “Statistica 7,0 for Windows”. Оцінку статистичної достовірності різниці % визначали за методом  $\chi^2$ . Для з’ясування кореляційного зв’язку між окремими показниками проводили парний факторний кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r) і його достовірності (p).

### **Результати дослідження та обговорення**

Аналіз результатів проведеного дослідження дозволив виявити, що зміни з боку нирок спостерігалися у хворих усіх обстежуваних груп за результатами лабораторних обстежень і були більш вираженими у хворих III групи за поєднання ЦД 2 типу за поєднання з есенціальною АГ, тоді як клінічних проявів не спостерігалось. Зокрема, МАУ діагностована у 20,0% хворих I групи, у 52,0% хворих II групи і у 72,0% хворих III групи. Середній рівень екскреції альбуміну (МАУ) у хворих III групи перевищував такий у здорових на 87,54% (p<0,05), у хворих I групи – на 66,09% (p<0,05), у хворих II групи – на 31,04% (p<0,05) (табл. 1). Рівень мікроальбумінурії більше 50 мг/мл спостерігався у пацієнтів I групи у 4,0% випадків, у пацієнтів II групи – у 32,0% випадків, у пацієнтів III групи – у 48,0% випадків (p<0,05) – значно частіше порівняно з іншими групами. Відомо, що за наявності МАУ вище 50 мг/доб значно зростає ризик виникнення серцево-судинних ускладнень [11, 12]. Окрім того, у 16,0% хворих II групи і 28,0% хворих III групи виявлено незначно виражену протеїнурію – до 0,66 г/л.

Найбільш зниженою ШКФ була у хворих III групи і складала (67,7 $\pm$ 4,8) мл/хв, що було меншим за показник у здорових на 37,72% (p<0,05), у хворих I групи – на 28,06% (p<0,05), у хворих II групи – на 48,0% (p<0,05).

Таблиця 1. Клініко-лабораторні показники хворих на цукровий діабет 2-го типу в поєднанні з артеріальною гіпертензією,  $M \pm m$ 

Показники	Здорові, n=20	Хворі I групи, n=25	Хворі II групи, n=25	Хворі III групи, n=25
Глікемія натще, ммоль/л	4,26±,18	4,69 ± 0,25●	8,33 ± 0,36*●	9,27 ± 0,56*
HbA <sub>1c</sub> (%)	4,62±0,25	4,78 ± 0,30●	7,74 ± 0,38*●	8,83± 0,40*
САТ (мм.рт.ст.)	122,4±4,3	143,5±5,9	132,2 ± 5,0*●	148,8±7,1*
ДАТ (мм.рт.ст.)	77,5 ± 4,6	88,4±5,6	82,5 ± 5,2●	92,7±6,3
Альбумінурія (мг/л)	7,90 ± 1,22	14,52±1,03*●	22,72±1,90*●	29,40±2,16*
Протеїнурія, г/л	-	-	0,28±0,02	0,55±0,04
ШКФ (мл/хв)	108,7± 5,8	94,1 ± 5,3*●	78,4 ± 4,7*	67,7 ± 3,5*
Сечовина (ммоль/л)	5,53±0,37	6,64 ± 0,46●	7,78 ± 0,52*●	9,15 ± 0,60*
Креатинін (ммоль/л)	80,4 ± 5,6	107,3 ± 6,2*●	130,4 ± 7,5*	146,8 ± 8,2*
Альбумін/креатинін сечі, мг/ммоль	2,27±0,08	3,65±0,18	6,39±0,44	8,51±0,56
Загальний холес- терин (ммоль/л)	4,42± 0,22	5,52 ± 0,27*●	6,19 ± 0,31*●	6,89 ± 0,35*
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,65±0,13	1,35 ± 0,12*●	1,22 ± 0,10*	1,13 ± 0,08*
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,13±0,15	2,68 ± 0,20*●	3,15 ± 0,23*	3,59± 0,25*
Тригліцериди (ммоль/л)	1,38±0,10	1,82 ± 0,15*●	2,20 ± 0,18*	2,47± 0,21*

Примітки: n – кількість хворих у групі; \* – вірогідність відмінності від здорових,  $p < 0,05$ ; ● – вірогідність відмінності від III групи,  $p < 0,05$ .

У хворих на ЦД 2 типу за поєднання з есенціальною АГ виявлено кореляції між показниками САТ і МАУ – ( $r = +0,38$ ;  $p < 0,05$ ), показниками САТ і ШКФ – ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ).

Рівень HbA<sub>1c</sub>, як показника перебігу ЦД, у хворих III групи склав (8,83±0,40)%, що перевищувало показник у здорових на 47,68% ( $p < 0,05$ ), у хворих I групи – на 45,87% ( $p < 0,05$ ), у хворих II групи – на 12,34% ( $p < 0,05$ ), що вказує на більш виражене порушення вуглеводного обміну за наявності поєднання ЦД 2 типу та есенціальної АГ в обстежених хворих. У хворих III групи нами виявлено кореляції між рівнем HbA<sub>1c</sub> та САТ – ( $r = +0,56$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем HbA<sub>1c</sub> та МАУ – ( $r = +0,68$ ;  $p < 0,05$ ), між рівнем HbA<sub>1c</sub> та ШКФ – ( $r = -0,63$ ;  $p < 0,05$ ), що вказує на взаємозв'язок порушень функціонального стану нирок і вуглеводного обміну за поєднання ЦД 2 типу за поєднання з есенціальною АГ.

За результатами обстеження виявлено атерогенну спрямованість порушень ліпідного спектру крові в обстежених хворих. Зокрема, у хворих III групи збільшений вміст загального холестерину склав (6,89±0,35) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими і перевищував такий у хворих I групи на 19,88% ( $p < 0,05$ ), у хворих II групи – на 10,16% ( $p < 0,05$ ). Вміст ТГ у хворих III групи склав (2,47±0,21) ммоль/л

( $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими і перевищував такий показник у хворих I групи на 26,32% ( $p < 0,05$ ), у хворих II групи – на 10,93% ( $p < 0,05$ ). Вміст ЛПНЩ у хворих III групи складав ( $3,59 \pm 0,25$ ) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими і перевищував такий показник у хворих I групи на 25,35% ( $p < 0,05$ ), у хворих II групи – на 12,26% ( $p < 0,05$ ). Вміст антиатерогенних ЛПВЩ був зменшеним і складав ( $1,13 \pm 0,08$ ) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими і нижчим від такого у хворих I групи на 16,30% ( $p < 0,05$ ), у хворих II групи – на 7,38% ( $p < 0,05$ ).

Більш виражена дисліпідемія у хворих II групи може бути додатковим чинником ураження судинної стінки. За показниками ліпідограми у хворих III групи високий ризик серцево-судинних захворювань за критеріями European Diabetes Policy Group встановлений у 76,0% випадків, помірний – 24,0% випадків; у хворих I групи – у 32,0% і 68,0% відповідно, ( $p < 0,05$ ), у хворих II групи – у 48,0% і 52,0% відповідно.

Проведено вивчення кореляційних взаємозв'язків між рівнем  $HbA_{1C}$  і показниками ліпідограми. Зокрема, між рівнем  $HbA_{1C}$  і вмістом загального холестерину виявлено прямий кореляційний зв'язок ( $r = +0,48$ ,  $p < 0,05$ ); між рівнем  $HbA_{1C}$  і ТГ – ( $r = +0,45$ ,  $p < 0,05$ ), між рівнем  $HbA_{1C}$  і ЛПНГ – ( $r = +0,41$ ,  $p < 0,05$ ); між рівнем  $HbA_{1C}$  та ЛПВГ встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку ( $r = -0,58$ ,  $p < 0,05$ ), що вказує на вплив декомпенсації ЦД 2 типу на вираження дисліпідемії.

Встановлені кореляції між вмістом холестерину та показником САТ – ( $r = +0,41$ ;  $p < 0,05$ ), МАУ – ( $r = +0,32$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ – ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ); між вмістом ЛПНЩ та показником САТ – ( $r = +0,49$ ;  $p < 0,05$ ), МАУ – ( $r = +0,41$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ – ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ); між вмістом ТГ та показником САТ – ( $r = +0,52$ ;  $p < 0,05$ ), МАУ – ( $r = +0,45$ ;  $p < 0,05$ ), ШКФ – ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ), що вказує на вплив порушень ліпідного обміну не тільки на перебіг ЦД 2-го типу і АГ, але і порушення функціонального стану нирок за наявності поєднаної патології.

За результатами досліджень встановлено збільшення вмісту ТНФа у крові хворих III групи в 3,17 рази порівняно зі здоровими, у хворих I і II груп – в 1,4 і 2,23 рази відповідно ( $p < 0,05$ ), що свідчить про розвиток субклінічного запалення, найбільш вираженого за наявності коморбідності захворювань. Це супроводжувалося розвитком гіпоксії за збільшенням вмісту в крові ГіФ-1а у 1,61; 2,38 і 3,34 рази у хворих I, II і III груп відповідно порівняно зі здоровими ( $p < 0,05$ ). Виявлено кореляції між вмістом ТНФа та ГіФ-1а ( $r = +0,63$ ;  $p < 0,05$ ); ТНФа та альбумін/креатинін співвідношенням, зниженням ШКФ ( $r = +0,46$ ;  $r = +0,42$ ;  $p < 0,05$ ); ГіФ-1а та альбумін/креатинін співвідношенням, зниженням ШКФ ( $r = +0,48$ ;  $r = +0,59$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчить про несприятливий вплив системного запалення і гіпоксії на функціональний стан нирок.

Встановлено збільшення вмісту в крові СТФР у 1,61; 2,38 і 3,34 рази у хворих I, II і III груп відповідно порівняно зі здоровими ( $p < 0,05$ ),

що вказує на активацію фіброгенезу і, опосередковано – ангиогенезу і супроводжувалося зниженням ШКФ ( $r=+0,60$ ;  $p<0,05$ ). Про більш виражене ураження нирок за наявності АГ та ЦД 2-го типу в обстежених хворих свідчило збільшення вмісту ліпокаїну (NGAL) в сечі у 1,54; 3,05 і 4,12 рази у хворих I, II і III груп відповідно ( $p<0,05$ ), що супроводжувалося збільшенням вмісту в крові NT-proBNP у 1,49; 1,68 і 2,64 рази у хворих I, II і III груп відповідно ( $p<0,05$ ). Кореляція між вмістом ліпокаїну (NGAL) в сечі і показником NT-proBNP складала ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ), що, на нашу думку, вказує на несприятливий вплив діабетичної нефропатії на функціональний стан серця.

### Висновки

1. У хворих на ЦД 2-го типу за поєднання з есенціальною АГ на тлі порушення вуглеводного і ліпідного обміну характерним є розвиток нефропатії.

2. Ураження нирок у хворих на ЦД 2-го типу за поєднання з есенціальною АГ супроводжується збільшенням вмісту ТНФ- $\alpha$ , NT-proBNP, ГФ-1 $\alpha$ , СТФР у крові та ліпокаїну (NGAL) в сечі, які можуть виступати додатковими діагностично-прогностичними маркерами прогресування поєднаної патології (табл. 2).

Таблиця 2. Біомаркери перебігу цукрового діабету 2-го типу в поєднанні з артеріальною гіпертензією,  $M\pm m$

Показники	Здорові, n=20	Хворі I групи, n=25	Хворі II групи, n=25	Хворі III групи, n=25
NT-proBNP, пмоль/л	198,53 $\pm$ 8,16	295,04 $\pm$ 11,72*•	332,70 $\pm$ 12,28*•	523,54 $\pm$ 16,12*
ТНФ $\alpha$ , пг/мл	20,29 $\pm$ 1,26	28,43 $\pm$ 1,72*•	45,30 $\pm$ 2,39*•	64,35 $\pm$ 3,72*
ГФ-1 $\alpha$ , пг/мл	15,73 $\pm$ 0,82	25,35 $\pm$ 1,09•	37,51 $\pm$ 1,75*•	52,48 $\pm$ 3,26*
СТФР, пмоль/л	64,25 $\pm$ 1,70	123,35 $\pm$ 6,18*•	230,46 $\pm$ 9,82*•	340,53 $\pm$ 13,68*
Ліпокаїн в сечі, нг/мл	7,32 $\pm$ 0,36	11,28 $\pm$ 0,53*•	22,36 $\pm$ 1,05*•	30,16 $\pm$ 1,59*

Примітки: n – кількість хворих у групі; \* – вірогідність відмінності від здорових,  $p<0,05$ ; • – вірогідність відмінності від III групи,  $p<0,05$ .

### Перспективи подальших досліджень

Подальші наукові дослідження доцільно спрямувати на пошуки ефективних схем лікування з метою попередження ураження нирок у хворих на ЦД 2-го типу та есенціальну АГ.

### Література

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Цукровий діабет 2 типу». Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 [Електронний

- ресурс]. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118\\_1\\_2012\\_.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118_1_2012_.pdf).
2. Беловол А.Н. Патогенетические особенности сочетанного течения артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа / А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова, Е.В. Аль-Травнех // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2017. – №1. С. 4-9.
  3. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012. – 2012. – С. 107.
  4. Перцева Н.О. Зв'язок морфологічних змін формених елементів крові з ендотеліальною функцією, функцією нирок і ліпідемічним профілем у хворих на цукровий діабет 2 типу з субоптимальним глікемічним контролем і артеріальною гіпертензією / Н.О. Перцева // Morphologia. – 2016. – № 10(1). – С. 62-71.
  5. Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання: Методичні рекомендації Робочої групи Асоціації кардіологів України та Асоціації ендокринологів України з метаболічного синдрому, діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Асоціація кардіологів України. – 2014. – 40 с.
  6. Стандарти медичної допомоги при діабеті. Американська діабетична асоціація (ADA) // Лікування Діабету. – 2017. – Vol. 40 (Suppl. 1). – С. 75-98.
  7. Allison S.J. Diabetic nephropathy: HIF activation in prevention of diabetic nephropathy / S.J. Allison // Nat. Rev. Neph. – 2014. – Vol. 10. – P. 612. DOI:10.1038/nrneph.2014.177
  8. Kidney Injury Marker 1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Chronic Kidney Disease [Електронний ресурс] / E.Castillo-Rodriguez, R. Fernandez-Prado, C. Martin-Cleary, M.S. Pizarro-Sánchez, M.D. Sanchez-Niño, A.B. Sanz et al. // Nephron. – 2017. – Vol. 136. – P. 263-267. DOI: <https://doi.org/10.1159/000447649>
  9. Hypoxia, HIF, and Associated Signaling Networks in Chronic Kidney Disease [Електронний ресурс] / Liu Jing, Wei Qingqing, Guo Chunyuan, Dong Guie, Liu Yu, Tang Chengyuan et al. // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18(5). – P. 950. Режим доступу: DOI: 10.3390/ijms18050950
  10. Elevated Urinary Connective Tissue Growth Factor in Diabetic Nephropathy Is Caused by Local Production and Tubular Dysfunction [Електронний ресурс] / G.F. Gerritsen Karin, Leeuwis Jan Willem, Maarten P. Koeners, J.L. Bakker Stephan et al. // J. of Diabetes Research. – 2015. – Vol. 2015. – 11 p. Режим доступу: DOI:<http://dx.doi.org/10.1155/2015/539787>
  11. The effects of HIF-1 $\alpha$  and VEGF on wound healing in diabetic mice [Електронний ресурс] / C. Lin, G. Yin, M. Ou, S. Zheng // Biomed. Research. – 2017. – Vol.28 (18). – P. 8121-8124. Режим доступу: DOI:



- <http://www.alliedacademies.org/articles/the-effects-of-hif1-and-vegf-on-wound-healing-in-diabetic-mice.pdf>
12. Hypoxia Inducible Factor 1: A Urinary Biomarker of Kidney Disease [Електронний ресурс] / S. Movafagh, D. Raj, M. Sanaei-Ardekani, D. Bhatia, K. Vo, M. Mahmoudieh et al. // Clin. Transl. Sci. – 2017. – Vol. 10(3). – P. 201-207. Режим доступу: DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28181420>
  13. HIF-1 Mediates Renal Fibrosis in OVE26 Type 1 Diabetic Mice [Електронний ресурс] / В.К. Nayak, K. Shanmugasundaram, W.E. Friedrichs, R. C. Savaglierii, M. Patel, J. Barnes et al. // Diabetes. – 2016. – Vol. 65. – P. 1387-1397. Режим доступу: DOI: 10.2337/db15-0519
  14. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease progression in patients with chronic kidney disease [Електронний ресурс] / M. L.Patel, R. Sachan, A. Verma, R. Kamal, K. K. Gupta // Indian J. Nephrol. – 2016. – Vol. 26(2) . – P. 125-130. Режим доступу: DOI: 10.4103/0971-4065.157799
  15. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation outperforms the Modification of Diet in Renal Disease equation for estimating glomerular filtration rate in chronic systolic heart failure [Електронний ресурс] / MA Valente, HL Hillege, G. Navis, AA Voors, PH Dunselman, DJ van Veldhuisen, K. Damman // Eur. J. Heart Fail. – 2014. – Vol. 16(1). – P. 86–94. Режим доступу: doi: 10.1093/eurjhf/hft128. Epub 2013 Dec 3. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23901055>

*Стаття надійшла до редакційної колегії 23.11.2017 р.*

*Рекомендовано до друку д.м.н., професором Матейком Г.Б.,  
д.м.н., професором Кончею В.С. (м. Тернопіль)*

## **DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC MARKERS OF THE DIABETES MELLITUS TYPE 2 COURSE IN CONNECTION WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION TAKING INTO ACCOUNT THE KIDNEY FUNCTION**

**N. H.Virstyuk, A. O. Ikwuka**

*Ivano-Frankivsk National Medical University;  
76018, Ivano-Frankivsk, Galytska Str., 2;  
e-mail: aloysiusweet@yahoo.com*

*In diabetes mellitus type 2 combined with essential hypertension, the risk of kidney failure increases by 15-20 times; the course of combined pathology is often accompanied by the development of heart failure. Therefore, it is important to have early diagnosis and monitoring of kidney damage and prediction of cardiac dysfunction.*

**The aim of the research:** Determination of additional diagnostic and prognostic markers of the course of diabetes mellitus type 2 in combination with essential hypertension, taking into account the function of the kidneys.

**Materials and methods:** 75 patients were examined, including 25 patients with drug-compensated essential hypertension stage II, 25 patients with diabetes mellitus type 2 subcompensated and 25 patients with diabetes mellitus type 2 subcompensated combined with essential hypertension. Determination of carbohydrate metabolism based on assessment of glycated hemoglobin ( $HbA_{1C}$ ), blood lipid profile tests, kidney function tests *e.t.c.* were carried out. The content of the tumor necrosis factor alpha ( $TNF-\alpha$ ), N-terminus of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) induced by hypoxia factor-1 alpha ( $GIF-1\alpha$ ), connective tissue growth factor (CTGF) in blood and lipocaine (NGAL) in urine were determined using immunoassay method followed by statistical processing of the results.

**Results:** In patients with DM2 combined with EH, there is a severe violation of kidney function with increasing albuminuria and a decrease in glomerular filtration rate (GFR). Correlation between increased albuminuria, reduced GFR, systolic blood pressure (SBP),  $HbA_{1C}$ , total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and low density lipoprotein (LDL) indicate the multifactorial process of kidney damage in patients with DM2 combined with EH and a high risk of cardiovascular diseases. An increase in the content of  $TNF-\alpha$ , NT-proBNP,  $GIF-1\alpha$ , CTGF in serum and lipocaine (NGAL) in urine in patients with hypertension, type 2 diabetes, and especially with combined pathology, were observed, which correlated with an increase in the albumin-creatinine index and decrease in GFR.

**Conclusions:** In patients with type 2 diabetes, in combination with essential hypertension on the background of carbohydrate and lipid metabolism disorder, the development of nephropathy is characterized by an increase in the content of  $TNF-\alpha$ , NT-proBNP,  $GIF-1\alpha$ , blood FTP in the urine and lipocaine (NGAL) which can act as additional diagnostic and prognostic markers for the progression of combined pathology.

**Key words:** diabetes mellitus, essential hypertension, kidney function tests, diagnostic and prognostic markers