

ХАРАКТЕРИСТИКА ВМІСТУ ТА ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ β 2-МІКРОГЛОБУЛІНУ КРОВІ ТА СЕЧІ ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НИРОК ТА СИНДРОМОМ МАЛЬАБСОРБЦІЇ

Л. О. Зуб, А. Є. Шкарутяк

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Важливим діагностичним дослідженням при багатьох захворюваннях, особливо в нефрології, є визначення рівня низькомолекулярного білка бета-2-мікроглобуліну організмі людини. Органом виведення бета-2-мікроглобуліну з організму є нирки, а позаренальний шлях його екскреції не доведений. Тому цей білок є інформативним у діагностиці уражень нирок.

Мета роботи – дослідити вміст бета-2-мікроглобуліну в крові та сечі хворих з ураженням нирок і синдромом мальабсорбції та визначити його діагностичну цінність при вказаній коморбідній патології.

Матеріали та методи. Обстежено 107 хворих з ураженням нирок із наявністю оксалурії на тлі синдрому мальабсорбції. Усім пацієнтам проводили дослідження бета-2-мікроглобуліну крові та сечі імуноферментним методом.

Результати. У хворих на синдром мальабсорбції (СМА) з наявністю хронічної хвороби нирок III стадії з нефрокальцинозом та сечокам'яною хворобою ступінь зростання бета-2-мікроглобуліну в крові та сечі був значно більшим порівняно з відповідними даними решти пацієнтів з ураженням нирок. Подібні зміни спостерігали у хворих з інтерстиційним нефритом.

Висновок. Ступінь зростання бета-2-мікроглобуліну в крові та сечі хворих на синдром мальабсорбції з наявністю хронічної хвороби нирок III стадії з нефрокальцинозом та сечокам'яною хворобою перевищує відповідні показники у пацієнтів з ураженням нирок без СМА, що вказує на коморбідність зазначених патологічних станів. Визначення бета-2-мікроглобуліну в крові та сечі може використовуватись для ранньої діагностики прогресування цих поєднаних патологічних станів.

Ключові слова:
синдром мальабсорбції,
хронічна хвороба
нирок, оксалурія,
нефрокальциноз,
бета-2-мікроглобулін.

Клінічна та
експериментальна
патологія 2022. Т.21,
№4 (82). С. 9-13.

DOI:10.24061/1727-4338.
XXI.4.82.2022.02

E-mail:
zublilya7@gmail.com

CHARACTERISTICS OF THE CONTENT AND DIAGNOSTIC VALUE OF β 2-MICROGLOBULIN IN THE BLOOD AND URINE OF PATIENTS WITH KIDNEY DAMAGE AND MALABSORPTION SYNDROME

L. O. Zub, A. E. Shkarutyak

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

An important diagnostic study of many diseases, especially in nephrology, is the determination of the level of low molecular weight beta-2-microglobulin protein in the human body. The main organ of elimination of beta-2-microglobulin from the body is the kidneys, and the extrarenal route of its elimination has not been proved. Therefore, this protein is informative in the diagnosis of kidney damage.

The aim of the work – to investigate the content of beta-2-microglobulin in the blood and urine of patients with kidney damage and malabsorption syndrome and to determine its diagnostic value in this comorbid pathology.

Material and methods. 107 patients with kidney damage and the presence of oxaluria against a background of malabsorption syndrome were examined. All patients were tested for beta-2-microglobulin of the blood and urine by immunoenzymatic method.

Results. In patients with malabsorption syndrome, the presence of chronic kidney disease stage III and with nephrocalcinosis and urolithiasis, the increase in beta-2-microglobulin of the blood and urine was significantly higher compared to the corresponding data of the rest of the patients with kidney damage. Similar changes were observed in patients with interstitial nephritis.

Conclusion. An increase of beta-2-microglobulin content in the blood and urine in patients with kidney damage and malabsorption syndrome indicates the comorbidity of these pathological conditions. This method can be used for early diagnostics of the progression of both pathological conditions when they are combined.

Key words:
malabsorption syndrome,
chronic kidney disease,
oxaluria, nephrocalcinosis,
beta-2-microglobulin.

Clinical and experimental
pathology 2022. Vol.21,
№ 4 (82). P. 9-13.

Вступ

Бета-2-мікроглобулін (β_2 -мкг) – низькомолекулярний білок, компонент легкого ланцюга системи Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 4 (82)

основного комплексу гітосумісності класу I, представлений на всіх ядромісних клітинах організму людини. Його рівень у крові відображає

ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

проліферацію лімфоцитів, де він міститься у великій кількості. Елімінується із крові β_2 -мкг у нирках, де він підлягає фільтрації, а потім – практично повній реабсорбції та катаболізму в проксимальних канальцях нирок. У нормі в сечі виявляються лише слідові кількості β_2 -мкг [2, 4, 14]. Отже, органом виведення β_2 -мкг з організму є нирки, а позаренальний шлях його виведення не доведений. Тому цей білок є інформативним в діагностиці уражень нирок [2, 3, 9, 15]. Його добова динаміка в нормі є стабільною, не виявлено також статевих відмінностей концентрації β_2 -мкг в крові. Екскреція β_2 -мкг із сечею не залежить від величини діурезу, обсягу та якості вживаної їжі, стану гідратації, психічного статусу, артеріального тиску, і тільки порушення процесів канальцевої реабсорбції та катаболізму визначають коливання його рівня в сечі. У літературі відзначено високу специфічність цього тесту, зокрема при оксалатних ураженнях нирок [2, 10, 12, 16].

Важливість для клініки визначення концентрації β_2 -мкг зумовлена також тим, що це дає змогу виявити ураження як клубочків нирок, так і канальцевих структур. Оскільки β_2 -мкг повністю реабсорбується проксимальними канальцями, підвищена його концентрація у сечі може засвідчити про залучення канальцевих структур у розвиток патологічного процесу [2, 8, 11]. Однак діагностична цінність цього тесту при коморбідній патології з ураженням нирок та синдромом мальабсорбції досліджена недостатньо [1, 2, 6, 7, 13].

Мета роботи

Дослідити вміст бета-2-мікроглобуліну в крові та сечі хворих з ураженням нирок і синдромом мальабсорбції та визначити його діагностичну цінність при вказаній коморбідній патології.

Матеріали та методи дослідження

Після проведених обстежень та відбору 107 пацієнтів віком 45-62 роки, в яких ураження нирок виявляли у переважно у вигляді хронічної хвороби нирок (ХХН), сформовано групи дослідження: I група – хворі на СМА без наявності

ХХН (20 осіб), II – хворі на СМА з наявністю ХХН I-II ст. (23 пацієнти), III – хворі на СМА з наявністю ХХН III ст. (21 хворий), IV – хворі на ХХН I-II ст. без СМА (22 особи). Для формування групи порівняння обстежено 20 здорових осіб відповідного віку.

Критерії включення: пацієнти з ХХН та СМА віком до 65 років, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) > 30 мл/хв/1,73 м². Критерії виключення: гострий та хронічний гломерулонефрит або інші імуноопосередковані захворювання нирок, пієлонефриту фази загострення, системні захворювання сполучної тканини, новоутворення, туберкульоз, целиакія та відмова від участі в дослідженні.

Окрім загальноприйнятих методів дослідження (загальноклінічні – вивчення анамнезу, дослідження об'єктивних даних; клініко-лабораторні – загальний клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, добова протеїнурія; біохімічні – вміст у крові сечовини, креатиніну, вітамінів А і D, кальцію та фосфору, протеїнограма, швидкість клубочкової фільтрації), хворим проведено визначення вмісту бета-2-мікроглобуліну в крові та сечі імуноферментним методом [4]. Дослідження виконане у відповідності з етичними нормами Гельсінської декларації перегляду 2008 року.

Отриманий матеріал оброблено статистично з використанням критерію Стьюдента [5]. Усі показники представлені у вигляді середніх значень з їх середніми похибками ($M \pm m$). Достовірними вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати визначення вмісту β_2 -мкг у крові хворих досліджуваних груп представлені на рис. 1. Вони свідчать, що β_2 -мкг крові був вірогідно вищий за норму тільки у III та IV групах дослідження ($p < 0,05$), тобто у хворих, як без СМА, так і з його наявністю, що мали виражену стабільну ниркову недостатність, а у хворих I і II досліджуваних груп суттєві зміни порівняно з нормою відсутні ($p > 0,05$). Крім того, з даних, представлених на рис. 1 видно, що вміст β_2 -мкг у крові хворих III групи достовірно нижчий за його рівень у IV групі дослідження ($p < 0,05$).

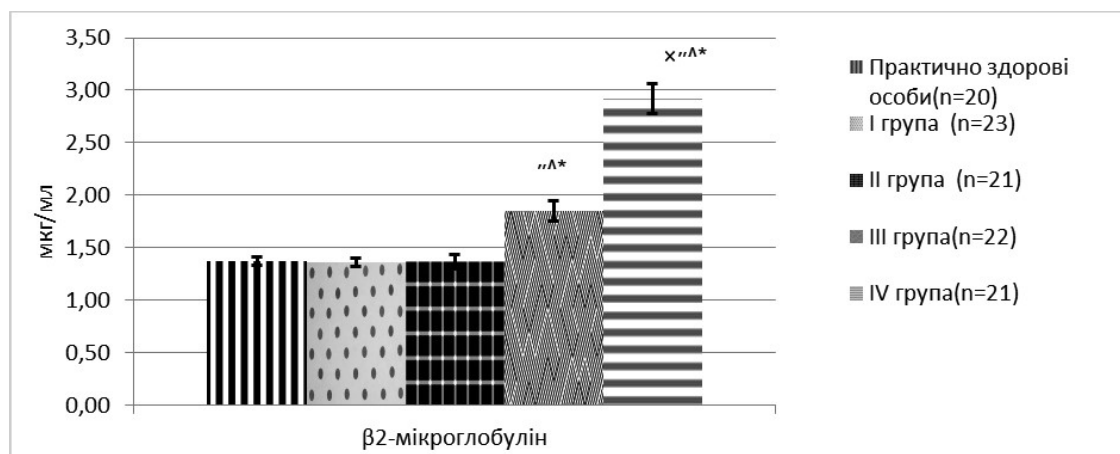


Рис. 1. Характеристика вмісту β_2 -мкг у крові хворих на СМА з ураженням нирок (мкг/мл)

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з даними здорових осіб; ^ – $p < 0,05$ порівняно з даними I групи; – $p < 0,05$ порівняно з даними II групи; x – $p < 0,05$ порівняно з даними III групи.

Дуже цікавим було те, що у хворих зі СМА та ХХН III ст. показники β_2 -мкг крові вірогідно відрізнялися ($p < 0,05$), а отже, наявність СМА погіршує перебіг ХХН III стадії. Можливо, це відбувається через наявність запального процесу в кишківнику.

На рис. 2 продемонстровано результати визначення вмісту β_2 -мкг у сечі хворих досліджуваних груп. Як видно, показники β_2 -мкг у сечі хворих I та II груп практично не відрізняються від норми ($p > 0,05$), а у сечі хворих двох останніх груп вірогідно збільшені порівняно з показниками групи практично здорових осіб ($p < 0,05$) та I і II груп досліджуваних пацієнтів

($p < 0,05$). Крім того, рівні β_2 -мкг сечі достовірно не відрізняються у III та IV групах дослідження ($p > 0,05$). Отже, вміст β_2 -мкг у сечі хворих на СМА без ураження нирок не показало достовірних змін порівняно з практично здоровими особами ($p > 0,05$), проте добре видно зміни показників β_2 -мкг у сечі хворих на ХХН із наявністю СМА. Той факт, що рівень β_2 -мкг сечі у пацієнтів зі СМА та ХХН III стадії не відрізнявся від такого ж показника у хворих із ХХН III стадії без СМА можна розцінити як свідчення того, що рівень β_2 -мкг сечі не залежить від наявності СМА.

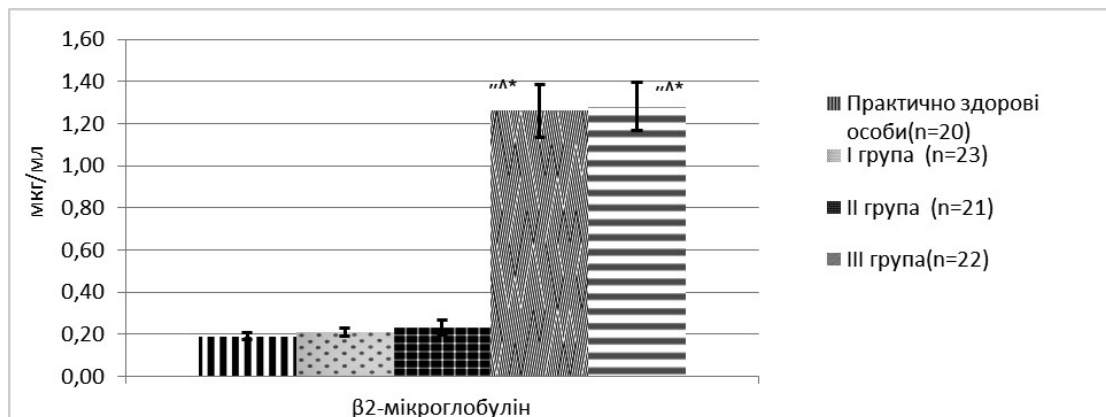


Рис. 2. Характеристика вмісту β_2 -мкг в сечі у хворих на СМА з ураженням нирок (мкг/мл)

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з даними здорових осіб; ^ – $p < 0,05$ порівняно з даними I групи; – – $p < 0,05$ порівняно з даними II групи.

Нами проведено дослідження кореляційної залежності між показниками β_2 -мкг крові та сечі з важливими маркерами прогресування хвороб нирок – добовою протеїнурією та швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) досліджуваних хворих, внаслідок чого виявлений сильний непрямої кореляційний зв'язок між показниками β_2 -мкг крові та ШКФ ($r = -0,69$) ($p < 0,05$), а також прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем β_2 -мкг крові та показниками добової протеїнурії ($r = 0,55$) ($p < 0,05$). Крім того, виявлено зворотню сильну кореляцію між рівнем β_2 -мкг сечі та ШКФ ($r = -0,72$) ($p < 0,05$) та пряму сильну кореляцію між показниками β_2 -мкг сечі та добовою протеїнурією ($r = 0,77$) ($p < 0,05$).

Під час проведення кореляційного аналізу між β_2 -мкг сечі та показниками оксалатуриї виявлено прямий зв'язок середньої сили ($r = 0,59$) ($p < 0,05$).

Результати дослідження показали, що у хворих на СМА з наявністю ХХН III стадії з нефрокальцинозом та сечокам'яною хворобою ступінь зростання показника β_2 -мкг у крові та сечі був значно більшим порівняно з відповідними даними решти пацієнтів з ураженням нирок. Подібні зміни спостерігали у хворих з інтерстиціальним нефритом.

Так, рівень β_2 -мкг в крові у хворих на СМА з ураженням нирок із нефрокальцинозом перебував у межах $3,11 \pm 0,05$ мкг/мл, що достовірно перевищує цей показник у хворих на СМА з сечокам'яною хворобою ($2,71 \pm 0,02$ мкг/мл) ($p < 0,05$) та ізольованою оксалатуриєю ($2,59 \pm 0,04$ мкг/мл) ($p < 0,05$).

Вміст β_2 -мкг у сечі хворих на СМА з нефрокальцинозом та ХХН III ст. ($2,19 \pm 0,02$ мкг/мл) був достовірно вищим порівняно з показниками β_2 -мкг сечі хворих із сечокам'яною хворобою ($1,88 \pm 0,02$ мкг/мл) ($p < 0,05$), та хворих з ізольованою оксалатуриєю ($1,99 \pm 0,01$ мкг/мл) ($p < 0,05$).

Отже, у хворих на СМА при наявності ХХН виявлено достовірне підвищення показників β_2 -мкг як у крові, так і в сечі. З прогресуванням ХХН та зниженням функціональної здатності нирок рівні β_2 -мкг достовірно зростають. Це свідчить, що вміст β_2 -мкг у крові та сечі є високочутливим маркером прогресування хвороби нирок при СМА. Зростання рівня β_2 -мкг крові у хворих на СМА з ураженням нирок (ХХН) вказує на коморбідність досліджуваних патологічних станів. Цей метод може використовуватись для ранньої діагностики прогресування обох патологічних станів при їх поєднанні.

Висновки

1. Із прогресуванням ХХН вміст у крові β_2 -мкг зростає у хворих всіх груп спостереження ($p < 0,05$), а в сечі – лише у групі хворих із ХХН III ст як за коморбідності зі СМА, так і без СМА порівняно з показниками у практично здорових осіб та пацієнтів з ізольованим СМА.

2. Підтверджено, що вміст β_2 -мкг у сечі може використовуватись як маркер прогресування ХХН у хворих зі СМА.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується дослідити вміст β_2 -МКГ у пацієнтів із ХХН діалізної стадії (ХХН-IV) на тлі синдрому мальабсорбції та порівняти з даними, що представлені у цій роботі.

Список літератури

1. Зуб ЛО, Шкарутяк АС. Характеристика синдрому мальабсорбції на сучасному етапі. Буковинський медичний вісник. 2021;25(1):121-6. doi: 10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.18
2. Кришталь МВ, Гоженко АІ, Сірман ВМ. Патологія нирок. Одеса: Фенікс; 2020. 144 с.
3. Лісовий ВМ, Андрон'єва НМ, Лісова ГВ, Гуц ОА, Дубовик МЯ, Колупаєв СМ. Хронічна ниркова недостатність. Харків; 2018. 24 с.
4. Остапченко ЛІ, Компанець ІВ, Скопенко ОВ, Синельник ТБ, Кравченко ОО, Береговий СМ. Біохімія. Київ; 2018. 295 с.
5. Рижов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: Магнолія 2006; 2022. 160 с.
6. Fassio F, Facioni MS, Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients* [Internet]. 2018[cited 2022 Nov 11];10(11):1599. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6265758/pdf/nutrients-10-01599.pdf> doi: 10.3390/nu10111599
7. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):401-9. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020
8. Fusaro M, Plebani M, Iervasi G, Gallieni M. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Evidence Is Building Up. *Am J Nephrol*. 2017;45(1):1-3. doi: 10.1159/000451070
9. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30925-9
10. Ix JH, Shlipak MG. The Promise of Tubule Biomarkers in Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(5):719-27. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.026
11. Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber BL, Susantitaphong P. Secondary oxalate nephropathy: a systematic review. *Kidney Int Rep*. 2018;3(6):1363-72. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.020
12. Milliner DS, McGregor TL, Thompson A, Dehmel B, Knight J, Roskamp R, et al. End Points for Clinical Trials in Primary Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(7):1056-65. doi: 10.2215/cjn.13821119
13. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019;68(11):2080-91. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318404
14. Mizdrak M, Kumrić M, Kurir TT, Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *J Pers Med* [Internet]. 2022[cited 2022 Nov 10];12(4):548. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9025702/pdf/jpm-12-00548.pdf> doi: 10.3390/jpm12040548
15. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: assessment and management. NICE Guideline N 203 [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021[cited 2022 Nov 07]. 77 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574714/>
16. Tran AC, Melchinger H, Weinstein J, Shaw M, Kent C, Perazella MA, et al. Urine testing to differentiate glomerular from tubulointerstitial diseases on kidney biopsy. *Pract Lab Med* [Internet]. 2022[cited 2022 Nov 10];30: e00271. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9018443/pdf/main.pdf> doi: <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2022.e00271>

References

1. Zub LO, Shkarutyak AE. Kharakterystyka syndromu mal'absorbtsii na suchasnomu etapi [Characteristic of malabsorption syndrome at the modern stage]. *Bukovinian Medical Herald*. 2021;25(1):121-6. doi: 10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.18 (in Ukrainian)
2. Kryshtal' MV, Hozhenko AI, Sirman VM. Patofiziologhiia nyrok [Kidney pathophysiology]. Odessa: Feniks; 2020. 144 p. (in Ukrainian)
3. Lisovyi VM, Andron'ieva NM, Lisova HV, Huts OA, Dubovyk MIA, Kolupaiev SM. Khronichna nyrkova nedostatnist' [Chronic kidney failure]. Kharkiv; 2018. 24 p. (in Ukrainian)
4. Ostapchenko LI, Kompanets' IV, Skopenko OV, Synel'nyk TB, Kravchenko OO, Berehovyi SM. Biokhimiia [Biochemistry]. Kyiv; 2018. 295 p. (in Ukrainian)
5. Ryzhov OA, Penkin Yu M. Statystychni metody opratsiuvannia rezul'tativ medychno-biologichnykh doslidzhen' [Statistical methods of processing the results of medical and biological research]. L'viv: Mahnoliia 2006; 2022. 160 p. (in Ukrainian)
6. Fassio F, Facioni MS, Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients* [Internet]. 2018[cited 2022 Nov 11];10(11):1599. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6265758/pdf/nutrients-10-01599.pdf> doi: 10.3390/nu10111599
7. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):401-9. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020
8. Fusaro M, Plebani M, Iervasi G, Gallieni M. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Evidence Is Building Up. *Am J Nephrol*. 2017;45(1):1-3. doi: 10.1159/000451070
9. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30925-9
10. Ix JH, Shlipak MG. The Promise of Tubule Biomarkers in Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(5):719-27. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.026
11. Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber BL, Susantitaphong P. Secondary oxalate nephropathy: a systematic review. *Kidney Int Rep*. 2018;3(6):1363-72. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.020
12. Milliner DS, McGregor TL, Thompson A, Dehmel B, Knight J, Roskamp R, et al. End Points for Clinical Trials in Primary Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(7):1056-65. doi: 10.2215/cjn.13821119
13. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019;68(11):2080-91. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318404
14. Mizdrak M, Kumrić M, Kurir TT, Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *J Pers Med* [Internet]. 2022[cited 2022 Nov 10];12(4):548. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9025702/pdf/jpm-12-00548.pdf> doi: 10.3390/jpm12040548
15. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: assessment and management. NICE Guideline N 203 [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021[cited 2022 Nov 07]. 77 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574714/>

- Excellence (NICE); 2021[cited 2022 Nov 07]. 77 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574714/>
16. Tran AC, Melchinger H, Weinstein J, Shaw M, Kent C, Perazella MA, et al. Urine testing to differentiate glomerular from tubulointerstitial diseases on kidney biopsy. *Pract Lab Med* [Internet]. 2022[cited 2022 Nov 10];30: e00271. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9018443/pdf/main.pdf> doi: <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2022.e00271>

Інформація про авторів:

Зуб Л. О. – д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: zubliliya7@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5832-9568>

Шкарутяк А. Є. – аспірант кафедри внутрішньої медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: allusik.vip@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6090-3138>

Information about authors:

Zub L. O. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: zubliliya7@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5832-9568>

Shkarutyak A. E. – post-graduate student of the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: allusik.vip@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6090-3138>

Стаття надійшла до редакції 03.10.2022

© Л. О. Зуб, А. Є. Шкарутяк

