

FEATURES OF ARTERIAL HYPERTENSION CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Kyrian O. A., Dorofeyev A. E., Tarasova V. I., Hurkalo Yu. Z., Babanina M. Yu.

Abstract. Currently, ischemic heart disease (IHD) holds a leading position among the pressing healthcare issues, as its course is associated with the development of life-threatening complications. The comorbidity of IHD with arterial hypertension (AHT) and irritable bowel syndrome (IBS) with their numerous common risk factors and pathogenic mechanisms, may be characterized by additional neurovegetative and metabolic imbalances, while also exhibiting distinct clinical symptoms.

The aim of the study was to identify the clinical features of arterial hypertension in patients with IHD combined with IBS.

Object and research methods. A total of 112 patients aged 39 to 68 years with ischemic heart disease and hypertensive disease were observed. In 52 patients (46.4%), IHD and arterial hypertension were combined with IBS. Additionally, 60 patients with isolated IBS were examined. For thorough risk stratification, all selected patients with IHD had stable ischemic heart disease (SIHD).

Results. A higher frequency of chest pain occurrence and radiation was observed, with a predominance of aching and pressing pain over sharp and burning pain in patients ($p < 0.01$). Patients with SIHD and AHT combined with IBS reported a greater variety and frequency of complaints compared to those without IBS. The pathogenesis of the main complaints indicates the significant role of autonomic nervous system imbalance in the development of arterial hypertension in these patients. Individuals with SIHD and AHT with IBS exhibited increased daytime and nighttime systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), which serve as unfavorable predictors of cardiovascular complications. Increased blood pressure variability and the absence of adequate nocturnal dipping in SBP, which may lead to target organ damage, were also detected in patients with SIHD and AHT with IBS.

Conclusions. In patients with SIHD and AHT combined with IBS, a number of clinical and pathogenic features of arterial hypertension were identified, affecting the patient's condition and the risk of complications. The presence of IBS in patients with IHD and AHT intensified the course of hypertension, contributing to its rapid progression.

Key words: comorbidity, arterial hypertension, ischemic heart disease, bowels, pathogenesis.

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Kyrian O. A.: <https://orcid.org/0000-0003-4855-4208> ^{ABD}Dorofeyev A. E.: <https://orcid.org/0000-0002-2631-8733> ^{AEF}Tarasova V. I.: <https://orcid.org/0000-0002-2701-5434> ^{BCD}Hurkalo Yu. Z.: <https://orcid.org/0000-0002-1741-3034> ^{BC}Babanina M. Yu.: <https://orcid.org/0000-0002-6546-9454> ^{BE}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors of the article confirm the absence of any conflict of interest / Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kyrian Olena Anatoliivna / Кир'ян Олена Анатоліївна

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36000, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36000, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: 0954503535 / Тел.: 0954503535

E-mail: hel_kirjan@i.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 27.09.2024 / Стаття надійшла 27.09.2024 року

Accepted 20.02.2025 / Стаття прийнята до друку 20.02.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-211-218

UDC 616.12-005.4-036.12-06:(616.12+616.61+616-056.5)]-008

Kondratyuk M. O., Radchenko O. M.

CARDIO-RENAL-METABOLIC SYNDROME CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH CHRONIC FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

marta.kondratjuk@gmail.com

Cardio-renal metabolic syndrome (CRMs) is believed to be a holistic, systemic disorder with multiorgan dysfunction and a high number of adverse cardiovascular outcomes. It involves complex interconnection mechanisms between renal dysfunction, cardiovascular disease and metabolic disorders. Our study's feasibility was determined by several unresolved issues regarding the peculiarities of the course of CRMs. A deep understanding of the interrelationships of these conditions requires a comprehensive approach aimed at studying and evaluating risk factors and

pathophysiological mechanisms. Studying the features of CRMs will allow optimising lifestyle, involving an interdisciplinary team in treatment and, in the future, developing a unified protocol for the management of such patients.

The study aimed to evaluate the clinical manifestations and characteristics of CRMs in patients with chronic coronary heart disease.

For this purpose, 113 patients with chronic coronary heart disease (CHD) were examined, chronic heart failure (CHF) I-III functional class (FC) according to the NYHA, who were diagnosed with CRMs according to the criteria: diagnosed CHD with CHF; body mass index (BMI) > 25 kg/m²; fasting glucose level > 6.1 mmol/l or previously diagnosed type 1 or type 2 diabetes mellitus (T2D) or use of hypoglycaemic therapy; glomerular filtration rate (GFR) < 80 kg/m²/min; blood creatinine above normal.

The results of the study indicate that 15.92% of patients with chronic coronary artery disease can be diagnosed with complete cardio-renal metabolic syndrome. Patients with complete CRMs were younger but had higher BMI, systolic hypertension and tachycardia, hyperlipidemia and leptin resistance, higher levels of total fibrinogen and leukocytes, leukocyte intoxication index, lipid ratios and triglycerides. The deterioration of metabolic parameters was accompanied by activation of inflammation and endogenous intoxication, cytolysis and an increase in leptin.

Key words: cardio-renal-metabolic syndrome, coronary heart disease, leptin resistance, dyslipidemia, systemic inflammation.

Connection of the publication with planned research works.

The work was performed within the department's work 'Features and markers of the course of internal diseases in combination with metabolic syndrome and metabolic-associated fatty liver disease' (state registration number 0122U00016).

Introduction.

Over the past few years, scientists around the world have focused on the study of interorgan interactions. In 2023, the American Heart Association proposed a scientific rationale for the concept of the cardiovascular-renal-metabolic syndrome (CRMs), which is considered a holistic, systemic disorder with pathogenic interaction of metabolic risk factors, chronic kidney disease and cardiovascular disease, multiorgan dysfunction, and a high number of adverse cardiovascular outcomes [1-3]. Although the multiplicity of the leading mechanisms of development and progression of CRMs is generally understood [4], several questions remain unclear regarding the clinical manifestations and features of the course of lesions of each component in CRMs, which led to the feasibility and relevance of our study.

The aim of the study.

To evaluate the clinical manifestations and characteristics of CRMs in patients with chronic coronary heart disease (CHD).

Object and research methods.

A complete examination of 113 patients with chronic forms of coronary artery disease, chronic heart failure (CHF) I-III functional class (FC) according to the NYHA, who were treated in hospital for decompensation of CHF or arterial crises, who were diagnosed with CRMs according to the criteria: diagnosed CAD with CHF; body mass index (BMI) > 25 kg/m²; fasting glucose > 6.1 mmol/l or previously diagnosed type 1 or type 2 diabetes mellitus (T2DM) or use of hypoglycaemic therapy; glomerular filtration rate (GFR) < 80 kg/m²/min; blood creatinine above normal. If the above criteria were met (complete CRMs), patients were included in the main group (n=18). Without all renal and metabolic criteria, patients formed the control group (n=7), the comparative characteristics of which are given in table 1. The study was conducted in compliance with the Helsinki Declaration

of Human Rights with the permission of the LNMU Bioethics Committee. All participants provided informed consent to participate in the study.

In addition to the standard examination, with additional informed consent, blood leptin was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using reagent kits from "DRG Leptin ELISA" (Germany) (normal range: men 2.0-5.6 ng/ml, women 3.7-11.1 ng/ml). The leptin to triglyceride ratio (L/TG) was calculated as a criterion for leptin resistance when it increased > 2.7 [5]; Cockcroft-Gault GFR: (140-yr-old) x body weight (kg)/plasma creatinine x72; (for women x 0.85); three lipid ratios: Very low-density lipoprotein to total cholesterol (VLDL/TC), VLDL to triglycerides (VLDL/TG) and very low-density lipoprotein to low-density particles (VLDL/LDL); leukocyte index of intoxication (LII) as $(4My+3Yo+2B+S) \times (Pl+1) / (Mo+Ly) \times (Eo+1)$, where Mi – myelocytes, Y – young, B – band neutrophils, S – segmented, Pl – plasma cells, Mo – monocytes, Ly – lymphocytes, Eo – eosinophils; the norm is 0.3-1.5 [6].

Table 1 – Comparative characteristics of the treatment and control groups

Indicator	Treatment group	Control group	p
Male/female gender	14/4	7	
Age, years	65 [58; 73]	81 [67;88]	<0,05
Body weight, kg	89 [80; 94]	65 [59; 70]	<0,05
CHF I FC, % (n)	5,5% (1)	14,2% (1)	<0,05
CHF II FC, % (n)	50% (9)	28,5% (2)	>0,05
CHF III FC, % (n)	33,3% (6)	42,8% (3)	>0,05
CHF IV FC, % (n)	11,1% (2)	14,2% (1)	>0,05
Overweight, % (n)	50% (9)	-	-
Obesity grade 1, % (n)	33,3% (6)	-	-
Obesity grade 2, % (n)	11,1% (2)	-	-
Obesity grade 3, % (n)	5,5% (1)	-	-
Arterial hypertension, % (n)	77,7% (14)	28,5% (2)	<0,05
Atrial fibrillation, % (n)	11,1% (2)	28,5% (2)	>0,05
Previous myocardial infarction, % (n)	66,6% (12)	42,8% (3)	>0,05
Fasting blood glucose	7,0 [5,7;8,0]	4,4[4,1;5,1]	<0,05
Glomerular filtration rate	49,5 [33,1; 58,1]	75,5 [67,3; 124,3]	<0,05
Creatinine, μmol/l	129,0[119,0;164,0]	87,8[59,8;97,0]	<0,05

Digital data were statistically processed using Statistica 6.0; data are presented as median [lower and upper quartiles], correlation analysis was performed by Kendall's test (τ), the threshold of significance was $p < 0.05$.

Research results and their discussion.

It was found that complete CRMs could be diagnosed in $15.92 \pm 3.44\%$ of patients with chronic forms of coronary heart disease, and its complete absence was significantly less common ($6.19 \pm 2.27\%$; $p < 0.05$). Patients with CRMs were younger (65 [58;73] vs. 81 [67;88] years, $p = 0.02$), although both can be classified as elderly. Also, patients with CRMs had significantly higher body weight (BMI $29.4 [27.7; 32.7]$ vs. $21.7 [20.4; 23.4]$ kg/m²; $p = 0.000004$), arterial hypertension (systolic pressure $150 [140; 160]$ vs. $125 [110; 140]$ mm Hg, $p = 0.05$) and heart rate ($83 [72; 100]$ vs. $67 [60; 72]$ beats per minute; $p = 0.01$). However, their indexed left ventricular myocardial mass was lower ($86 [60; 99]$ vs. $146 [134; 149]$; $p = 0.03$), probably due to higher body weight, which may indicate the lability of the detected changes. That is, patients with complete CRMs had not only a combination of renal damage and metabolic changes, but also a worse cardiovascular system due to arterial hypertension and tachycardia. It is possible that this is due to the inverse effect of renal changes on blood pressure regulation, as well as sympathetic overdrive caused by the accumulation of adipose tissue.

The described clinical changes were accompanied by significantly higher blood leptin values ($7.15 [5.1; 9.0]$ vs. $0.4 [0.15; 0.8]$ ng/ml; $p = 0.04$) and L/TG ratio ($3.9 [3.2; 5.7]$ vs. $0.4 [0.3; 0.5]$; $p = 0.04$). That is, leptin hypersecretion is an important pathogenetic link in the development of CRMs.

Although the criteria for metabolic changes were carbohydrate metabolism disorders, dyslipidemia with increased values of VLDL/TC ($0.14 [0.12; 0.17]$ vs. $0.10 [0.08; 0.12]$; $p = 0.02$) and VLDL/LDL ($0.23 [0.18; 0.33]$ vs. $0.15 [0.13; 0.0]$; $p = 0.01$) with a decrease in TC/TG ($1.33 [0.99; 1.62]$ vs. $1.84 [1.45; 2.30]$; $p = 0.05$), which was due to a significant increase in TG ($147.80 [86.7; 164.00]$ vs. $87.10 [51.33; 121.20]$ mg/dl; $p = 0.05$). No significant differences were found in other absolute values of lipidogram parameters.

In addition, in the examined patients with complete CRMs, activation of the systemic inflammation syndrome could be diagnosed, as evidenced by a higher number of blood leukocytes ($8.6 [7.3; 9.5]$ vs. $6.6 [4.9; 8.4]$ $10^9/l$; $p = 0.03$), total fibrinogen ($3.31 [3.30; 3.70]$ vs. $2.60 [2.20; 3.30]$ g/l; $p = 0.01$) and proinflammatory LII, the increase of which indicates an increase in young immature leukocyte forms in the blood ($1.19 [1.17; 1.21]$ vs. $0.66 [0.52; 0.77]$; $p = 0.03$).

According to Kendall's correlation analysis, metabolic parameters (BMI and fasting blood glucose) and a marker of endogenous intoxication and renal filtration, creatinine, were the powerful centres of correlation focus (**table 2**). Significant correlations confirmed that the deterioration of metabolic parameters was accompanied by activation of inflammation (by erythrocyte sedimentation rate) and endogenous intoxication (by urea), an increase in electrolytes, cytotoxicity syndrome (by transfers) and an increase in leptin, a universal regulator. In turn, activation of the endogenous intoxication syndrome with an increase in creatinine and, in parallel, urea was also accompanied by activation of systemic in-

flammation (by segmented neutrophils) and myocardial hypertrophy by indexed left ventricular myocardial mass (**table 2**).

According to the literature, the pathogenesis of CRMs may be as follows. It begins with the accumulation of excess adipose tissue, the dysfunction of which (abdominal obesity) leads to hypersecretion of proinflammatory and oxidised products that disrupt arterial and cardiac and renal tissues [7, 4], activate atherogenesis and myocardial damage, cause glomerulosclerosis, inflammation of the renal glomeruli, renal fibrosis, and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system [8, 9]. Therefore, the examined patients with CRMs developed arterial hypertension and tachycardia.

Table 2 – Significant correlations of parameters in patients with cardio-renal-metabolic syndrome

Component	Component	τ	P
BMI	Erythrocyte sedimentation rate	0,38	0,03
	Serum sodium	0,50	0,02
Glucose	Serum potassium	0,51	0,03
	Blood urea	0,39	0,03
	Aspartate aminotransferase	0,37	0,03
	Alanine aminotransferase	0,37	0,03
	Blood leptin	0,70	0,02
Creatinine	Segmented neutrophils	0,41	0,01
	Blood urea	0,60	0,0006
	Indexed myocardial mass of the left vent.	0,80	0,05

The increase in leptin and leptin resistance may play a leading role in the pathogenesis of CRMs, which we confirmed by the significant correlation between leptin and glucose (**table 2**). Leptin is called a biomarker of CRMs, which helps to screen for it, and it is a moderator of inflammation activation [10]. However, the relationship of leptin to renal function is still at the stage of experimental determination [11].

As CRMs progress, lipid metabolism disorders with manifestations of lipotoxicity progress [8], which we confirmed by increasing VLDL/TC and VLDL/LDL ratios and decreasing TC/TG in patients with complete CRMs, who show a slowdown in the impaired conversion of very low-density atherogenic particles [12] and increasing hypertriglyceridemia. According to the literature, an increase in Chol-LDL and low-density lipoprotein and TG are essential predictors of atherosclerotic cardiovascular disease, but they are highly variable, which makes it difficult to interpret them unambiguously in the clinic [13, 14].

The pathogenetic links of Chol-VLDL with the pathogenesis of metabolic syndrome and T2DM are much more complex than just accelerating the atherosclerotic process [15]. A study involving more than 23,000 patients showed that with a cut-off point of 0.98 mmol/L, Chol-VLDL was a criterion for metabolic syndrome and a mediator of the relationship between TG and gamma-glutamyl transpeptidase after age and sex-matched groups [15], as well as a link to the development and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [16].

However, Chol-VLDL and LDL were also lipotoxic for the kidneys, as they lead to impaired filtration capacity at the level of glomerular podocytes. Excessive deposition of intrarenal fat and the same infiltration of their tissue with TG as in the liver and myocardium are accompanied by vascular lesions, fibrosis, and depression of basic renal functions [17], negatively affecting cardiovascular pathology and the metabolic background.

We found a higher activity of systemic inflammation in CRMs, which was directly proportional to the metabolic state and the activity of endogenous intoxication. The increased content of total fibrinogen, an acute-phase reagent responsible for the elimination of tissue defects, played an important role in this. An increase in its content can lead to hypercoagulability [18] and microvascular complications in patients with CRMs [19].

With the deepening of metabolic disorders, glycation processes are activated, accompanied by non-enzymatic reactions between sugars and free amino groups of biomolecules, which leads to micro- and macrovascular complications and nephropathy in particular [20]. The pathogenesis of these complications is quite complex and involves the immune system. A key role in the development of diabetic nephropathy is played by d-ribose-mediated glycation of fibrinogen (*glycated fibrinogen with d-ribose; Rb-gly-Fb*) through the accumulation of advanced glycation end products (AGEs), which leads

to the production of autoantibodies to *Rb-gly-Fb*, which are deposited in the nephron in a complex [20].

In addition, our findings that patients with CRMs were younger were in line with the literature that patients with metabolic disorders and elevated Chol-VLDL were younger [16], i.e., pathological processes are triggered at an earlier age.

Conclusions.

In 15.92% of patients with chronic forms of CHD, complete cardio-renal-metabolic syndrome can be diagnosed, and its complete absence is significantly less common (6.19%; $p < 0.05$). Patients with complete CRMs were younger (65 vs. 81 years), but had higher BMI (29.4 vs. 21.7 kg/m²), systolic hypertension and tachycardia, hyperlipidemia and leptin resistance, higher levels of total fibrinogen and leukocytes, leukocyte intoxication index, lipid ratios and TG (all $p < 0.05$). The leading pathogenetic mechanisms can be leptin resistance, activation of systemic inflammation and dyslipidemia. Deterioration of metabolic parameters was accompanied by activation of inflammation and endogenous intoxication, cytolysis and leptin increase.

Prospects for further research.

Similar studies in patients with other cardiovascular diseases.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-211-218

УДК 616.12-005.4-036.12-06:(616.12+616.61+616-056.5)]-008

Кондратюк М. О., Радченко О. М.

ХАРАКТЕРИСТИКИ КАРДІО-РЕНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ФОРМАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

marta.kondratjuk@gmail.com

Вважається, що кардіо-ренально-метаболічний синдром (КРМС) є цілісним системним порушенням з мультиорганною дисфункцією та високою кількістю несприятливих кардіоваскулярних наслідків. Він включає в себе складні механізми взаємозв'язку між порушеннями функції нирок, захворюваннями серцево-судинної системи та метаболічними розладами. Доцільність нашого дослідження зумовили брак нез'ясованих питань щодо особливостей перебігу КРМС. Глибоке розуміння взаємозв'язків цих станів потребує комплексного підходу, спрямованого на вивчення і оцінку факторів ризику та патофізіологічних механізмів. Вивчення особливостей КРМС дозволить оптимізувати спосіб життя, залучати до лікування міждисциплінарної команди та в перспективі сформувати уніфікований протокол ведення таких пацієнтів.

Метою дослідження було оцінити клінічні прояви та характеристики КРМС у пацієнтів з хронічними формами ішемічної хвороби серця.

З цією метою було обстежено 113 пацієнтів з хронічними формами ішемічної хвороби серця (ІХС), хронічною серцевою недостатністю (ХСН) I-III функціонального класу (ФК) за NYHA, у яких проведена діагностика КРМС за критеріями: діагностована ІХС з ХСН; індекс маси тіла (ІМТ) > 25 кг/м²; рівень глюкози натще $> 6,1$ ммоль/л або раніше діагностований діабет 1 або 2 (ЦД2) типів чи застосування гіпоглікемічної терапії; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 80 кг/мкмоль; креатинін крові вище норми.

Отримані результати дослідження свідчать про те, що у 15,92% пацієнтів з хронічними формами ІХС можна діагностувати повний кардіо-ренально-метаболічний синдром. Пацієнти з повним КРМС виявились молодшими, однак мали вищий ІМТ, систолічну гіпертензію та тахікардію, гіперліпідемію та лептинорезистентність, вищі рівні загального фібриногену та лейкоцитів, лейкоцитарного індексу інтоксикації, ліпідних відношень та тригліцеридів. Погіршення метаболічних параметрів супроводжувалось активацією запалення та ендогенної інтоксикації, цитолізмом та зростанням лептину.

Ключові слова: кардіо-ренально-метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця, лептинорезистентність, дисліпідемія, системне запалення.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота виконана в рамках роботи кафедри «Особливості та маркери перебігу внутрішніх хвороб за умов поєднання з метаболічним синдромом та метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки» (номер державної реєстрації 0122U00016).

Вступ.

Останні декілька років науковці усього світу зосередились на вивченні міжорганних взаємодій. У 2023 р. американська асоціація серця (*American Heart Association*) запропонувала наукове обґрунтування концепції кардіо-ренально-метаболічного синдрому (КРМС) (*cardiovascular-kidney-metabolic; CKM*), який вважається цілісним системним порушенням з патогенетичною взаємодією метаболічних факторів ризику, хронічної хвороби нирок та ураження кардіоваскулярної системи, мультиорганною дисфункцією та високою кількістю несприятливих кардіоваскулярних наслідків [1-3]. Хоча множинність провідних механізмів розвитку та прогресування КРМС загалом зрозуміла [4], залишаються не виясненими низка питань щодо клінічних проявів та особливостей перебігу уражень кожної складової за умов КРМС, що зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

Мета дослідження.

Оцінити клінічні прояви та характеристики КРМС у пацієнтів з хронічними формами ішемічної хвороби серця (ІХС).

Об'єкт і методи дослідження.

Проведено повне обстеження 113 пацієнтів з хронічними формами ІХС, хронічною серцевою недостатністю (ХСН) I-III функціонального класу (ФК) за NYHA, які лікувались стаціонарно з приводу декомпенсації ХСН чи артеріальних кризів, у яких проведена діагностика КРМС за критеріями: діагностована ІХС з ХСН; індекс маси тіла (ІМТ) > 25 кг/м²; рівень глюкози натще

> 6,1 ммоль/л або раніше діагностований діабет 1 або 2 (ЦД2) типів чи застосування гіпоглікемічної терапії; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 80 кг/мкмоль; креатинін крові вище норми. За умов наявності усіх названих критеріїв (повний КРМС) і пацієнти обрані в основну групу (n=18). За умов відсутності усіх ренальних та метаболічних критеріїв пацієнти склали контрольну групу (n=7), порівняльна характеристика яких наведена в **табл. 1**. Дослідження проведено із дотриманням Гельсінської декларації прав людини за дозволом комісії з біоетики ЛНМУ. Усі учасники надали інформовану згоду на участь в дослідженні.

Додатково до стандартного обстеження за додатковою інформованою згодою визначено лептин крові імуноферментним методом (ELISA) наборами реактивів фірми «DRG Лептин ELISA» (Німеччина) (норма чол. 2,0-5,6 нг/мл, жін. 3,7-11,1 нг/мл). Розраховано відношення лептину до тригліцеридів (Л/ТГ) як критерій лептинорезистентності за умов збільшення його > 2,7 [5]; ШКФ за Кокрофт-Голтом: (140-вік)х маса тіла (кг)/креатинін плазми х72; (для жінок х 0,85); три ліпідних відношення: ліпопротеїнів дуже низької щільності до загального холестерину (ЛПДНЩ/ЗХС), ЗХС до тригліцеридів (ЗХС/ТГ) та ліпопротеїнів дуже низької щільності до частинок низької щільності (ЛПДНЩ/ЛПНЩ); лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) як (4Мі+3Ю+2П+С)х(Пл+1)/(Мо+Лі)х(Ео+1), де Мі – мієлоцити, Ю – юні, П – паличкоядерні, С – сегментоядерні, Пл-плазмоцити, Мо – моноцити, Лі – лімфоцити, Ео – еозинофіли; норма 0,3-1,5 [6]. Цифрові дані опрацьовані статистично з використанням Statistica 6.0; дані подані як медіана [нижній;верхній квартилі], кореляційний аналіз проведено за Кендалом (τ), за поріг істотності прийнято p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що повний КРМС можна діагностувати у 15,92±3,44% осіб з хронічними формами ІХС, а цілковиту його відсутність – істотно рідше (6,19±2,27%; p<0,05). Пацієнти з КРМС виявились молодшими (65 [58;73] проти 81 [67;88] рр., p=0,02), хоч і тих і інших можна віднести до групи похилого віку. Також пацієнти з КРМС мали достовірно вищу масу тіла (ІМТ 29,4 [27,7; 32,7] проти 21,7 [20,4;23,4] кг/м²; p=0,000004), артеріальну гіпертензію (сistolічний тиск 150 [140;160] проти 125 [110;140] мм рт.ст., p=0,05) та прискорену частоту серцевих скорочень (83 [72;100] проти 67 [60;72] уд./хв.; p=0,01). Однак індексована маса міокарда лівого шлуночка у них була нижчою (86 [60;99] проти 146 [134;149]; p=0,03), ймовірно, через вищу масу тіла, що може свідчити про лабільність виявлених змін. Тобто, пацієнти з повним КРМС мали не лише поєднання з ураженнями нирок та метаболічними змінами, а й гірший стан серцево-судинної системи через артеріальну гіпертензію та тахікардію. Можна думати, що це зумовлено оберненим впливом ниркових змін на регуляцію артеріального тиску, а також симпатичним овердрайвом, викликаним накопиченням жирової тканини.

Описані клінічні зміни супроводжувались істотно вищими значеннями лептину крові (7,15 [5,1;9,0] проти 0,4 [0,15;0,8] нг/мл; p=0,04) та відношення Л/ТГ (3,9 [3,2;5,7] проти

Таблиця 1 – Порівняльна характеристика основної та контрольної групи

Показник	Основна група	Контрольна група	p
Стать чол./жін.	14/4	7	
Вік, років	65 [58; 73]	81 [67;88]	<0,05
Маса тіла, кг	89 [80; 94]	65 [59; 70]	<0,05
ХСН I ФК, % (n)	5,5% (1)	14,2% (1)	<0,05
ХСН II ФК, % (n)	50% (9)	28,5% (2)	>0,05
ХСН III ФК, % (n)	33,3% (6)	42,8% (3)	>0,05
ХСН IV ФК, % (n)	11,1% (2)	14,2% (1)	>0,05
Надлишкова маса тіла, % (n)	50% (9)	-	-
Ожиріння 1 ст, % (n)	33,3% (6)	-	-
Ожиріння 2 ст, % (n)	11,1% (2)	-	-
Ожиріння 3 ст, % (n)	5,5% (1)	-	-
Артеріальна гіпертензія, % (n)	77,7% (14)	28,5% (2)	<0,05
Фібриляція передсердь, % (n)	11,1% (2)	28,5% (2)	>0,05
Перенесений інфаркт міокарда % (n)	66,6% (12)	42,8% (3)	>0,05
Глюкоза крові натще	7,0 [5,7;8,0]	4,4[4,1;5,1]	<0,05
Швидкість клубочкової фільтрації	49,5 [33,1; 58,1]	75,5 [67,3; 124,3]	<0,05
Креатинін, мкмоль/л	129,0[119,0;164,0]	87,8[59,8;97,0]	<0,05

0,4 [0,3;0,5]; $p=0,04$). Тобто, гіперсекреція лептину є важливою патогенетичною ланкою розвитку КРМс.

Хоча критеріями метаболічних змін були порушення вуглеводного обміну, серед пацієнтів з повним КРМс можна діагностувати дисліпідемію зі збільшеними значеннями відношень ЛПДНЩ/ЗХС (0,14 [0,12;0,17] проти 0,10 [0,08;0,12]; $p=0,02$) та ЛПДНЩ/ЛПНЩ (0,23 [0,18;0,33] проти 0,15 [0,13;0,0]; $p=0,01$) зі зменшенням ЗХС/ТГ (1,33 [0,99;1,62] проти 1,84 [1,45;2,30]; $p=0,05$), що зумовлено суттєвим зростанням вмісту ТГ (147,80 [86,7;164,00] проти 87,10 [51,33;121,20] мг/дл; $p=0,05$). За іншими абсолютними значеннями параметрів ліпідограми істотних відмінностей не було виявлено.

Також в обстежених пацієнтів з повним КРМс можна було діагностувати активацію синдрому системного запалення, про свідчить вища кількість лейкоцитів крові (8,6 [7,3;9,5] проти 6,6 [4,9;8,4] 10^9 /л; $p=0,03$), загального фібриногену (3,31 [3,30;3,70] проти 2,60 [2,20;3,30] г/л; $p=0,01$) та прозапального ЛП, зростання якого свідчить про збільшення у крові молодих незрілих форм лейкоцитів (1,19 [1,17;1,21] проти 0,66 [0,52;0,77]; $p=0,03$).

За кореляційним аналізом Кендалла, потужними центрами фокусування кореляцій були метаболічні параметри (ІМТ та глюкоза крові натще) та маркер ендогенної інтоксикації та ниркової фільтрації креатинін (табл. 2). Істотні кореляції підтвердили, що погіршення метаболічних параметрів супроводжувалося активацією запалення (за швидкістю осідання еритроцитів) та ендогенної інтоксикації (за сечовиною), збільшенням вмісту електролітів, синдромом цитолізу (за трансферазами) та зростанням лептину – універсального регулятора. У свою чергу, активація синдрому ендогенної інтоксикації зі збільшенням креатиніну та паралельно сечовини супроводжувалася також активацією системного запалення (за сегментоядерними нейтрофілами) та гіпертрофією міокарда за індексованою масою міокарда лівого шлуночка (табл. 2).

За даними літератури, патогенез КРМс може виглядати наступними чином. Розпочинається він з накопичення надміру жирової тканини, дисфункція якої (абдомінальне ожиріння) призводить до гіперсекреції прозапальних та окиснених продуктів, що порушують артеріальну, серцеву та ниркову тканини [7, 4], активують атерогенез та пошкодження міокарда, викликають гломерулосклероз, запалення ниркових клубочків, фіброз нирок, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [8, 9]. Тому в обстежених пацієнтів з КРМс і з'явилась артеріальна гіпертензія та тахікардія.

Зростання лептину та лептинорезистентності може відігравати провідну роль у патогенезі КРМс, що ми підтвердили виявленням істотним кореляційним зв'язком лептину та глюкози (табл. 2). Лептин називають біомаркером КРМс, який допомагає проводити його скринінг, і він є модератором активації запалення [10]. Однак зв'язки лептину з нирковою функцією ще на стадії експериментального визначення [11].

По мірі поглиблення КРМс прогресують порушення ліпідного метаболізму з проявами ліпотоксичності [8], що ми підтвердили зростанням відношень ЛПДНЩ/ЗХС та ЛПДНЩ/ЛПНЩ і зменшенням ЗХС/ТГ

Таблиця 2 – Істотні кореляції параметрів у пацієнтів з кардіо-ренально-метаболічним синдромом

Складова	Складова	τ	P
ІМТ	Швидкість осідання еритроцитів	0,38	0,03
	Натрій сироватки	0,50	0,02
Глюкоза	Калій сироватки	0,51	0,03
	Сечовина крові	0,39	0,03
	Аспартатамінотрансфераза	0,37	0,03
	Аланінамінотрансфераза	0,37	0,03
	Лептин крові	0,70	0,02
Креатинін	Сегментоядерні нейтрофіли	0,41	0,01
	Сечовина крові	0,60	0,0006
	Індексована маса міокарда лів. шлун.	0,80	0,05

у пацієнтів з повним КРМс, які показують сповільнення порушення перетворення атерогенних частинок дуже низької густини [12] та наростання гіпертригліцеридемії. За даними літератури, зростання вмісту ХС-ЛПДНЩ і невисокої щільності та ТГ є важливими предикторами атеросклеротичних кардіоваскулярних хвороб, однак вони мають досить велику варіабельність, що утруднює однозначну інтерпретацію у клініці [13, 14].

Патогенетичні зв'язки ХС-ЛПДНЩ з патогенезом метаболічного синдрому та ЦД2 є набагато складнішими, ніж просто прискорення атеросклеротичного процесу [15]. Дослідження за участю понад 23 тис. пацієнтів показало, що з точкою відсіку 0,98 ммоль/л ХС-ЛПДНЩ були критерієм метаболічного синдрому та медіатором зв'язків між ТГ та гамма-глутамілтранспептидазою після зрівнювання груп за віком та статтю [15], а також поєднувальною ланкою з розвитком та прогресуванням асоційованої з метаболічною дисфункцією стеатотичної хвороби печінки [16].

Однак ХС-ЛПДНЩ та ЛПНЩ виявились ліпотоксичними і для нирок, оскільки призводять до порушення фільтраційної здатності на рівні подоцитів гломерул. Надмірне відкладення внутрішньониркового жиру та така ж сама інфільтрація їх тканини ТГ, як і у печінці, та міокарді, супроводжуються судинними ураженнями, фіброзом та пригніченням базових функцій нирок [17], що негативно впливає як на перебіг кардіоваскулярної патології, так і на метаболічний фон.

Ми виявили за умов КРМс вищу активність системного запалення, яка була прямо пропорційна метаболічному стану та активності ендогенної інтоксикації. Важливу роль у цьому відігравав збільшений вміст загального фібриногену, який є гострофазовим реагентом, що відповідає за ліквідацію тканинних дефектів. Збільшення його вмісту може призводити до гіперкоагуляції [18] та мікроваскулярних ускладнень у пацієнтів з КРМс [19].

За умов поглиблення метаболічних розладів активуються процеси глікування, які супроводжуються неферментними реакціями між цукрами та вільними аміногрупами біомолекул, що, власне, і призводить до мікро- та макросудинних ускладнень та нефропатії зокрема [20]. Патогенез цих ускладнень досить складний і залучає імунну систему. Ключову роль у розвитку діабетичної нефропатії відіграє d-рібозо-медіаторна глікація фібриногену (*glycated*

fibrinogen with d-ribose; Rb-gly-Fb) через акумуляцію кінцевих глікованих продуктів (*advanced glycation end products, AGEs*), що призводить до продукції автоантитіл до Rb-gly-Fb, які в комплексі осідають у нефронах [20].

Крім того, наші дані про те, що пацієнти з КРМс виявились молодшими за віком, співпадали з даними літератури про те, що пацієнти з метаболічними порушеннями та зростанням ХС-ЛПДНЩ були молодшими [16], тобто, патологічні процеси запускаються у більш ранньому віці.

Висновки.

У 15,92% пацієнтів з хронічними формами ІХС можна діагностувати повний кардіо-ренально-метаболічний синдром, а цілковиту його відсутність – іс-

отно рідше (6,19%; $p < 0,05$). Пацієнти з повним КРМс виявились молодшими (65 проти 81 рр.), однак мали вищий ІМТ (29,4 проти 21,7 кг/м²), систолічну гіпертензію та тахікардію, гіперліпінемію та лептинорезистентність, вищі рівні загального фібриногену та лейкоцитів, лейкоцитарного індексу інтоксикації, ліпідних відношень та ТГ (усі $p < 0,05$). Провідними патогенетичними механізмами можна вважати лептинорезистентність, активацію системного запалення та дисліпідемію. Погіршення метаболічних параметрів супроводжувалось активацією запалення та ендогенної інтоксикації, цитолізмом та зростанням лептину.

Перспективи подальших досліджень.

Подібні дослідження у пацієнтів з іншими кардіо-васкулярними нозологіями.

References / Література

1. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association Circulation. 2023;148(20):1636-1664. DOI: [10.1161/CIR.0000000000001186](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001186).
2. Roth S, M'Pembé R, Matute P, Kotfis K, Larmann J, Lurati Buse G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: Association with Adverse Events After Major Noncardiac Surgery. Anesth Analg. 2024;139(3):679-681. DOI: [10.1213/ANE.0000000000006975](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006975).
3. Li W, Shen C, Kong W, Zhou X, Fan H, Zhang Y, et al. Association between the triglyceride glucose-body mass index and future cardiovascular disease risk in a population with Cardiovascular-Kidney-Metabolic syndrome stage 0-3: a nationwide prospective cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2024;23(1):292. DOI: [10.1186/s12933-024-02352-6](https://doi.org/10.1186/s12933-024-02352-6).
4. Kadowaki T, Maegawa H, Watada H, Yabe D, Node K, Murohara T, et al. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: A narrative review with a focus on Japan Diabetes Obes Metab. 2022;24(12):2283-2296. DOI: [10.1111/dom.14829](https://doi.org/10.1111/dom.14829).
5. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. Diabetologia. 2003;46:1594-1603.
6. Radchenko O, Filipyuk A, redactory. Integralni hematologichni indexy u diagnostyci ta prognovanni perebigu vnutrishnih hvorob. Lviv: Prostir – M; 2021. 127 s. [in Ukrainian].
7. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Despres JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;143:e984–e1010. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000977](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000977).
8. Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. Curr Probl Cardiol. 2024;49(2):102344. DOI: [10.1016/j.cpcardiol.2023.102344](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102344).
9. Tain YL, Hsu CN. The Renin-Angiotensin System and Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: Focus on Early-Life Programming. Int J Mol Sci. 2024;25(6):3298. DOI: [10.3390/ijms25063298](https://doi.org/10.3390/ijms25063298).
10. Kittelson KS, Junior AG, Fillmore N, da Silva Gomes R. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome – An integrative review. Prog Cardiovasc Dis. 2024;87:26-36. DOI: [10.1016/j.pcad.2024.10.012](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.10.012).
11. Keller MP, O'Connor C, Bitzer M, Schueler KL, Stapleton DS, Emfinger CH, et al. Genetic Analysis of Obesity-Induced Diabetic Nephropathy in BTBR Mice. Diabetes. 2024;73(2):312-317. DOI: [10.2337/db23-0444](https://doi.org/10.2337/db23-0444).
12. Panchyshyn MV, Panchyshyn YM. Hypocholesterolemia u vnutrishni hvoroby. Lviv: Liga-Pres; 2008. 336 s. [in Ukrainian].
13. Tanaka M, Sato T, Endo K, Inyaku M, Mori K, Hosaka I, et al. An increase in calculated small dense low-density lipoprotein cholesterol predicts new onset of hypertension in a Japanese cohort. Hypertens Res. 2023;46(12):2635-2645. DOI: [10.1038/s41440-023-01392-x](https://doi.org/10.1038/s41440-023-01392-x).
14. Sniderman AD, Dufresne L, Pencina KM, Bilgic S, Thanassoulis G, Pencina MJ. Discordance among apoB, non-high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides: implications for cardiovascular prevention. Eur Heart J. 2024;45(27):2410-2418. DOI: [10.1093/eurheartj/ehae258](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae258).
15. Zhu X, Chen Y, Zhu M, Hu J. The Relationship Between Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Metabolic Syndrome. Diabetes Metab Syndr Obes. 2024;17:1523-1532. DOI: [10.2147/DMSO.S450783](https://doi.org/10.2147/DMSO.S450783).
16. Hirano T. Excess Triglycerides in Very Low-Density Lipoprotein (VLDL) Estimated from VLDL-Cholesterol could be a Useful Biomarker of Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes. J Atheroscler Thromb. 2024;32(2):253-264. DOI: [10.5551/jat.65164](https://doi.org/10.5551/jat.65164).
17. D'Elia JA, Weinrauch LA. Lipid Toxicity in the Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome (CKMS). Biomedicines. 2024;12(5):978. DOI: [10.3390/biomedicines12050978](https://doi.org/10.3390/biomedicines12050978).
18. Simsir IY, Sengoz Coskun NS, Akcay YY, Cetinkalp S. The Relationship Between Blood Hypoxia-Inducible Factor-1alpha, Fetuin-A, Fibrinogen, Homocysteine, and Amputation Level. Int J Low Extrem Wounds. 2022;21(4):405-413. DOI: [10.1177/1534734620948342](https://doi.org/10.1177/1534734620948342).
19. Nimmala SG, Gokhale VS, Yadav P, Mangudkar S, Malik S. A Study of the Mean Platelet Volume and Plasma Fibrinogen in Type Two Diabetes Mellitus Patients Versus Healthy Controls and Their Role as Early Markers of Diabetic Microvascular Complications. Cureus. 2024;16(7):e65458. DOI: [10.7759/cureus.65458](https://doi.org/10.7759/cureus.65458).
20. Khanam A, Alouffi S, Alyahyawi AR, Husain A, Khan S, Alharazi T, et al. Generation of autoantibodies against glycated fibrinogen: Role in diabetic nephropathy and retinopathy. Anal Biochem. 2024;685:115393. DOI: [10.1016/j.ab.2023.115393](https://doi.org/10.1016/j.ab.2023.115393).

ХАРАКТЕРИСТИКИ КАРДІО-РЕНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ФОРМАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Кондратюк М. О., Радченко О. М.

Резюме. Обґрунтована концепція кардіо-ренально-метаболічного синдрому (КРМс), який вважається цілісним системним порушенням з мультиорганною дисфункцією та високою кількістю несприятливих кардіо-васкулярних наслідків. Залишаються не виясненими питання щодо особливостей перебігу КРМс, що зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

Мета: оцінити клінічні прояви та характеристики КРМс у пацієнтів з хронічними формами ішемічної хвороби серця (ІХС).

Об'єкт і методи дослідження. Із дотриманням Гельсінської декларації прав людини проведено повне обстеження 113 пацієнтів з хронічними формами ІХС, хронічною серцевою недостатністю I-III функціонального класу. За умов наявності критеріїв КРМс пацієнти віднесені до основної групи (n=18), а за відсутності ренальних чи метаболічних критеріїв склали контрольну групу (n=7). Додатково до стандартного обстеження

визначено лептин, розраховано відношення лептину до тригліцеридів (Л/ТГ); швидкість клубочкової фільтрації ШКФ за Кокрофт-Голтом; відношення ліпопротеїнів дуже низької щільності до загального холестерину (ЛПДНЩ/ЗХС), ЗХС до тригліцеридів (ЗХС/ТГ) та ліпопротеїнів дуже низької щільності до частинок низької щільності (ЛПДНЩ/ЛПНЩ); лейкоцитарний індекс інтоксикації. Цифрові дані опрацьовані статистично, поріг істотності $p < 0,05$.

Результати. У 15,92% пацієнтів з хронічними формами ІХС можна діагностувати повний кардіо-ренально-метаболический синдром, а цілковиту його відсутність – істотно рідше (6,19%; $p < 0,05$). Пацієнти з повним КРМС виявились молодшими (65 проти 81 рр.), однак мали вищий ІМТ (29,4 проти 21,7 кг/м²), систолічну гіпертензію та тахікардію, гіперлептинемію та лептинорезистентність, вищі рівні загального фібриногену та лейкоцитів, лейкоцитарного індексу інтоксикації, ліпідних відношень та тригліцеридів (усі $p < 0,05$). Погіршення метаболічних параметрів супроводжувалось активацією запалення та ендогенної інтоксикації, цитолізом та зростанням лептину.

Висновки. Кардіо-ренально-метаболический синдром у пацієнтів з хронічними формами ІХС характеризувався лептинорезистентністю, активацією системного запалення та дисліпідемією.

Ключові слова: кардіо-ренально-метаболический синдром, ішемічна хвороба серця, лептинорезистентність, дисліпідемія, системне запалення

CARDIO-RENAL-METABOLIC SYNDROME CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH CHRONIC FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Kondratyuk M. O., Radchenko O. M.

Abstract. The concept of cardio-renal-metabolic syndrome (CRMS), which is considered an integral systemic disorder with multiorgan dysfunction and a high number of adverse cardiovascular outcomes, has been substantiated. Issues regarding the peculiarities of CRMS duration remain unclear, which determined the feasibility and relevance of our study.

The aim was to assess the clinical manifestations and characteristics of CRMS in patients with chronic forms of coronary heart disease (CHD).

Object and research methods. In compliance with the Declaration of Helsinki, a comprehensive examination of 113 patients with chronic forms of CHD and chronic heart failure of functional class I-III was conducted. In the presence of CRMS criteria, patients were enrolled into the main group ($n=18$), and in the absence of renal or metabolic criteria, patients were enrolled into the control group ($n=7$). In addition to the standard examination, leptin was determined, the ratio of leptin to triglycerides (L/TG) was calculated; glomerular filtration rate GFR estimated by Cockcroft-Gault; the ratio of very low-density lipoproteins to total cholesterol (VLDL/TC), TC to triglycerides (TC/TG) and very low-density lipoproteins to low-density particles (VLDL/LDL), and the leukocytic index of intoxication were determined. Digital data were processed statistically, with a significance threshold of $p < 0.05$.

Results. In 15.92% of patients with chronic forms of CHD, complete cardio-renal-metabolic syndrome can be diagnosed, whereas its complete absence is significantly less common (6.19%; $p < 0.05$). Patients with complete CRMS turned out to be younger (65 vs. 81 years) while having higher BMI (29.4 vs. 21.7 kg/m²), systolic hypertension and tachycardia, hyperleptinemia, and leptin resistance, higher levels of total fibrinogen and white blood cells, leukocytic index of intoxication, lipid ratios, and triglycerides (all $p < 0.05$). Deterioration of metabolic parameters was accompanied by activation of inflammation and endogenous intoxication, cytolysis, and increased leptin.

Conclusions. Cardio-renal-metabolic syndrome in patients with chronic forms of coronary heart disease was characterized by leptin resistance, activation of systemic inflammation, and dyslipidemia.

Key words: cardio-renal-metabolic syndrome, coronary heart disease, leptin resistance, dyslipidemia, systemic inflammation

ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Kondratyuk M. O.: <https://orcid.org/0000-0001-6707-4029> ^{ABCD}

Radchenko O. M.: <https://orcid.org/0000-0003-1108-963X> ^{ABCDE}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kondratyuk Marta Oleksiivna / Кондратюк Марта Олексіївна

Danylo Halytsky Lviv National Medical University / Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ukraine, 79010, Lviv, 69 Pekarska str. / Адреса: Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69

Tel.: +380677372989 / Тел.: +380677372989

E-mail: marta.kondratjuk@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті

Received 22.09.2024 / Стаття надійшла 22.09.2024 року
Accepted 20.02.2025 / Стаття прийнята до друку 20.02.2025 року