

Клініко-патогенетичні особливості кардіоренального синдрому та предиктори його формування у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу в постковідному періоді

Ю.Б. Бельчіна,
Т.С. Цимбал,
С.М. Ткач,
С.А. Черв'якова,
Л.К. Соколова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Серед негативних наслідків пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), спалах якої почався в м. Ухань, сьомому за величиною місті в Китаї, стало погіршення кардіоренальної системи, особливо у хворих на цукровий діабет (ЦД). Актуальність проблеми зумовлена тим, що ці стани мають низку загальних патогенетичних механізмів, які призводять до взаємного обтяження. Хворі на ЦД, які перенесли COVID-19, формують специфічну категорію поліморбідних хворих із поєднанням серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок (ХХН). Кардіоренальний синдром (КРС) – це патофізіологічне порушення функціонування серця або нирок, за якого дисфункція одного органа може призвести до погіршення роботи іншого. Як наслідок, розвивається загальна декомпенсація та збільшення летальності серед хворих. Формування і прогресування наявного КРС у хворих на ЦД 1-го та 2-го типу (ЦД1 і ЦД2) відбувається за різними механізмами. У хворих на ЦД2 частіше розвивається КРС 2-го або 5-го типу, а у хворих на ЦД1 – КРС 4-го типу. Основним критерієм важкості КРС є наявна альбумінурія, а не розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). **Мета роботи** – вивчити клініко-патогенетичні особливості та предиктори формування кардіоренального синдрому у хворих на ЦД1 і ЦД2 в постковідному періоді. **Матеріал і методи.** Робота виконана на базі відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі – Інститут). Впродовж 2000-2024 рр. було обстежено та проліковано 792 хворих на ЦД1 та ЦД2, 84% з яких перехворіли на COVID-19. Середній вік хворих становив $(33,8 \pm 1,04)$ року, із тривалістю ЦД від 4 до 38 років $(16,00 \pm 1,33)$ року. **Результати.** У результаті дослідження ХХН було діагностовано у 38% хворих на ЦД, у 67% хворих на ЦД2, серед яких співвідношення альбуміну/креатиніну (САК) менше ніж 30 мг/г виявлено лише у

27,9% хворих, альбумінурію високого ступеня – у 72,1%. При визначенні рівня аполіпопротеїна А1 (apolipoprotein A1, ApoA1), у крові хворих на ЦД і особливо на COVID-19 було виявлено значуще нижчий рівень порівняно зі здоровими людьми, що може бути одним із перспективних маркерів важкого COVID-19. Крім того, спостерігали зростання рівня патогенетично вагомого показника, який відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні ХХН, а саме профібротичного цитокіну трансформуючого фактора росту бета 1 (transforming growth factor beta 1, TGF- β 1) в сироватці крові хворих на ЦД1 до появи альбумінурії, тобто на ранніх стадіях ХХН, і зростання його в міру прогресування цього ускладнення. Симптоми депресії в госпіталізованих хворих на ЦД діагностували в 74,3% хворих, у середньому у 2 рази частіше в жінок, ніж у чоловіків, найчастіше в жінок із ЦД2 старшої вікової категорії (60-75 років), в яких нерідко спостерігають тяжку форму депресії. **Висновки.** Таким чином, вивчення особливостей формування КРС в постковідному періоді залежно від типу ЦД, воєнного стресу та тривалості порушень вуглеводного обміну дозволило розробити та впровадити клініко-діагностичний алгоритм оптимальних схем діагностики та лікування цієї категорії хворих.

Ключові слова: цукровий діабет, коронавірусна хвороба, ліпопротеїни, кардіоренальний синдром, депресивний стан.

COVID-19 (хвороба, викликана коронавірусом SARS-CoV-2) – епідеміологічна проблема в усьому світі, наслідки якої продовжують вивчати в усіх країнах світу. Пандемія COVID-19 призвела до погіршення кардіоренальної системи у хворих на ЦД1 і ЦД2.

Варто відзначити, що популяція хворих із чинниками кардіоренальної системи (чоловіча стать, похилий вік, ЦД, артеріальна гіпертензія, ожиріння), серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями характеризується підвищеним рівнем захворюваності на COVID-19. Хворі з коронарною хворобою, серцевою недостатністю або аритміями мають вищий ризик смерті за цього захворювання. Це вказує на взаємодію патофізіологічних процесів, що відбуваються у хворих із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) і COVID-19, хоча механізми, відповідальні за це, недостатньо вивчені, а гіпотези все ще перевіряються в численних обсерваційних та експериментальних дослідженнях.

Усе вищенаведене підкреслює актуальність дослідження, що було виконане протягом 2022-2024 рр. у відділі діабетології Інституту.

Згідно з попередніми оцінками, хворі на ЦД виявилися схильними до розвитку більш серйозного перебігу COVID-19 [1].

Залишаються недослідженими питання безпечного лікування хворих на ЦД, що захворіли на COVID-19 та проблеми віддалених наслідків. Для отримання відповідей на поставлені питання щодо зв'язків із ЦД та COVID-19 необхідні обсерваційні популяційні дослідження ЦД та чинників ризику його розвитку.

Таким чином, із метою вивчення основних патофізіологічних механізмів перебігу

коронавірусної хвороби на тлі ЦД, вважається доцільним здійснити збір і систематизацію максимально повної клінічної інформації щодо хворих на ЦД, в анамнезі яких є перенесене коронавірусне захворювання, а саме, їхні клініко-демографічні дані, структурно-функціональний стан серця, вазорегуляторні особливості, метаболічний та глікемічний профілі, біомаркери захворювання, оксидантного статусу та системного запалення, а також якість і тривалість життя хворих, стан когнітивної функції, коморбідні стани, клінічну відповідь на лікування та прихильність до останнього.

Мета дослідження – вивчити клініко-патогенетичні особливості та предиктори формування КРС у хворих на ЦД1 і ЦД2 в постковідному періоді.

Матеріал і методи

Дослідження виконували у відділі діабетології Інституту. Протокол дослідження був затверджений Комітетом з етики установи. Усі хворі підписали інформовану згоду на використання біоматеріалів для проведення подальших діагностичних і наукових досліджень. До дослідження були залучені 792 хворих на ЦД1 та ЦД2, із яких 84% переохворіли на COVID-19. Середній вік хворих коливався у межах 21-48 років ($33,8 \pm 1,04$ року). Кров отримували за допомогою стандартної венепункції та зберігали в пробірках з ЕДТА. Плазму відокремлювали центрифугуванням протягом 10 хв після забору крові. Зразки зберігали при -80°C до використання.

Прикладні дослідження



Рис. 1. Покроковий алгоритм діагностики та лікування кардіоренального синдрому при ЦД у постковідний період в умовах воєнного дистресу

Fig. 1. Step-by-step algorithm for the diagnosis and treatment of cardiorenal syndrome in DM in the post-Covid period in the conditions of military distress

Результати дослідження представлені як $M \pm m$. Для порівняння даних був використаний t-тест Стьюдента. Значення $p \leq 0,05$ вважали значущими.

Дослідження виконано в атестованій клініко-діагностичній лабораторії Інституту, що має «Свідоцтво про атестацію» № ПТ – 179/21, яке засвідчує, що клініко-діагностична лабораторія атестована на підставі Закону України «Про метрологію та метрологічну діяльність» і відповідає критеріям атестації вимірювальних лабораторій відповідно до Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі на виконання вимірювання показників об'єктів згідно з галуззю, що зазначена в додатку до свідоцтва і є невіддільною його складовою частиною.

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження надані для кожного розділу окремо.

Покроковий алгоритм діагностики та лікування КРС при ЦД у постковідному періоді в умовах воєнного дистресу (рис. 1).

Результати та обговорення

Оцінка рівня ApoA1 та впливу цукрознижувальних препаратів на його рівень у хворих на ЦД та коморбідними захворюваннями на тлі COVID-19

Для обстеження хворих на COVID-19 використовували плазму крові 60 хворих на ЦД та 21 хворого (13 жінок та 8 чоловіків) із ЦД, ССЗ та COVID-19. Як контроль використали кров здорових людей ($n=7$) без супутніх захворювань, репрезентативних за віком. Рівень глікованого гемоглобіну у хворих на ЦД становив $(9,62 \pm 0,27)$ %; індекс маси тіла – $(30,69 \pm 1,06)$ кг/м². Вміст глюкози натще в крові хворих на COVID-19 та ЦД становив $(9,60 \pm 0,92)$ ммоль/л, на момент виписки – $(6,72 \pm 0,62)$ ммоль/л. Середнє насичення O₂ у хворих із COVID-19 становило $(87,3 \pm 0,7)$ %, що свідчить про важкий перебіг захворювання.

Середній рівень ApoA1 у крові здорових людей дорівнював 1,88 г/л, що знаходиться у верхньому діапазоні норми (2,02-2,25 г/л) (табл. 1)

У хворих на ЦД цей показник значно нижчий – 1,21 г/л, що ближче до нижньої межі норми (1,04-1,08 г/л), а у хворих на ЦД після одужання від COVID-19 – нижче норми

Таблиця 1. Рівень ApoA1 (г/л) у плазмі крові у хворих на ЦД та COVID-19 ($M \pm m$)

Table 1. Plasma ApoA1 levels (g/L) in patients with DM and COVID-19 ($M \pm m$)

№	Групи Groups	n	Рівень ApoA1 ApoA1 level
1	Контроль Control	7	1,885±0,067
2	Хворі на ЦД Patients with DM	60	1,211±0,041 ¹
3	Хворі на ЦД після перенесеного COVID-19 Patients with DM after COVID-19	8	0,976±0,020 ^{1,2}
4	Хворі на ЦД та COVID-19 Patients with DM and COVID-19	16	0,257±0,022 ^{1,3,4}
5	Хворі з COVID-19 Patients with COVID-19	5	0,258±0,044 ^{1,3,4}
6	Хворі з COVID-19 та ССЗ Patients with COVID-19 and cardiovascular disease	5	0,294±0,006 ^{1,3,4}

Примітка. ¹ – $p < 0,0001$ порівняно з контролем; ² – $p < 0,05$ порівняно з групою 2; ³ – $p < 0,0001$ порівняно з групою 2; ⁴ – $p < 0,0001$ порівняно з групою 3. Референтні значення: 1,04-2,05 г/л (чоловіки) і 1,07-2,25 г/л (жінки).

Note. ¹ – $p < 0,0001$ compared to control; ² – $p < 0,05$ compared to group 2; ³ – $p < 0,0001$ compared to group 2; ⁴ – $p < 0,0001$ compared to group 3. Reference values: 1.04-2.05 g/L (men) and 1.07-2.25 g/L (women).

(табл. 1, гр. 3). У хворих на ЦД та COVID-19 вміст ApoA1 у крові дорівнює майже 0,25 г/л, що більш ніж у 4 рази нижче норми та в 7,5 рази нижче контрольних значень. Цікаво, що відмінності між хворими на COVID-19 та ЦД або ССЗ та хворими тільки на COVID-19 – відсутні.

У крові деяких хворих із COVID-19 рівень ApoA1 знизився майже до нульових значень – 0,09 г/л. Той факт, що рівень ApoA1 у крові не знижується у хворих із COVID-19, ЦД та ССЗ порівняно з хворими без супутніх захворювань, свідчить про те, що COVID-19 створює комплекс значуще потужніших чинників, які впливають на вміст ApoA1, і таке зниження досягає межі [2-5]. Варто зазначити, що після одужання від COVID-19 рівень ApoA1 відновлюється, хоча і залишається нижче рівня хворих на ЦД.

Першою чергою на рівень ApoA1 впливають супутні захворювання, а саме: хронічний автоімунний тиреоїдит (ХАТ), хронічна ниркова недостатність та гіпертензія (табл. 2).

Прикладні дослідження

Таблиця 2. Рівень ApoA1 (г/л) у плазмі крові у хворих на ЦД та супутні захворювання (M±m)

Table 2. Plasma ApoA1 levels (g/L) in patients with DM and COVID-19 (M±m)

№	Групи Groups	n	Рівень ApoA1 ApoA1 level
1	Контроль Control	10	1,885±0,067
2	Хворі на ЦД, середнє по групі Patients with DM, group average	60	1,211±0,041 ¹
3	Хворі на ЦД та хронічний автоімунний тиреоїдит Patients with DM and chronic autoimmune thyroiditis	14	1,017±0,026 ^{1,2}
4	Хворі на ЦД без хронічного автоімунного тиреоїдиту Patients with DM and without chronic autoimmune thyroiditis	46	1,212±0,045 ^{1,3}
5	Хворі на ЦД із ХХН Diabetic patients with chronic kidney disease (CKD)	37	1,064±0,041 ^{1,2}
6	Хворі на ЦД без ХХН Patients with DM without CKD	23	1,268±0,037 ^{1,3}
7	Хворі на ЦД з артеріальною гіпертензією Patients with DM with arterial hypertension	39	1,068±0,045 ^{1,2}
8	Хворі на ЦД без артеріальної гіпертензії Patients with DM without arterial hypertension	21	1,214±0,037 ^{1,3}

Примітка. ¹ – $p < 0,0001$ порівняно з контролем; ² – $p < 0,05$ порівняно з групою 2; ³ – $p < 0,05$ порівняно з попередньою групою.

Note. ¹ – $p < 0,0001$ compared to control; ² – $p < 0,05$ compared to group 2; ³ – $p < 0,05$ compared to previous group.

У хворих на ЦД цей показник значно нижчий – 1,21 г/л, що ближче до нижньої межі норми (1,04-1,08 г/л), а у хворих на ЦД після одужання від COVID-19 – нижче норми (табл. 1, гр. 3). У хворих на ЦД та COVID-19 вміст ApoA1 у крові дорівнює майже 0,25 г/л, що більш ніж у 4 рази нижче норми та в 7,5 рази нижче контрольних значень. Цікаво, що відмінності між хворими на COVID-19 та ЦД або ССЗ та хворими тільки на COVID-19 – відсутні.

У крові деяких хворих із COVID-19 рівень ApoA1 знизився майже до нульових значень – 0,09 г/л. Той факт, що рівень ApoA1 у крові не знижується у хворих із COVID-19, ЦД та ССЗ порівняно з хворими без супутніх

захворювань, свідчить про те, що COVID-19 створює комплекс значуще потужніших чинників, які впливають на вміст ApoA1, і таке зниження досягає межі [2-5]. Варто зазначити, що після одужання від COVID-19 рівень ApoA1 відновлюється, хоча і залишається нижче рівня хворих на ЦД.

Першою чергою на рівень ApoA1 впливають супутні захворювання, а саме: хронічний автоімунний тиреоїдит (ХАТ), хронічна ниркова недостатність та гіпертензія (табл. 2).

На рівень ApoA1 впливає метод лікування (табл. 3). Лікування метформіном, у поєднанні з іншими препаратами (переважно інсуліном) та у вигляді монотерапії суттєво не впливає на рівень ApoA1 порівняно із середнім показником для групи 2, 3 та 9 [4, 5]. Монотерапія інсуліном також не впливала на вміст ApoA1 (гр. 8). У хворих, які отримували сульфонілсечовину, рівень ApoA1 значно нижчий від середнього рівня для всієї групи та норми (гр. 4). Значущий позитивний вплив щодо кількості ApoA1 у плазмі спостерігали у хворих, які отримували комбінацію препаратів із НЗКГ2і та, особливо, з ДПП-4і (гр. 5, 6) [6].

Оцінка рівня TGF-β1 у сироватці крові хворих на ЦД1 із різними стадіями ХХН.

При оцінці САК у хворих на ЦД отримані наступні результати (рис. 2).

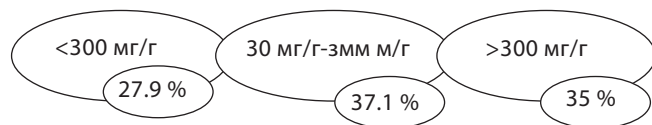


Рис. 2. Хворі на ЦД і ХХН за показниками САК.

Fig. 2. Patients with DM and CKD according to albumin creatinine ratio indicators.

Основним критерієм важкості КРС є наявна альбумінурія, а не розрахункова ШКФ. ХХН було діагностовано в 38% хворих на ЦД1 і в 67% хворих на ЦД2, серед яких САК менше ніж 30 мг/г виявлено лише в 27,9% хворих, виражена альбумінурія, що відповідає ступеням А2-А3, у 72,1%.

При вивченні основних концепцій розвитку та прогресування ХХН стало очевидним те, що провідне місце в патогенезі діабетичної нефропатії (ДН) належить профібротичному цитокіну TGF-β1, який є одним з основних

Таблиця 3. Вплив лікування хворих ЦД на концентрацію АроА1 (г/л) у плазмі крові (M±m)**Table 3.** Effect of treatment of patients with DM on the concentration of АроА1 (g/L) in blood plasma (M±m)

№	Групи Groups	n	Рівень АроА1 АроА1 level
1	Контроль Control	10	1,885±0,067
2	Середнє по групі в крові хворих на ЦД Average by group in the blood of patients with DM	60	1,211±0,041 ¹
3	Комбіноване лікування з метформіном Combination treatment with metformin	47	1,243±0,042 ¹
4	Комбіноване лікування з сульфонілсечовиною Combination therapy with sulfonylurea	10	0,794±0,045 ^{1,2}
5	Комбінація з інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози-2 Combination with inhibitors of sodium-dependent glucose cotransporter-2	47	1,329±0,024 ^{1,2}
6	Комбінація з інгібіторами дипептидилпептидази-4 Combination with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors	24	1,584±0,048 ^{1,2}
7	Комбінація з інсуліном Combination with insulin	32	1,280±0,036 ¹
8	Монотерапія інсуліном Insulin monotherapy	7	1,224±0,042 ¹
9	Монотерапія метформіном Metformin monotherapy	12	1,089±0,060 ¹

Примітка. ¹ – $p < 0,0001$ порівняно з контролем; ² – $p < 0,05$ порівняно з групою 2.

Note. ¹ – $p < 0,0001$ compared to control; ² – $p < 0,05$ compared to group 2.

активаторів фіброгенезу в нирці. Тому з терапевтичного погляду для припинення прогресування ДН потрібні методи, які дали б можливість для пригнічення активності TGF- β 1 [7, 8]. В експериментальних роботах було використано ін'єкції розчину протеогліканів, що пригнічували активність цього профібротичного цитокіну такою самою мірою, як і введення нейтралізуювальних антитіл до TGF- β 1 [7].

Ми здійснили дослідження з визначенням рівня TGF- β 1 у сироватці крові 40 хворих на ЦД I із різними стадіями ДН. Вік хворих коливався від 21 до 48 років (середній вік $33,80 \pm 1,04$ року), тривалість ЦД – від 4 до 38 років (середній вік $16,00 \pm 1,33$ року), тривалість ХХН – від уперше виявленої до 13 років (середній вік $7,30 \pm 0,46$ року). На момент обстеження та забору матеріалу хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділі діабетології Інституту. Контрольну групу становили 31 особа (середній вік – $34,09 \pm 0,38$ року), які не страждали на ЦД, а також не мали в анамнезі супутньої патології нирок і артеріальної гіпертензії.

У стані компенсації (глікозильований гемоглобін – до 7,5%) перебували 13 (32,5%) хворих, у стані декомпенсації – 27 (67,5%). Середній рівень глікозильованого гемоглобіну у всій групі учасників становив $7,9 \pm 0,15\%$. Рівень альбумінуриї коливався від 6 до 950 мг/л (у середньому $133,57 \pm 28,00$ мг/л). Показник креатиніну перебував у діапазоні від 44 до 151 мкмоль/л (у середньому $82,07 \pm 3,55$ мкмоль/л). ШКФ коливалася від 80 до 217 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ (у середньому $136,60 \pm 5,51$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$).

До першої групи було залучено 10 хворих (25% від загальної кількості хворих у досліджуваній групі) віком від 24 до 44 років (середній вік $33,50 \pm 2,42$ року) з вперше виявленою ХХН I ст. A2 (мікроальбумінурія (МАУ) від 20 до 200 мг/л). Показник глікозильованого гемоглобіну в середньому дорівнював $8,25 \pm 0,24\%$. Тривалість ЦД – від 8 до 34 років (середній вік $15,80 \pm 2,55$ року). Рівень креатиніну коливався від 51 до 106 мкмоль/л, середній показник становив $76,50 \pm 5,97$ мкмоль/л. ШКФ була в діапазоні від 109 до 190 мл/хв/ м^2 (у середньому $154,10 \pm 11,41$ мл/хв/ м^2). Рівень МАУ був у межах від 30 до 150 мг/л (у середньому $69,20 \pm 11,88$ мг/л).

Рівень TGF- β 1 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартного набору TGF- β 1 ELISA DE 1864 («Demeditec Diagnostics GmbH», Німеччина).

У контрольній групі (здорові особи без ЦД і патології нирок) рівень TGF- β 1 у сироватці крові в середньому становив $348,70 \pm 9,20$ пг/мл (від 301,70 до 394,49 пг/мл) (табл. 4).

Прикладні дослідження

Таблиця 4. Середня концентрація TGF- β 1 (пг/мл) у сироватці крові хворих різних груп (M \pm m)

Table 4. Average concentration of TGF- β 1 (pg/mL) in the blood serum of patients of different subgroups (M \pm m)

№	Групи Groups	n	Рівень ApoA1 ApoA1 level
1	Контроль Control	10	348,70 \pm 9,20
2	Хворі на ЦД1 з вперше виявленою ХХН I ст. A2 Patients with type 1 DM (T1DM) and with newly diagnosed CKD stage I. A2	10	409,36 \pm 18,08 ²
3	Хворі на ЦД1 із ХХН I ст. A2 в анамнезі Patients with T1DM and with a history of CKD stage I A2	10	467,40 \pm 17,70 ^{1,5,7}
4	Хворі на ЦД1 із ХХН II ст. A3 в анамнезі Patients with T1DM and with a history of CKD stage II A3	10	470,80 \pm 16,58 ^{1,4,6}
5	Хворі на ЦД1 без ХХН Patients with T1DM and without CKD	10	394,09 \pm 19,40 ³

Примітка. ¹ – $p < 0,001$ порівняно з контролем; ² – $p < 0,01$ порівняно з контролем; ³ – $p < 0,05$ порівняно з контролем; ⁴ – $p < 0,001$ порівняно з групою 2; ⁵ – $p < 0,01$ порівняно з групою 2; ⁶ – $p < 0,001$ порівняно з групою 5; ⁷ – $p < 0,01$ порівняно з групою 5. Референтні значення: 43,10-56,30 пг/мл.

Note. ¹ – $p < 0.001$ compared to the control; ² – $p < 0.01$ compared to the control; ³ – $p < 0.001$ compared to the control; ⁴ – $p < 0.001$ compared to the group 2; ⁵ – $p < 0.01$ compared to the group 2; ⁶ – $p < 0.001$ compared to the group 5; ⁷ – $p < 0.001$ compared to the group 5. Reference values: 43,10-56,30 pg/mL.

До 1-ї групи було залучено 10 хворих із ЦД1 та вперше виявленою ХХН I ст. A2. Концентрація TGF- β 1 у сироватці крові цих хворих у середньому дорівнювала 409,36 \pm 18,08 пг/мл (300,8-489,4). Показник перевищував такий контрольної групи, збільшення концентрації TGF- β 1 у сироватці крові спостерігали в 7 хворих (середнє значення – 421,42 \pm 14,47 пг/мл; $p < 0,01$).

До 2-ї групи увійшли 10 хворих, що мали в анамнезі ХХН I ст. A2 (наявність МАУ в сечі декілька років) і приймали препарати групи інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Медіана TGF- β 1 сироватки крові становила 467,4 \pm 17,7 пг/мл (348,7-512,8 пг/мл).

Підвищену концентрацію цього профібротичного цитокіну (вище, ніж у контрольній групі) мали майже всі хворі, які входили до цієї групи (9 хворих), – у середньому 480,60 \pm 11,23 пг/мл ($p < 0,01$).

У 3-й групі були хворі, які в анамнезі мали ХХН II ст. A3 (наявність МАУ декілька років). Концентрація TGF- β 1 у сироватці крові була вищою, ніж у контрольній групі, в усіх 10 хворих і становила в середньому 470,80 \pm 16,58 пг/мл (403,1-586,1 пг/мл) ($p < 0,001$).

4-у групу становили хворі на ЦД1 без ХХН – 0 ст. A1 (нормоальбумінурія). Рівень цього фактора росту коливався в межах від 300,5 до 482,6 пг/мл (у середньому 394,09 \pm 19,40 пг/мл). Підвищену концентрацію TGF- β 1 сироватки крові мали 8 хворих, середній показник – 413,7 \pm 17,4 пг/мл ($p < 0,05$).

Під час аналізу середніх показників TGF- β 1 сироватки крові у хворих на ЦД1 з різними стадіями ХХН отримано наступні дані, які наведені нижче.

У 1-й групі хворих на ЦД1 із вперше виявленою ХХН I ст. A2 середній рівень TGF- β 1 у сироватці крові був вірогідно вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Проте з порівняння концентрації TGF- β 1 сироватки крові у хворих цієї групи з хворими, які мали в анамнезі ХХН I ст. A2 та ХХН II ст. A3, визначався знижений рівень цього показника з вірогідністю $p < 0,05$ і $p < 0,002$ відповідно. Втім, між концентраціями TGF- β 1 у сироватці крові хворих із вперше діагностованою ХХН I ст. A2 та хворих на ЦД1 без ХХН A1 вірогідної різниці виявлено не було ($p > 0,05$).

У 2-й групі хворих із ХХН I ст. A2 в анамнезі середній рівень TGF- β 1 у сироватці крові був вірогідно вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$), а також групою хворих, у котрих ХХН I ст. A2 було діагностовано вперше ($p < 0,01$), та групою хворих на ЦД1 без ХХН A1 ($p < 0,01$). Рівні TGF- β 1 у сироватці крові у хворих на ХХН в анамнезі I ст. A2 (2-га група) та II ст. A3 (3-тя група) вірогідно не відрізнялися між собою ($p > 0,05$).

У 3-й групі (ХХН II ст. A3 в анамнезі) концентрація TGF- β 1 сироватки крові була вищою порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), групою хворих на ХХН I ст. A2, виявленою вперше ($p < 0,001$), та хворих без ХХН A1 ($p < 0,001$). Рівні TGF- β 1 у сироватці крові

хворих 2-ї та 3-ї груп вірогідно між собою не відрізнялися ($p > 0,05$).

У 4-й групі хворих (із нормоальбумінурією) було виявлено підвищення концентрації TGF- β 1 сироватки крові порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Цей показник був нижчим, аніж у групі хворих, котрі в анамнезі мали ХХН II ст. А3 ($p < 0,01$), а також вірогідно нижчим порівняно з групою хворих, що мали в анамнезі ХХН I ст. А2 ($p < 0,01$). Однак з порівняння рівнів цього профібротичного цитокіну в групах хворих на ХХН та без з виявленою вперше ХХН I ст. А2 вірогідної різниці між ними зафіксовано не було ($p > 0,05$).

Отже, концентрація TGF- β 1 у сироватці крові хворих на ЦД1 із різними стадіями ХХН зростала в міру прогресування ХХН. У хворих на ЦД1 без ХХН не було виявлено збільшення цього показника. У 1-й групі (хворі на ЦД1 із вперше виявленою ХХН I ст. А2) він був більшим на 17,4%, ніж у контрольній групі. У 2-й групі (ХХН I ст. А2 в анамнезі) концентрація цього профібротичного цитокіну була на 35% вищою, ніж у контрольній групі, та на 14,2% вищою, ніж у 1-й групі. У хворих 3-ї групи (із ХХН II ст. А3 в анамнезі) цей показник був на 35% вищим, ніж у групі контролю, на 15% вищим, ніж у 1-й групі, та на 0,7% вищим, ніж у 2-й групі.

Максимальну концентрацію профібротичного цитокіну зафіксовано в групі хворих на ЦД1, що мали в анамнезі ХХН II ст. А2. У них було збільшення концентрації порівняно з контрольною групою майже в 1,5 раза. У хворих на ЦД1, що мали в анамнезі ХХН I ст. А2 та ХХН II ст. А3, рівні TGF- β 1 у сироватці крові вірогідно не відрізнялися.

З метою вивчення взаємозв'язку між вмістом TGF- β 1 у сироватці крові хворих на ЦД1 із різними стадіями ХХН і низкою інших показників ми провели кореляційний аналіз. Виявлено статистично вірогідний прямий кореляційний взаємозв'язок між рівнем TGF- β 1 сироватки крові та тривалістю ХХН у хворих на ЦД1. Коефіцієнт кореляції становив $r = 0,5$ ($p > 0,05$).

Також було встановлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією TGF- β 1 у сироватці крові та МАУ у хворих на ЦД1 ($r = 0,3$, $p < 0,05$).

Окрім того, виявлено прямий кореляційний взаємозв'язок між тривалістю ЦД1 та

концентрацією TGF- β 1 у сироватці крові. Коефіцієнт кореляції в цій групі дорівнював $r = 0,3$ ($p < 0,05$).

Таким чином, зростання рівня TGF- β 1 у сироватці крові було відзначено до появи МАУ, тобто на доклінічних стадіях ДН, і в міру прогресування цього ускладнення вміст профібротичного цитокіну продовжував зростати. Отже, TGF- β 1 – це патогенетично вагомий показник, який відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні ХХН.

Психоемоційний стан хворих на ЦД в умовах повномасштабної воєнної агресії

У хворих на ЦД депресію спостерігають у 22,8-71,2% випадків, що набагато більше, ніж у загальній популяції [9, 10]. Важка соматична патологія призводить до збільшення хворих до 38,2% з онкологічною патологією і до 53,3% із серцево-судинними захворюваннями, негативно впливаючи на прогноз хвороби й тривалість життя [11, 12].

Не виняток становлять тяжкі хворі з ускладненнями ЦД. Так, у госпіталізованих до відділу діабетології хворих, згідно з попередніми нашими дослідженнями, депресивний синдром (ДС) спостерігали в 60,4% випадків [13].

Відомо, що досягнення компенсації ЦД залишається основною метою при лікуванні хворих за сучасних умов у світі [14]. Важливість покращення психоемоційного стану у хворих на ЦД обумовлена не тільки погіршенням якості життя при депресії, але й погіршенням водночас глікемічного контролю та перебігу ускладнень ЦД [15, 16]. Крім того, наявність депресії призводить до погіршення самоконтролю ЦД, пришвидшення прогресування його ускладнень та підвищення ризику суїциду. Дослідження показують, що ЦД підвищує ризик самогубств в 1,6-3,6 раза порівняно із загальною популяцією, особливо у хворих на ЦД1 [17, 18]. Тому важливою є рання діагностика ДС у хворих на ЦД та своєчасна терапія.

Для діагностики та оцінки рівня депресивних розладів (ДР) у клінічній практиці використовують різні шкали опитування, які характеризуються високою релевантністю, специфічністю та чутливістю. Найвідоміші з них: опитувальник здоров'я хворого-9 (так званий опитувальник РНQ-9), опитувальник депресії Бека-II (шкала Бека), шкала самооцінки депресії Занга (шкала Занга) [12, 13].

Прикладні дослідження

Проте залишається недостатньо вивченою діагностична цінність кожної з них у хворих на ЦД.

Проведено обстеження 167 хворих на ЦД1 та ЦД2 середньої та тяжкої форми, 110 жінок та 57 чоловіків, у віці від 18 до 82 років (середній вік $55,3 \pm 1,1$ року), які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділі діабетології Інституту.

Серед обстежених 47 хворіли на ЦД1 та 120 – на ЦД2 з тривалістю хвороби від 4 міс. до 33 років. Серед хворих на ЦД2 переважали жінки, водночас кількість хворих на ЦД1 майже однакова за гендерним розподілом. Усі хворі отримували цукрознижувальні препарати інсулін чи пероральні цукрознижувальні засоби, або їхню комбінацію. У всіх хворих спостерігали від одного до декількох ускладнень ЦД: мікроангіопатія, макроангіопатія нижніх кінцівок, нефропатія, ретинопатія, дистальна симетрична полінейропатія, катаракта очей.

Серед всіх хворих було проведено опитування на предмет виявлення ДС з одночасним використанням трьох найбільш уживаних у клінічній практиці шкал опитування: РНQ-9, Бека та Занга [17-19].

Найчастішими клінічними проявами ДР в обстежуваних хворих на ЦД1 і ЦД2 були: погіршення настрою, порушення сну, дратівливість, тривога, почуття втоми або знесилення, труднощі в концентрації уваги, загальмованість рухів і мови, зниження зацікавленості звичайними справами, пригніченість, почуття вини, поганий апетит, почуття тривоги за майбутнє, сексуальні порушення. Варто наголосити, що зазначені симптоми турбували хворих довготривалий період (>3 міс.).

Згідно з отриманими результатами опитування як за шкалою Бека, так і за шкалою РНQ-9, переважна більшість госпіталізованих хворих мали ДС у 65,9% та 58,1% відповідно. Суттєво від них відрізняються дані отримані за шкалою Занга, згідно з якими ДС був виявлений лише в 14,4% хворих.

Статистичний аналіз порівняння результатів опитування показав, що шкала Бека і шкала РНQ-9 мали вірогідно більшу діагностичну цінність у хворих на ЦД, ніж шкала Занга ($p < 0,05$). Водночас діагностична цінність опитувань за шкалами Бека та РНQ-9 статистично не відрізнялися ($p > 0,05$).

З урахуванням результатів двох шкал, РНQ-9 і Бека, ДС був виявлений в 74,3% хворих – у 124 із 167 випадків. Це було обумовлено тим, що ДС був діагностований одночасно за шкалами опитування РНQ-9 та Бека у 83 (49,7%) хворих, а в решти ДС був виявлений за одним з опитувальників: у 27 (16,2%) хворих – за шкалою Бека й у 14 (8,4%) – за шкалою РНQ-9. Згідно зі статистичним аналізом використання для діагностики ДС одночасно двох шкал, РНQ-9 і Бека, суттєво покращує виявлення ДР у хворих на ЦД порівняно із використанням лише одного опитувальника РНQ-9 – 124 діагностованих проти 97 відповідно ($p < 0,05$).

Усі хворі з діагностованим ДС за шкалою Занга мали також підтвердження діагнозу як за шкалою РНQ-9, так і за шкалою Бека, і тому результати опитування за шкалою Занга не впливали на загальну кількість діагностованих із депресією.

Як показав аналіз за ступенем тяжкості ДР у хворих на ЦД за даними результатів усіх застосованих шкал у переважній більшості обстежених спостерігали ДС мінімального, легкого або помірного ступеня тяжкості: у 69,1%, 82,5% і 100,0% хворих відповідно, за даними шкал Бека, РНQ-9 і Занга.

ДС за результатами опитування за шкалою РНQ-9 частіше спостерігали у хворих на ЦД2.

Щодо тяжкості ДР, то як при ЦД1, так і при ЦД2 переважна більшість хворих мали їх у легкій формі, разом із тим тяжку депресію спостерігали лише серед хворих на ЦД2.

Аналіз результатів щодо зв'язку ДС зі статтю за шкалами Бека, РНQ-9 і Занга, наведений у табл. 5, показав, що ДС при ЦД вірогідно частіше спостерігається в жінок, ніж у чоловіків, у середньому в 1,5-2,5 рази. За цих обставин такий зв'язок відмічається за результатами всіх шкал опитування.

Проведений аналіз виявлення депресії в осіб різних вікових груп показав, що за результатами опитувань за шкалою Бека ДС спостерігали частіше у хворих вікової групи 60-75 років, ніж в осіб 18-44 років.

Аналіз виявлення ДС залежно від віку за шкалою РНQ-9 показав, що за результатами опитувань його спостерігали частіше у хворих старших вікових груп: 45-60 та 60-75 рр., ніж у віковій групі 18-44 років.

ДС виявлений за опитувальником Занга не показав зв'язку з певною віковою групою.

Таким чином, проведене опитування показало, що серед стаціонарних хворих на ЦД ДС виявляють досить часто – за даними шкал РНQ-9 та Бека у 58,1% та 65,9% обстежених відповідно. Отримана висока частота ДС може бути зумовлена тяжкістю госпіталізованих хворих, що узгоджується з даними літератури про значну частоту ДС серед хворих із діабетичними ускладненнями [20].

Результати дослідження дозволяють відзначити певні особливості ДС у хворих на ЦД1 і ЦД2. Так по перше, хоча ДС є частим ураженням при ЦД, у більшості хворих він має легкий або помірний ступінь тяжкості.

Другою особливістю є те, що найчастіше депресія є в жінок старшої вікової групи з ЦД2, 60-75 років, в яких нерідко спостерігають тяжку форму депресії. Ці результати узгоджуються з літературними даними обстеження літніх хворих на ЦД2, серед яких ДС діагностували у 71,2%, у тому числі 17,9% мали тяжку депресію [9].

Проведене дослідження підтвердило спостереження, що ДС виявляють у жінок у середньому у 2 рази частіше, ніж у чоловіків [9, 20, 21]. На наш погляд наявне в літературі припущення, що це може бути зумовлено тим, що чоловіки менше звертаються за медичною допомогою не може бути обґрунтованим поясненням, оскільки це дослідження стосувалося всіх хворих на ЦД, госпіталізованих у зв'язку з декомпенсацією ЦД та задля лікування його ускладнень. Можливо це зумовлено психологічною особливістю чоловіків більш легковажно ставитися до утворюваних соматичних проблем.

МОЗ України запровадив «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Депресія (легкий, помірний, тяжкий депресивні епізоди без соматичного синдрому або з соматичним синдромом, рекурентний ДР, дистимія», розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини, де розглядаються особливості проведення діагностики та лікування депресії в Україні та де вперше регламентуються підходи щодо проведення діагностики та лікування депресії у закладах охорони

здоров'я, що надають первинну медичну допомогу в країні. Метою документа є активне виявлення депресії серед хворих групи ризику, до якої крім інших належать особи з наявністю тяжких захворювань із хронічним перебігом – яким є ЦД. В уніфікованому клінічному протоколі рекомендується використання опитувальника РНQ-9, який дає можливість верифікації синдромального діагнозу депресії та визначення тяжкості депресії, що зумовлено доведеною валідністю цього опитувальника [17].

Результати проведеного дослідження підтверджують високу діагностичну цінність опитувальника РНQ-9 для діагностики ДС у хворих на ЦД. Так, опитування за шкалою РНQ-9 виявило ДС у 58,1%, що не відрізнялося статистично від кількості хворих на ДС визначених за шкалою депресії Бека (на відміну від низької діагностичної спроможності опитувальника Занга). На високу валідність обох цих опитувальників вказують літературні дані [13, 17]. Водночас додаткове до опитувальника РНQ-9 одночасне застосування шкали депресії Бека дозволило в нашому дослідженні покращити виявлення ДС в цій же групі хворих до 74,3% [9].

Враховуючи те, що опитувальник РНQ-9 є інформативним при діагностиці депресії у хворих на ЦД при чутливості 75,7% і специфічності 80,0%, та зважаючи на результати проведеного дослідження, із метою підвищення якості діагностики ДС у хворих на ЦД, на нашу думку, доцільним є, крім застосування опитувальника РНQ-9, використання шкали депресії Бека, чутливість якої є такою ж високою, як і опитувальника РНQ-9 [17]. Одночасне використання опитувань за шкалою Бека та РНQ-9 дає можливість покращити діагностику ДС у хворих на ЦД на 16,2%. Висока частота ДС та її відомий негативний вплив на перебіг ЦД вказують на необхідність проведення обов'язкової діагностики та терапії ДС у госпіталізованих хворих на ЦД.

Використання глікозаміногліканів як додаткової нефропротекції у хворих на ЦД1 з різними стадіями ХХН

У нашому дослідженні доведено, що вірогідне підвищення концентрації TGF- β 1 у сироватці крові відзначалося у хворих на ЦД1, що мали в анамнезі таке ускладнення, як ДН.

Прикладні дослідження

Концентрація TGF- β 1 зростала в міру прогресування цього ускладнення. Найвищий рівень профібротичного цитокіну мали хворі з макроальбумінурією в анамнезі, що відповідає ХХН II ст. А3. Хворі на ЦД1 без ХХН уже мали підвищення цього показника порівняно з контрольною групою. При проведенні кореляційного аналізу було встановлено, що рівень TGF- β 1 прямо пропорційно залежить від тривалості ЦД, наявності МАУ [8].

Як додаткову нефропротекцію призначали препарат із групи глікозаміногліканів: ін'єкції внутрішньом'язово по 2 мл (600 LE SU) № 10, потім у таблетованій формі по 1 таблетці (250 LE SU) 2 рази на добу протягом 1 місяця. Таку терапію отримували хворі трьох груп. Дві перші групи – хворі з вперше діагностованою ХХН I ст. А2 та з ХХН I ст. А2 в анамнезі. Третя група – хворі на ХХН I ст. А2 в анамнезі декілька років, але які не отримували додаткову нефропротекторну терапію у вигляді глікозаміногліканів.

Щоб оцінити ефективність запропонованої комбінованої нефропротекторної терапії у хворих на ХХН I ст. А2 різної тривалості, ми досліджували такі показники: рівень TGF- β 1 у сироватці крові, МАУ та ШКФ до лікування й через 6 міс. після закінчення курсу терапії.

У контрольній групі середній рівень TGF- β 1 сироватки крові становив $348,78 \pm 8,70$ пг/мл. У 1-й групі хворих, в яких ХХН I ст. А2 було виявлено вперше, вміст TGF- β 1 до початку лікування становив $409,36 \pm 17,13$ пг/мл ($p < 0,02$). У 2-й групі хворих на ХХН I ст. А2 в анамнезі рівень TGF- β 1 сироватки крові становив $467,47 \pm 16,22$ пг/мл ($p < 0,001$), у 3-й групі – $460,1 \pm 15,6$ пг/мл.

При дослідженні цього профібротичного цитокіну через 6 міс. після закінчення курсу лікування в 1-й групі хворих відбулося статистично вірогідне зниження цього показника – із $409,36 \pm 17,13$ до $334,29 \pm 9,13$ пг/мл ($p < 0,01$), тобто на 17,1% від початкового рівня (нижче в 1,2 раза).

У 2-й групі хворих відбулося зниження концентрації TGF- β 1 сироватки крові від $467,47 \pm 16,22$ до $421,39 \pm 29,47$ пг/мл ($p > 0,05$), що не мало статистичної вірогідності. У 3-й групі показник залишився без змін: $460,1 \pm 15,6$ пг/мл до спостереження та $461,1 \pm 16,1$ пг/мл через 6 міс.

Рівень МАУ в 1-й групі до початку лікування становив у середньому $69,20 \pm 11,88$ мг/л, у 2-й групі – $84,40 \pm 16,64$ мг/л. У результаті лікування в 1-й групі цей показник вірогідно знизився – від $69,20 \pm 11,88$ до $36,00 \pm 7,26$ мг/л ($p < 0,01$), тобто на 47,5% від початкового рівня (майже у 2 рази).

У 2-й групі через 6 міс. після нефропротекторної терапії вміст МАУ практично не змінився – від $84,40 \pm 16,64$ до $87,2 \pm 18,0$ мг/л ($p > 0,05$). У 3-й групі показник залишився сталим: до спостереження – $80,5 \pm 16,1$ пг/мл, через 6 міс. – $81,2 \pm 16,1$ пг/мл.

Функціональну активність нирок оцінювали на підставі аналізу ШКФ до та після лікування. У групі хворих із вперше виявленою ХХН I ст. А2 до лікування спостерігали гіперфільтрацію, яка є характерною для ХХН I ст. (у середньому $154,10 \pm 11,41$ мл/хв/м²). Через 6 міс. після комбінованої нефропротекторної терапії цей показник вірогідно знизився до $93,70 \pm 7,39$ мл/хв/м² ($p < 0,002$), що на 39% нижче ніж вихідний рівень.

У 2-й групі хворих на ЦД1 та ХХН I ст. А2 в анамнезі початковий рівень ШКФ складав $132,4 \pm 13,9$ мл/хв/м², що розцінюється як незначна гіперфільтрація. Лікування, що було застосоване, сприяло нормалізації цього показника – $108,20 \pm 13,27$ мл/хв/м² ($p > 0,05$), що на 18% нижче, ніж до лікування.

У 3-й групі ШКФ до та через 6 міс. після дослідження залишилася майже незмінною: до – $90,5 \pm 6,5$ мл/хв, після – $91,5 \pm 7,6$ мл/хв.

Дані, отримані в результаті нашого дослідження, щодо рівня TGF- β 1 у сироватці крові хворих на ЦД1 із ХХН свідчать про позитивну динаміку на тлі комбінованого нефропротекторного лікування. Порівняння рівнів TGF- β 1 у сироватці крові хворих на ХХН I ст. А2 різної тривалості до та через 6 міс. після лікування показало, що в 1-й групі (ХХН I ст. А2, виявлена вперше) відбулося статистично вірогідне зниження TGF- β 1: від $409,36 \pm 17,13$ до $334,29 \pm 9,13$ пг/мл ($p < 0,01$), що на 18% нижче ніж вихідний (початковий) рівень та наблизилося до рівня цього показника в контрольній групі. У 2-й групі хворих (ХХН I ст. А2 в анамнезі) через 6 міс. після лікування відбулося певне зниження цього профібротичного цитокіну – від $467,47 \pm 16,22$ до $421,39 \pm 29,47$ пг/мл, але зміни не були вірогідними;

це на 9,9% нижче ніж вихідний (початковий) рівень. У 3-й групі, яка не отримувала додаткової терапії глікозаміногліканами, змін цього профібротичного цитокіну не відбулося: до початку дослідження – $460,1 \pm 15,6$ нг/мл, а через 6 міс. спостереження – $461,1 \pm 16,1$ нг/мл.

Через 6 міс. після курсу терапії було виявлено вірогідне зниження рівня МАУ в 1-й групі хворих: від $69,20 \pm 11,88$ до $36,00 \pm 7,26$ мг/л ($p < 0,05$), що на 48% нижче ніж вихідний (початковий) рівень. У 2-й групі хворих рівень МАУ практично не змінився – від $84,40 \pm 16,64$ до $87,20 \pm 1,80$ мг/л ($p > 0,05$). У 3-й групі хворих не відбулося змін рівня МАУ: $80,5 \pm 16,1$ проти $81,2 \pm 15,2$ пг/мл.

Перед початком лікування у двох групах хворих на ХХН І ст. відзначали гіперфільтрацію, яка є невіддільною ознакою ХХН на ранніх етапах її розвитку. Зокрема, у хворих з уперше діагностованою ХХН І ст. А2 рівень ШКФ до лікування становив $154,10 \pm 11,41$ мл/хв/м². Через 6 міс. після курсу комбінованої нефропротекторної терапії відбулася нормалізація цього показника: ШКФ вірогідно знизилася до $93,70 \pm 7,39$ мл/хв/м² ($p < 0,002$), що на 39% нижче, ніж до лікування. У хворих із ХХН І ст. А2 в анамнезі декілька років, спостерігали таку ж тенденцію: до лікування ШКФ дорівнювала $132,4 \pm 13,9$ мл/хв/м², через 6 міс. після лікування відбулося деяке зниження цього показника до $108,20 \pm 13,27$ мл/хв/м², але ці зміни не були вірогідними. У 3-й групі хворих ШКФ залишалася сталою та становила до спостереження $90,5 \pm 6,5$ мл/хв, а через 6 міс. – $91,5 \pm 7,6$ мл/хв.

Отже, комбінована нефропротекторна терапія препаратами групи інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і глікозаміногліканів сприяла вірогідному покращенню показників профібротичного цитокіну TGF- β 1, МАУ та ШКФ у групі хворих із вперше виявленою ХХН І ст. А2. У групі хворих із ХХН І ст. А2 в анамнезі, під впливом комбінованої нефропротекторної терапії зазначені показники також зазнали змін, але вони були статистично невірогідними. У 3-й групі, де не застосовували препарати глікозаміногліканів, через 6 міс. спостереження показники залишилися незмінними.

На підставі отриманих даних ми можемо зробити висновок, що комбінована

нефропротекторна терапія має статистично підтверджену ефективність лише на ранніх стадіях формування ХХН (у дослідженні це група з вперше виявленою ХХН І ст. А2). Таке лікування у хворих із тривалим перебігом цього ускладнення не дало бажаного результату. Можливо, для отримання позитивного результату цим хворим необхідно подовжити курс лікування. Тому комбіновану нефропротекторну терапію у хворих на ЦД1 потрібно розпочинати якомога раніше, оскільки це впливає на подальший розвиток і прогресування ДН.

Таким чином, комбінована нефропротекторна терапія сприяла зниженню профібротичного цитокіну TGF- β 1 на 17%, МАУ – на 45,7% та нормалізації ШКФ у хворих із вперше виявленою ХХН І ст. А2. Відповідно, нефропротекторна терапія препаратами групи інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і глікозаміногліканів ефективна лише на ранніх стадіях ХХН.

Гепарансульфат є основним компонентом базальної мембрани (БМ), який забезпечує від'ємний заряд, тим самим запобігає проникненню крізь нирковий бар'єр негативно заряджених молекул альбуміну. Під час розвитку ДН БМ судинного клубочка зазнає змін: якісна й кількісна зміна гепарансульфату, нерівномірне потовщення, фрагментація, розширення пор, втрата від'ємного заряду та, як наслідок, підвищення проникності БМ. У результаті цих змін нирковий бар'єр починає пропускати цілу низку речовин, які за нормальних умов не проникали, зокрема молекули альбуміну [22]. Поява ДН збігається з появою інших мікроангіопатій в організмі хворих на ЦД. Це пояснюється тим, що гепарансульфат є в структурі БМ судин не тільки нирок, а й інших органів. Тому застосування цієї речовини позитивно впливає не лише на нирки, а й на всі органи організму.

Раніше застосовували глікозаміноглікани у вигляді гепарину. Сучасні препарати глікозаміногліканів являють собою суміш високого очищення, що складається на 80% із гепариноподібної фракції та на 20% із дермансульфату. Таке поєднання забезпечує високий антитромботичний потенціал за малого ризику кровотечі. Оскільки на стадії МАУ починається процес руйнування БМ капілярної стінки ниркового клубочка, то очевидно, що

Прикладні дослідження

необхідним є призначення препаратів глікозаміногліканів, які здатні поновити структуру й функції БМ [23, 24]. Як відомо з літературних джерел, ця речовина є компонентою БМ, яка зазнає змін у хворих із ДН [25].

У проведеному дослідженні як додаткову нефропротекторну терапію обидві групи хворих отримували препарат із групи глікозаміногліканів. Курс лікування передбачав внутрішньом'язові ін'єкції по 1 мл (600 LE SU) № 10, потім у таблетованій формі по 1 таблетці (250 LE SU) 2 рази на добу протягом 1 місяця. Ефективність лікування визначали за аналізом показників TFG- β 1 у сироватці крові, МАУ та ШКФ до й через 6 місяців після закінчення курсу терапії.

У результаті проведеного комбінованого нефропротекторного лікування було отримано наступні дані. Через 6 міс. після закінчення курсу терапії відзначали зниження рівнів TFG- β 1 у сироватці крові хворих обох груп. Але зміни були вираженіші та статистично імовірніші тільки в групі хворих із вперше виявленою ХХН І ст. А2 ($p < 0,01$).

За даними світової літератури відомо, що TFG- β 1 – це профібротичний цитокін, який займає основну ланку в патогенезі тубулоінтерстиційного фіброзу нирки. Тобто зниження його концентрації на тлі прийому комбінованої нефропротекторної терапії може сприяти гальмуванню подальшого прогресування цього ускладнення у хворих на ЦД1. Варто зауважити, що згідно з даними Міжнародної асоціації нефрологів маркером розвитку ДН заведено вважати МАУ.

Під час дослідження ми встановили, що рівень МАУ через 6 міс. після курсу лікування знизився, але це відбулося лише в 1-й групі хворих, у яких ХХН І ст. А2 було виявлено вперше ($p < 0,01$). У хворих із ХХН І ст. А2 в анамнезі було зафіксовано подальше підвищення цього показника. Можна припустити, що виявлене нами зменшення екскреції альбуміну із сечею у хворих на ЦД1 із вперше виявленою ХХН І ст. А2 зумовлене покращенням якостей БМ клубочків. Також цей ефект можна пояснити позитивним впливом на ендотелій судин нирки, зменшенням ендотеліальної дисфункції та нормалізацією мікроциркуляції нирки. Важливо зазначити, що цей ефект тривав протягом 6 міс. після закінчення курсу лікування.

Основним функціональним показником нирок є ШКФ. У хворих із ХХН І ст. А2, які отримували лікування, спостерігали гіперфільтрацію, що відповідає патогенетичним особливостям ХХН. Цей факт пояснюють тим, що на вказаній стадії при підвищеному артеріальному притоці нирковою артерією знижено венозний відтік, що призводить до появи внутрішньониркової гіпертензії. Через 6 міс. після комбінованої нефропротекторної терапії було виявлено, що у хворих із вперше виявленою ХХН І ст. А2 відбулося зниження ШКФ до нормальних значень порівняно з аналогічним показником до початку лікування ($p < 0,002$). Це можна розцінювати як нормалізацію кровотоку нирки та зниження внутрішньониркової гіпертензії. У групі хворих на ЦД1 із ХХН І ст. А2 в анамнезі відбулися зміни, проте були невірогідними.

Ефект нефропротекторної дії глікозаміногліканів зводиться до антикоагулянтної дії, що зумовлено їхньою спорідненістю з кофактором гепарину II, який інгібує тромбін. Антитромботична дія опосередкована пригніченням Ха-активності, сприянням синтезу й секреції простагліцину та зменшенням рівня фібриногену в плазмі крові. Профібринолітична дія зумовлена підвищенням активності тканинного активатора плазміногену та зниженням активності його інгібітора. Ангіопротекторна дія пов'язана з відновленням структури й функціональної цілісності клітин ендотелію та нормалізацією щільності негативного заряду БМ судин. Окрім того, глікозаміноглікани здатні нормалізувати реологічні властивості крові завдяки зменшенню рівня тригліцеридів (що пов'язано з активацією ліпопротеїніпази – ферменту, відповідального за гідроліз тригліцеридів) [8]. Вони здатні гальмувати проліферативну активність мезангіальних клітин, що відіграють роль у формуванні гломерулосклерозу, запобігаючи його розвитку. Глікозаміноглікани підвищують синтез гепарансульфату в ендотеліоцитах і знижують синтез дерматансульфату, а також блокують активність гена TGF- β 1 [26, 27].

У хворих із ХХН І ст. А2 в анамнезі такого вірогідного позитивного ефекту через 6 міс. після закінчення курсу лікування, як у групі хворих із вперше виявленою ХХН І ст. А2, не було отримано. Можна припустити, що в цієї

категорії хворих тубулоінтерстиційні зміни набагато глибші й для отримання позитивного результату курсу комбінованої терапії тривалістю в 1 міс. недостатньо. У хворих із ХХН I ст. А2 в анамнезі декілька років, яких не лікували препаратами глікозаміногліканів, протягом 6 міс. не відбулося змін усіх трьох показників. Дослідження ефективності тривалішої комбінованої нефропротекторної терапії у хворих із ХХН I ст. А2 в анамнезі потребує подальшого вивчення.

Висновки

1. Формування і прогресування наявного кардіоренального синдрому у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу відбувається за різними механізмами. У хворих на цукровий діабет 2-го типу частіше розвивається кардіоренальний синдром 2-го або 5-го типу, а у хворих на цукровий діабет 1-го типу – кардіоренальний синдром 4-го типу.

2. Основним критерієм важкості кардіоренального синдрому є наявна альбумінурія, а не розрахункова швидкість клубочкової фільтрації. Хронічну хворобу нирок було діагностовано в 38% хворих на цукровий діабет 1-го типу та в 67% хворих на цукровий діабет 2-го типу, серед яких співвідношення альбумін/креатинін сечі менше ніж 30 мг/г виявлено лише в 27,9% хворих, альбумінурію високого ступеня – у 72,1%.

3. Рівень ApoA1 у крові хворих на цукровий діабет і особливо з COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей, що може бути одним із перспективних маркерів важкого перебігу COVID-19.

4. У хворих на цукровий діабет 1-го типу зростання рівня профібротичного цитокіну TGF- β 1 в сироватці крові були відзначені до появи альбумінурії, тобто на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок, та зростали в міру прогресування цього ускладнення.

5. Визначено, що симптоми депресії в госпіталізованих хворих на цукровий діабет виявляють у 74,3% випадків, діагностують у середньому у 2 рази частіше в жінок, ніж у чоловіків, найчастіше в жінок із цукровим діабетом 2-го типу старшої вікової категорії (60-75 років), в яких нерідко спостерігають тяжку форму депресії.

Список використаної літератури

1. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
2. Fritzen AM, Domingo-Espín J, Lundsgaard AM, Kleinert M, Israelsen I, Carl CS, et al. ApoA-1 improves glucose tolerance by increasing glucose uptake into heart and skeletal muscle independently of AMPK α 2. *Mol Metab.* 2020 May;35:100949. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.013.
3. Rye KA, Barter PJ, Cochran BJ. Apolipoprotein A-I interactions with insulin secretion and production. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Feb;27(1):8-13. doi: 10.1097/MOL.0000000000000253.
4. Соколова ЛК, Бельчіна ЮБ, Черв'якова СА, Пушкар'єв ВВ, Фурманова ОВ, Ковзун ОІ, та ін. Рівень аполіпопротеїну А1 у хворих на цукровий діабет і коморбідні захворювання на тлі COVID-19. *Ендокринологія.* 2021;26(3):263-70 (Sokolova LK, Belchina YuB, Cherviakova SA, Pushkarev VV, Furmanova OV, Kovzun OI, et al. The level of apolipoprotein A1 in patients with diabetes mellitus and comorbid diseases on the background of COVID19. *Endokrynologia.* 2021;26(3):263-70. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.263.
5. Pushkarev VV, Sokolova LK, Cherviakova SA, Belchina YB, Kovzun OI, Pushkarev VM. Plasma apolipoproteins A1/B and oxLDL levels in patients with COVID-19 as possible markers of the disease. *Cytol Genet.* 2021;55(6):519-23. doi: 10.3103/S0095452721060116.
6. Соколова ЛК, Пушкар'єв ВВ, Ковзун ОІ, Левчук НІ, Пушкар'єв ВВ, Соколова АМ, та інші. Вплив інгібіторів H3K9TG-2 на функцію мітохондрій, метаболізм ліпідів і атерогенез у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури та власні дані). *Проблеми ендокринної патології.* 2023;(4):95-108 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Levchuk NI, Pushkarev VV, Sokolova AM, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on mitochondrial function, lipid metabolism and atherogenesis in patients with type 2 diabetes (literature review and own data). *Problemi Endokrinnoi Patologii.* 2023;(4):95-108. DOI: 10.21856/j-pep.2023.4.10. Ukrainian). doi: 10.21856/j-pep.2023.4.10.
7. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional, and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
8. Соколова ЛК, Ткач СМ. Історія створення, минулі та сучасні основні напрямки досліджень і досягнення відділу діабетології ДУ «Інститут Ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». *Ендокринологія.* 2022;27(4):359-78 (Sokolova LK, Tkach SM. History of the creation, past and present main directions of researches and achievements in the Department of Diabetology of SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine». *Endokrynologia.* 2022; 27(4):359-78. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.359.
9. Ткач СМ. Діагностика депресивного синдрому у хворих на цукровий діабет за даними різних шкал опитування та можливість її покращення. *Ендокринологія.* 2023;28(4):311-20 (Tkach SM. Diagnoses of depressive syndrome in patients with diabetes mellitus according to different survey scales and possibility of its improvement. *Endokrynologia.* 2023;28(4):311-20. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.311.
10. Cols-Sagarrá C, López-Simarro F, Alonso-Fernández M, Mancera-Romero J, Pérez-Uanua MP, Mediavilla-Bravo JJ, et al. Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes attended in primary care in Spain. *Prim Care Diabetes.* 2016 Oct;10(5):369-75. doi: 10.1016/j.pcd.2016.02.003.
11. Alatawi FO, Albalawi YM, Alzahrani NA, Albalawi KA, Alraman TO, Albalawi MS, et al. A Multicenter cross-sectional study on assessment of depression in cardiac patients. *J Pharm Bioallied Sci.* 2023 Jul;15(Suppl 1):S616-20. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_679_22.
12. Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, Veneti A, Kelesi M, Zyga S, et al. Assessment of depression and anxiety in breast cancer patients:

Прикладні дослідження

- prevalence and associated factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Jun 25;19(6):1661-9. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1661.
13. De Burgos-Lunar C, Gómez-Campelo P, Cárdenas-Valladolid J, Fuentes-Rodríguez CY, Granados-Menéndez MI, López-López F, et al. Effect of depression on mortality and cardiovascular morbidity in type 2 diabetes mellitus after 3 years follow up. The DIADEMA study protocol. *BMC Psychiatry*. 2012 Jul 30;12:95. doi: 10.1186/1471-244X-12-95.
 14. Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *J Clin Neurosci*. 2018 Jan;47:1-5. doi: 10.1016/j.jocn.2017.09.022.
 15. Ткач СМ, Мілютіна ТЛ. Поширеність депресивних порушень у стаціонарних хворих на цукровий діабет і вплив на них навчальної програми «Accu-Chek Assist». *Ендокринологія*. 2014;19(4):353-4 (Tkach SM, Milyutina TL. Prevalence of depressive disorders in hospitalized patients with diabetes and the effect on them of the educational program «Accu-Chek Assist». *Endokrynologia*. 2014;19(4):353-4. Ukrainian).
 16. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic targets: standards of care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S97-S110. doi: 10.2337/dc23-S006.
 17. Plener PL, Molz E, Berger G, Schober E, Mönkemöller K, Denzer C, et al. Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015 Feb;16(1):58-66. doi: 10.1111/pedi.12130.
 18. Abuhegazy H, Elkeshishi H, Kamel A, Ismail A, Sherra K, Saleh N, et al. Longitudinal effect of depression on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a 3-years prospective study. *Eur Psychiatry*. 2016;33(Suppl.):S404-5. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.01.1461.
 19. Ishizawa K, Babazono T, Horiba Y, Nakajima J, Takasaki K, Miura J, et al. The relationship between depressive symptoms and diabetic complications in elderly patients with diabetes: analysis using the Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University (DIACET). *J Diabetes Complications*. 2016 May-Jun;30(4):597-602. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.004.
 20. Sher L. Depression and suicide in patients with diabetes. *Braz J Psychiatry*. 2023 Mar 13;45(1):84. doi: 10.47626/1516-4446-2022-2680.
 21. Thurber S, Snow M, Honts CR. The zung self-rating depression scale: convergent validity and diagnostic discrimination. *Assessment*. 2002 Dec;9(4):401-5. doi: 10.1177/1073191102238471.
 22. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, Zavala N, Gutiérrez O, Vargas A, et al. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: A randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2021 Jul;121(7):944-54. doi: 10.1055/a-1414-5216.
 23. Akkus E, Sahin M. Related molecular mechanisms of COVID-19, hypertension, and diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 Jun 1;318(6):E881. doi: 10.1152/ajpendo.00164.2020.
 24. Olde Engberink RH, Heerspink HJ, de Zeeuw D, Vogt L. Blood pressure-lowering effects of sulodexide depend on albuminuria severity: post hoc analysis of the sulodexide microalbuminuria and macroalbuminuria studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Nov;82(5):1351-7. doi: 10.1111/bcp.13062.
 25. Blouza S, Dakhli S, Abid H, Aïssaoui M, Ardhaoui I, Ben Abdallah N, et al. Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol*. 2010 Jul-Aug;23(4):415-24.
 26. Li H, Ke W, Liu J, He X Jr, Liu L, Li Y. Effect of intravenous and oral therapy with sulodexide on diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2017;66:A597.
 27. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Dev Ther*. 2013 Dec 24;8:49-65. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6762>.

Список скорочень

- БМ** – базальна мембрана
ДН – діабетична нефропатія
ДС – депресивний синдром
ДР – депресивний розлад

Інститут – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

КРС – кардіоренальний синдром

МАУ – мікроальбумінурія

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦД – цукровий діабет

ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

АроА1 – аполіпопротеїн А1

СКД – chronic kidney disease

COVID-19 – коронавірусна хвороба

DM – diabetes mellitus

TGF-β1 – трансформуючий фактор росту бета 1

Clinical and pathogenetic features of cardiorenal syndrome and predictors of its formation in patients with type 1 and type 2 diabetes in the post-COVID period

Yu.B. Bel'china, T.S. Tsymbal, S.M. Tkach,

S.A. Chervyakova, L.K. Sokolova

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Among the negative consequences of the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, the outbreak of which began in Wuhan, the seventh largest city in China, was the deterioration of the cardiorenal system, especially in patients with diabetes mellitus (DM). The relevance of the problem is due to the fact that these conditions have a number of common pathogenetic mechanisms leading to mutual aggravation. Diabetic patients who have had COVID-19 form are a specific category of polymorbid patients with a combination of heart failure, and chronic kidney disease (CKD). Cardiorenal syndrome (CRS) is a pathophysiological disorder of the heart or kidneys, in which dysfunction of one organ can lead to deterioration of the work of the other. As a result, general decompensation develops and mortality increases among patients. The formation and progression of existing CRS in patients with type 1 and type 2 diabetes (T1D and T2D) occurs by different mechanisms. Patients with T2D more often develop CRS type 2 or 5, and patients with T1D – CRS type 4. The main criterion for the CRS severity is the presence of albuminuria, not the estimated glomerular filtration rate (eGFR). **The aim** is to study the clinical and pathogenetic features and predictors of the formation of cardiorenal syndrome in patients with T1D and T2D in the post-COVID period. **Material and methods.** The work was carried out on the basis of the Department of Diabetology of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (hereinafter referred to as the Institute). During 2000-2024, 792 patients with T1D and T2D were examined and treated, 84% of whom had COVID-19. The average age of patients was (33.8±1.04 years), with diabetes duration from 4 to 38 years (16.00±1.33 years). **Results.** As a result of the study,

CKD was diagnosed in 38% of patients with DM and 67% of patients with T2D, among whom the albumin / creatinine ratio less than 30 mg/g was found only in 27.9% of patients, high-grade albuminuria – in 72.1%. When determining the level of apolipoprotein A1, its significantly lower level was found in the blood of patients with diabetes mellitus and especially with COVID-19 compared to healthy people, which may be one of the promising markers of severe COVID-19. In addition, an increase in the level of a pathogenetically significant indicator that plays an important role in the development and progression of CKD, namely the profibrotic cytokine transforming growth factor beta 1, was observed in the blood serum of patients with T1D before the appearance of albuminuria, i.e. in the early stages of CKD, and its increase as this complication progresses. Symptoms of depression in hospitalized patients with DM were diagnosed in 74.3% of patients, on average 2 times more often in women than in men, most often in women with T2D of the older age category (60-75 years), in whom a severe form of depression is often observed. **Conclusions.** Thus, studying the features of the formation of CRS in the post-COVID period depending on the type of diabetes, military stress, and the duration of carbohydrate metabolism disorders made it possible to develop and implement a clinical and diagnostic algorithm for optimal diagnostic and treatment regimens for this category of patients.

Keywords: diabetes mellitus, lipoproteins, cardiorenal syndrome, coronavirus disease, depressive state.

Для цитування: Бельчіна ЮБ, Цимбал ТС, Ткач СМ, Черв'якова СА, Соколова ЛК. Клініко-патогенетичні особливості кардіоренального синдрому та предиктори його формування у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу в постковідному періоді. *Ендокринологія*. 2025;30(3):200-215. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.200.

Адреса для листування: Соколова Любов Костянтинівна; liubov_sokolova@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Бельчіна Юлія Богуславівна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу діабетології, ORCID: 0000000242898977; Цимбал Тетяна Сергіївна, канд. мед. наук, молодша наукова співробітниця відділу діабетології; ORCID 0009-0006-6972-4105; Ткач Сергій Миколайович, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувач відділення діабетології, ORCID: 0009-0000-9964-0478; Черв'якова Світлана Анатоліївна, молодша наукова співробітниця відділу діабетології, ORCID: 00000002 69175736; Соколова Любов Костянтинівна, д-рка мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106.

Особистий внесок: Бельчіна Ю.Б., Цимбал Т.С., Ткач С.М. і Черв'якова С.А. – аналіз літературних джерел, написання тексту,

підготовка до друку і переклад резюме. Соколова Л.К. – ідея роботи й консультації під час редагування статті.

Фінансування: дослідження проводилось у рамках бюджетного фінансування за планом науково-дослідної роботи «Вивчити клініко-патогенетичні особливості кардіоренального синдрому та предиктори його формування у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типу в постковідному періоді» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0122U000418).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 25.07.2025 р.; перероблена 20.08.2025 р.; прийнята до друку 05.09.2025 р.; надрукована 30.09.2025 р.

For citation: Bel'china YuB, Tsybmal TS, Tkach SM, Chervyakova SA, Sokolova LK. Clinical and pathogenetic features of cardiorenal syndrome and predictors of its formation in patients with type 1 and type 2 diabetes in the post-Covid period. *Endokrynologia*. 2025;30(3):200-215. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.200.

Correspondence address: Sokolova Liubov Kostyantynivna, liubov_sokolova@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Belchina Yuliya Bohuslavivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Associate of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0002-4289-8977; Tsybmal Tetyana Serhiivna, Cand. Sci. (Medicine), Junior Research Associate of the Diabetology Department, ORCID 0009-0006-6972-4105; Tkach Serhiy Mykolayovych, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Associate, Head of the Diabetology Department, ORCID: 0009-0000-9964-0478; Chervyakova Svitlana Anatoliivna, Junior Research Associate of the Department of Diabetology, ORCID: 0000-0002-6917-5736; Sokolova Lyubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106.

Personal contribution: Belchina Yu.B., Tsybmal T.S., Tkach S.M., Chervyakova S.A. – analysis of literary sources and text writing, preparation for publishing and translation of abstract; Sokolova L.K. – idea of work and consultations when editing an article;

Funding: the study was carried out within the budget funding according to the plan of research work «To study the clinical and pathogenetic features of cardiorenal syndrome and predictors of its formation in patients with type 1 and type 2 diabetes in the post-COVID period» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», registration number of the study: 0122U000418.

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received July 25, 2025; revised August 20, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.