

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ІНСУЛІНЕМІЇ ТА СТУПЕНЯ ОЖИРІННЯ

О.І. Кочержат, М.М. Василечко, В.Є. Нейко, І.О. Гаман, Б.Р. Вацеба

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. Останніми роками увагу науковців привернула можлива участь жирової тканини, зокрема маркерів її гормональної активності (лептин, адипонектин, фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α), β_2 -рецептори інсуліну) у патогенетичних механізмах формування метаболічного синдрому (МС).

Мета роботи – оцінити активність прозапального цитокіна ФНП- α , рівня β_2 -рецепторів інсуліну, лептину та адипонектину у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) із МС залежно від типу інсулінемії і ступеня ожиріння.

Матеріал і методи. Обстежено 139 хворих на НАЖХП із МС. Залежно від рівня ендогенного інсуліну (ЕІ) у крові натще хворих розподілено на дві групи: 1-ша група – 59 хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові (з нормальною масою тіла – 34, з ожирінням – 25); 2-га група – 80 хворих зі спонтанною гіперінсулінемією (ГІ) (з нормальною масою тіла – 32, з ожирінням – 48). Контрольна група – 20 практично здорових осіб.

Результати та обговорення. У всіх обстежених хворих виявили достовірне підвищення рівня β_2 -рецепторів інсуліну. У хворих зі спонтанною ГІ та ожирінням рівень β_2 -рецепторів інсуліну у 4,7 раза перевищив показник у здорових осіб ($p < 0,05$) і в 1,5 раза – показник у хворих з ожирінням та нормальним рівнем ЕІ ($p_2 < 0,05$).

У всіх хворих на НАЖХП із МС відмічено гіперлептинемію та гіпоадипонектинемію. У пацієнтів обох груп з ожирінням рівень лептину в 3,7 та 5,6 раза відповідно перевищував показник здорових осіб ($p < 0,05$). У хворих зі спонтанною ГІ та ожирінням – у 1,5 раза вище порівняно з хворими з нормальним ЕІ в крові й ожирінням ($p_1 < 0,05$). У всіх хворих спостерігалась гіпоадипонектинемія. Зокрема, у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп з ожирінням рівень адипонектину виявився зниженим на 7,0 та 47,0% відповідно



УДК: 616-036.1+616.36+616-008+577.175.72+613.25
DOI: 10.31793/2709-7404.2024.1-5.22

© О.І. Кочержат, М.М. Василечко, В.Є. Нейко, І.О. Гаман, Б.Р. Вацеба

порівняно зі здоровими ($p < 0,05$); у хворих 2-ї групи з ожирінням – на 43,0% порівняно з показником у хворих 1-ї групи ($p_2 < 0,05$).

Рівень ФНП- α був достовірно підвищеним у хворих обох груп. Так, у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи з ожирінням даний показник на 12,0 та 37,0% перевищив рівень у здорових ($p < 0,05$), а у хворих 2-ї групи з ожирінням показник ФНП- α на 22,0% перевищив рівень у 1-ї групі ($p_2 < 0,05$).

Висновки. Важливу роль у розвитку й прогресуванні НАЖХП у хворих із МС відіграє ПІ, інсулінорезистентність (ІР), гіперлептинемія та гіпоадипонектинемія. Підвищення рівня ФНП- α в крові призводить до активації цитокінового каскаду запальної реакції та наростання тяжкості ІР у хворих на НАЖХП із МС.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія.

Features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome depending on the type of insulinemia and degree of obesity

O.I. Kocherzhat, M.M. Vasylechko, V.E. Neiko, I.O. Hama, B.R. Vatsaba

Ivano-Frankivsk National Medical University

Abstract. In recent years, the attention of scientists has been drawn to the potential involvement of adipose tissue, particularly markers of its hormonal activity (leptin, adiponectin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and insulin β_2 -receptors), in the pathogenetic mechanisms of metabolic syndrome (MS).

Purpose: to evaluate the activity of proinflammatory cytokine TNF- α , levels of insulin β_2 -receptors, leptin and adiponectin in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with MS depending on the type of insulinemia and the degree of obesity.

Material and methods. Were examined 139 patients with NAFLD and with MS. Depending on the fasting endogenous insulin (EI) level in the blood of the patients is divided into two groups: group 1 – 59 patients with normal levels of EI in the blood (34 patients with normal body weight and 25 patients with obesity); group 2 – 80 patients with spontaneous hyperinsulinemia (HI) (32 patients with normal body weight and 48 patients with obesity). Control group – 20 healthy people.

Results and Discussion. A significant increase in the level of β_2 -insulin receptors was observed in all examined patients. In patients with spontaneous HI and obesity, the level of β_2 -insulin receptors was 4.7 times higher than in healthy subjects ($p < 0.05$) and 1.5 times higher than in patients with obesity and normal EI ($p_2 < 0.05$).

Hyperleptinemia and hypoadiponectinemia were observed in all patients with NAFLD and MS. In obese patients from both groups, leptin levels were 3.7 and 5.6 times higher, respectively, compared to healthy controls ($p < 0.05$). In patients with spontaneous hyperinsulinemia and obesity, leptin levels were 1.5 times higher than in those with normal blood EI and obesity ($p_1 < 0.05$). Hypoadiponectinemia was present in all patients. Specifically, in obese patients from groups 1 and 2, adiponectin levels were decreased by 7.0% and 47.0%, respectively, compared to healthy controls ($p < 0.05$). In patients from group 2 with obesity, adiponectin levels were 43% lower than in those from group 1 ($p_2 < 0.05$).

The level of TNF- α was significantly elevated in patients from both groups. In obese patients from groups 1 and 2, this marker was 12% and 37% higher than in the control group, respectively ($p < 0.05$). Furthermore, in obese patients from group 2, TNF- α levels were 22% higher than in group 1 ($p_2 < 0.05$).

Conclusions. Insulin hypersecretion (IH), insulin resistance (IR), hyperleptinemia, and hypoadiponectinemia play a significant role in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with metabolic syndrome (MS). The increase in TNF- α levels in the blood leads to the activation of the cytokine cascade of the inflammatory response and exacerbates the severity of IR in patients with NAFLD and MS.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, arterial hypertension, insulin resistance, hyperinsulinemia.

На сьогодні ожиріння розглядається як важлива медико-соціальна проблема суспільства, що особливо привертає до себе увагу через значне поширення його серед населення. Варто підкреслити, що майже в 50% випадків ожиріння призводить до розвитку серйозних ускладнень, які об'єднуються в поняття «метаболічний синдром», що включає абдомінальне ожиріння, дисліпідемію, порушення толерантності до глюкози та артеріальну гіпертензію (АГ) [1, 2]. Дедалі більше дослідників звертають увагу на тісний взаємозв'язок між ожирінням, асоційованою з ним ІР, АГ, дисліпідемією та розвитком НАЖХП. Так, НАЖХП є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки в промислово розвинутих країнах, і його поширеність залежить від досліджуваної популяції та методу діагностики. Щорічна захворюваність у світі коливається від 28 до 1000 в західних країнах [2].

Існує тісний взаємозв'язок між НАЖХП та МС і його компонентами. НАЖХП спостерігається в ~ 50% людей з ожирінням, у >95% хворих на патологічне ожиріння, у ~ 69% пацієнтів із гіперліпідемією, у ~ 39% пацієнтів з АГ і в ~ 42% пацієнтів із МС, але також у ~ 7% пацієнтів із нормальною масою тіла. За оцінками, НАЖХП вражає 1 мільярд людей у всьому світі і стає основною причиною цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми та смерті від захворювань печінки [3].

Інсулінорезистентність – самостійний фактор, здатний визначити розвиток і прогресування НАЖХП, яка трапляється в пацієнтів із різними ступенями ожиріння, а отже, надходження вільних жирних кислот у печінку. А це сприяє розвитку й прогресуванню ІР у печінці [3].

Таким чином, прозапальний цитокін ФНП- α , β_2 -рецептори інсуліну, цитокіни лептин та адипонектин відіграють взаємопов'язану роль у механізмі розвитку НАЖХП. Проте патогенетичні механізми взаємозв'язків β_2 -рецепторів інсуліну, ФНП- α , лептину, адипонектину, ІР та ожиріння залишаються не до кінця вивченими [4].

Тому проблема вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу НАЖХП із МС на тлі ІР та ожиріння є актуальною проблемою внутрішньої медицини.

Мета роботи – оцінити активність прозапального цитокіна ФНП- α , рівня β_2 -рецепторів інсуліну, лептину та адипонектину у хворих на НАЖХП із МС залежно від типу інсулінозмії і ступеня ожиріння.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 139 хворих на НАЖХП із МС (68 чоловіків, 71 жінка) віком (68 \pm 2) роки. Залежно від рівня ЕІ в крові хворих було розподілено на дві групи. До 1-ї групи з нормальним рівнем ЕІ в крові увійшло 34 хворих із нормальною масою

тіла (ІМТ=18-24,9 кг/м²) та 25 хворих з ожирінням I-III ступеня (ІМТ>30,0 кг/м²). До 2-ї групи зі спонтанною ГІ увійшло 32 хворих із нормальною масою тіла та 48 хворих з ожирінням I-III ступеня. Контрольну групу становили 20 здорових осіб.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [3], Адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [4], Рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [5]. Діагноз МС встановлювали за критеріями The National Cholesterol Education Program (NCEP) [6], на основі наявності будь-яких трьох або більше із таких критеріїв: 1) наявність абдомінального ожиріння за величиною обводу талії (ОТ) >102 см у чоловіків, >88 см у жінок; 2) рівень тригліцеридів у сироватці крові \geq 1,7 ммоль/л; 3) рівень АТ \geq 130/85 мм рт. ст.; 4) рівень ліпопротеїдів високої щільності <1,04 ммоль/л у чоловіків, <1,29 ммоль/л у жінок; 5) рівень глюкози в сироватці крові \geq 6,1 ммоль/л.

Критеріями виключення із дослідження були наявність тяжких хронічних захворювань легень, нирок, цукровий діабет, інфаркт міокарда менше ніж за 6 місяців до початку дослідження, серцева недостатність ІІБ-III стадій, ФК III-IV (NYHA), захворювання системи крові, системні захворювання сполучної тканини.

Усім хворим проведено загальноклінічне фізикальне обстеження (скарги, анамнез хвороби та життя, аналіз об'єктивного статусу), визначення антропометричних показників (зріст, маса тіла, ОТ, ІМТ).

Визначали рівень прозапального цитокіна ФНП- α , β_2 -рецепторів інсуліну, лептину та адипонектину імуноферментним методом на аналізаторі PR2100 (Sanofi diagnostic Pasteur, France) з використанням наборів фірми Human Sex-depend test, тести Elisa, Німеччина.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора Microsoft Excel та пакета прикладних програм Statistica 10.0 (StatSoft, США). Розраховували основні статистичні параметри: середнє арифметичне (М) та його середню похибку ($\pm m$), коефіцієнт достовірності (р). Проводили парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона – r.

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено чіткі клінічні, лабораторні й інструментальні характеристики МС у хворих на НАЖХП залежно від рівня ЕІ в крові та ІМТ. Для

хворих на НАЖХП із МС були властиві найвищі показники ІМТ, ОТ та функціонального стану печінки.

Артеріальний тиск у всіх обстежених хворих коливався в межах (158,13±10,00/79,22±5,02) мм рт. ст.

Оцінюючи основні гуморальні показники у хворих на НАЖХП із МС (табл.), встановлено, що рівень ЕІ в крові у хворих 1-ї групи з нормальною масою тіла коливався в межах контролю ($p>0,05$), у хворих з ожирінням у 1,5 раза перевищив показник у здорових ($p<0,05$). У пацієнтів 2-ї групи з нормальною масою тіла та ожирінням показник достовірно перевищив значення в здорових осіб у 2,5 та 5,6 раза відповідно ($p<0,05$). Зокрема, у хворих із ГІ та ожирінням він був у 3,6 раза вищим порівняно з пацієнтами 1-ї групи з ожирінням ($p_2<0,05$) і в 5,3 раза вищим порівняно з пацієнтами 1-ї групи з нормальною масою тіла ($p_1<0,05$), що свідчить про вираженість ІР в умовах натще й відображає відповідь β -клітин підшлункової залози на енергетичний стрес.

Встановлено значне підвищення рівня β_2 -рецепторів інсуліну у хворих обох груп. У хворих 1-ї групи з нормальною масою тіла та ожирінням рівень β_2 -рецепторів інсуліну був у 2 та 3 рази відповідно вищий, ніж у здорових осіб ($p<0,05$).

У хворих 2-ї групи з нормальною масою тіла та ожирінням цей показник майже в 4 та 4,7 раза відповідно перевищує контроль ($p<0,05$). Зокрема, рівень β_2 -рецепторів інсуліну у хворих 2-ї групи з ожирінням на 56,0% перевищує показник хворих 1-ї групи з ожирінням ($p_2<0,05$). Приріст рівня β_2 -рецепторів інсуліну свідчить про підвищення ступеня ІР у хворих на НАЖХП із МС.

Лептин є одним із головних імуноендоекринних регуляторів, основним сигналом для гіпоталамуса. У контексті патогенезу МС важливим є те, що гіперлептинемія завжди супроводжується МС. У всіх обстежених хворих рівень лептину виявився достовірно підвищеним порівняно з контролем: у 1-ї групі з нормальною масою тіла та ожирінням – у 3 та 3,7 раза відповідно ($p<0,05$); у 2-ї групі з нормальною масою тіла та ожирінням – у 5 та 5,6 раза відповідно ($p<0,05$). У хворих 2-ї групи з ожирінням у 1,5 раза перевищив показник 1-ї групи з ожирінням ($p_2<0,05$).

Зокрема, у хворих 2-ї групи з ожирінням наявна селективна центральна резистентність до лептину, а його периферична дія зберігається у вигляді гіперлептинемії і може навіть посилюватися. Нами виявлено зв'язок між концентрацією лептину в крові та рівнем ЕІ у хворих на НАЖХП з ожирінням. Лептин стимулює симпатoadреналову систему, при МС призводить до АГ.

Хронічна гіперінсулінемія викликає гіперлептинемію, лептин може виступати в ролі сигналу ліпоцитів острівковим β -клітинам про недостатність чутливості жирової тканини до інсуліну. У

хворих на НАЖХП із МС рівень лептину корелює зі ступенем ризику серцево-судинних захворювань і тісно пов'язаний із кількістю абдомінального жиру.

При аналізі показників адипонектину виявлено гіпоадипонектинемію у хворих обох груп. Цей показник знижувався в міру збільшення ІМТ. У хворих 2-ї групи з нормальною масою тіла рівень адипонектину був на 43,0% нижчий від показника хворих 1-ї групи з нормальною масою тіла ($p_1<0,05$). У хворих 2-ї групи з ожирінням він був на 74,0% нижчий від показника хворих 1-ї групи з ожирінням ($p_2<0,05$). Сьогодні адипонектин є головним претендентом на роль «захисника організму» від розвитку МС. У ліпоцитах вісцерального (але не підшкірного) жиру його продукція в міру росту ІМТ значно знижується.

Враховуючи, що одним з основних компонентів патогенезу АГ, НАЖХП із МС є мікрозапалення судин, нами проведено дослідження ключової ланки цитокінового каскаду запальної реакції – рівня ФНП- α залежно від концентрації ЕІ в крові та ІМТ.

Встановлено достовірне підвищення рівня ФНП- α у хворих обох груп. Рівень ФНП- α зростав у міру збільшення ІМТ. Так, у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи з ожирінням цей показник перевищив рівень у здорових осіб на 12,0 і 37,0% ($p<0,05$),

Таблиця.

Основні гуморальні показники у хворих на НАЖХП із МС залежно від рівня ЕІ та ІМТ (Мт)

Показник	Здорові особи (n=20)	Хворі на НАЖХП із МС			
		1-ша група (n=59)		2-га група (n=80)	
		Нормальна маса тіла (n=34)	Ожиріння (n=25)	Нормальна маса тіла (n=32)	Ожиріння (n=48)
ЕІ в крові, мкОд/мл	10,60±2,40	11,22±1,14 ($p>0,05$)	16,30±2,12 ($p<0,05$)	26,21±3,23 ($p<0,05$) ($p_1<0,05$)	59,11±2,5 ($p<0,05$) ($p_2<0,05$)
β_2 -рецептори інсуліну, нг/мл	4,53±1,63	9,23±1,11 $p<0,05$	13,65±1,12 $p<0,05$	17,37±1,11 $p<0,05$ $p_1<0,05$	21,34±2,57 $p<0,05$ $p_2<0,05$
Лептин, нг/мл	21,08±7,48	64,43±2,01 $p<0,05$	78,55±2,14 $p<0,05$	104,43±3,22 $p<0,05$ $p_1<0,05$	118,21±3,12 $p<0,05$ $p_2<0,05$
Адипонектин, мкг/мл	1,22±0,22	1,17±0,13 $p<0,05$	1,13±0,13 $p<0,05$	0,82 ± 0,11 $p<0,05$ $p_1<0,05$	0,65±0,13 $p<0,05$ $p_2<0,05$
ФНП- α , пг/мл	21,73±0,45	22,42±2,11 $p>0,05$	24,42±2,12 $p<0,05$	27,44±2,17 $p<0,05$ $p_1<0,05$	29,75±2,12 $p<0,05$ $p_2<0,05$

Примітки: p – достовірність різниці порівняно з показником здорових осіб; p_1 – достовірність різниці порівняно з показниками хворих 1-ї групи з нормальною масою тіла; p_2 – достовірність різниці порівняно з показниками хворих 2-ї групи з ожирінням.

а в пацієнтів з ожирінням (2-га група) – на 22,0% ($p_2 < 0,05$) відповідно. Отже, у хворих на НАЖХП із МС інтенсивність мікрозапалення за показником ФНП-а в крові збільшується в міру наростання тяжкості ІР та ожиріння.

Для хворих на НАЖХП із МС, спонтанною ГІ та ожирінням I-III ступенів характерною є специфічна патогенетична ланка, що проявляється розвитком ІР і порушенням співвідношення інсулін/β-рецептор інсуліну.

Висновок

Важливу роль у розвитку й прогресуванні НАЖХП у хворих із МС відіграє ГІ, ІР, гіперлептинемія та гіпоадипонектинемія. Підвищення рівня ФНП-а в крові призводить до активації цитокінового каскаду запальної реакції та наростання тяжкості ІР у хворих на НАЖХП із МС.

Список використаної літератури

1. Paik JM, Golabi P, Deavila L et al. Causes of death in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): data from national vital statistics system (NVSS). *Journal of Hepatology*. 2020;73:S109.
2. Petta S, Hagström H, Geier A et al. Europe's largest meta-analysis on the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis (F3-F4). *Journal of Hepatology*. 2020;79(Suppl. 1).
3. Younossi Z, Yilmaz Y, El Kassas M et al. Significant knowledge gap about non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in real-world practices: a global survey of hepatologists, gastroenterologists, endocrinologists and primary care physicians. *Journal of Hepatology*. 2020;73:S440.
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104.
5. Boulouta A, Kanaloupitis S, Issaris V et al. Metabolic profiling of patients with non-alcoholic fatty liver disease. A single center experience. *United European Gastroenterology Journal*. 2020;8(85):8-142.
6. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001;285(19):2486-2497.

Для цитування: Kocherzhat OI, Vasylechko MM, Neiko VYe, Haman IO, Vatsaba BR. Особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих із метаболічним синдромом залежно від типу інсулінемії та ступеня ожиріння // *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2024;1(5):22-26. DOI: 10.31793/2709-7404.2024.1-5.22.

Адреса для листування: Kocherzhat Oksana Igorivna, oksana.kocherzhat@gmail.com; Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна.

Відомості про авторів: Kocherzhat Oksana Igorivna, канд. мед. наук, доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора Бережницького М.М. ORCID ID: 0000-0003-4568-586X. Vasylechko Mariana Mykhailivna, stoyka_m@ukr.net; канд. мед. наук, доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора Бережницького М.М. ORCID ID: 0000-0001-9640-471X. Neiko Vasyl Yevhenovych, vnejko@ifnmu.edu.ua; д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора Бережницького М.М. ORCID ID: 0000-0002-6033-2387. Haman Iryna Olehivna, gamanira@gmail.com; канд. мед. наук, доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора Бережницького М.М. ORCID ID: 0000-0003-1101-5294. Vatsaba Bohdana Romanivna, bogdana.vatsaba@gmail.com; асистентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора Бережницького М.М. ORCID ID: 0000-0002-5794-8754.

Особистий внесок: Kocherzhat O.I. – проведено досліджень, аналіз результатів, написання статті. Vasylechko M.M. – аналіз проблеми, критичний огляд. Neiko V.Ye. – концепція роботи та дизайн, затвердження статті. Haman I.O. – аналіз результатів. Vatsaba B.P. – огляд літератури.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

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

Проходження статті: Надійшла до редакції 05.09.2024 р.; прийнята на друкування 14.09.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

For citation: Kocherzhat OI, Vasylechko MM, Neiko VYe, Haman IO, Vatsaba BR. Features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome depending on the type of insulinemia and degree of obesity // *Therapeutics / named after professor M.M. Berezhnitskyi*. 2024;1(5):22-26. DOI: 10.31793/2709-7404.2024.1-5.22.

Correspondence address: Kocherzhat Oksana Ihorivna, oksana.kocherzhat@gmail.com; Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 Halytska St., Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine.

Information about the authors: Kocherzhat Oksana Ihorivna, PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine named after Professor Berezhnitsky M.M. ORCID ID: 0000-0003-4568-586X. Vasylechko Mariana Mykhailivna, stoyka_m@ukr.net; PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine named after Professor Berezhnitsky M.M. ORCID ID: 0000-0001-9640-471X. Neiko Vasyl Yevhenovych, vnejko@ifnmu.edu.ua; Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine named after Professor Berezhnitsky M.M. ORCID ID: 0000-0002-6033-2387. Haman Iryna Olehivna, gamanira@gmail.com; PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine named after Professor Berezhnitsky M.M. ORCID ID: 0000-0003-1101-5294. Vatsaba Bohdana Romanivna, bogdana.vatsaba@gmail.com; Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Medicine named after Professor Berezhnitsky M.M. ORCID ID: 0000-0002-5794-8754.

Personal contribution: Kocherzhat OI – conducted research, analyzed results, wrote the article; Vasylechko MM – analyzed the issue, provided critical review; Neiko VYe – developed the concept and design of the work, approved the article; Haman IO – analyzed results; Vatsaba BR – conducted literature review.

Funding: The article was prepared through self-financing.

Declaration of Ethics: The authors declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: Received 05.09.2024; accepted 14.09.2024; published 30.12.2024.