

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ РІЗНИХ СТАДІЙ КАРДІОРЕНАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

О.Я. Королюк¹, М.О. Кондратюк¹, О.М. Радченко¹, О.Й. Комариця¹, І.Ю. Струж²

¹ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

²ТМО Лікарня князя Лева, м. Львів, Україна

Роль печінки та її функціональний стан залишаються недооціненими за умов кардіоренального метаболічного синдрому (КРМС).

Мета – оцінити функціональний стан печінки залежно від стадії КРМС та визначити асоціації маркерів функціонального стану печінки зі структурно-функціональними параметрами серця.

Матеріали і методи. Обстежено 100 пацієнтів із гострими формами ішемічної хвороби серця, яких розподілили на групи залежно від стадії КРМС: G0, G1, G2, G3. Дослідження проводили з дотриманням Гельсінгської декларації прав людини, під контролем комісії з біоетики ДНП «ЛНМУ» (протокол №2 від 21.2.2022) та інформованою згодою пацієнтів. Функціональний стан печінки оцінено за рівнями трансфераз, індексу де Рітиса, білірубіну та гамма-глутамілтрансептидази (ГГТП); стан вуглеводного метаболізму – за пероральним глюкозотолерантним тестом. Додатково розраховані швидкість клубочкової фільтрації за MDRD та Cockcroft-Gault; тригліцеридоглюкозний індекс (ТГГІ); показники чутливості печінки до інсуліну – індекси McAuley та QUICKI, чутливості периферійних тканин до інсуліну Matsuda та Avignon; індекс сумарної секреції інсуліну Drivsholm. Статистичну обробку проводили за допомогою програми «Statistica 6.0», величини представлені як середнє арифметичне з похибкою ($M \pm m$), кореляційний аналіз проведено за Спірменом-Пірсоном (r), відмінності оцінені за t -критерієм, за рівень істотності прийнято $p < 0,05$.

Результати. Низький рівень білірубіну < 10 мкмоль/л спостерігали у 19% пацієнтів 2-ї стадії КРМС та не реєстрували у пацієнтів із 3-ю стадією, у четвертині яких він, навпаки, зростав понад норму. Зменшення білірубіну за умов КРМС корелювало з метаболічною дисфункцією зі збільшенням ТГГІ і зменшенням індексу чутливості печінки до інсуліну McAuley. У міру погіршення функціонального стану нирок спостерігали незначні підвищення активності трансаміназ та зменшення рівня ГГТП, що корелювало з умістом креатиніну, метаболічними показниками, активністю запалення. За умов відсутності КРМС та при 1-й його стадії зростання трансаміназ і ГГТП не супроводжувалось змінами серця, тоді як за умов 2-3-ї стадії КРМС погіршення функціональної здатності печінки асоціювалося з гіпертрофією міокарда та дилатацією лівого передсердя.

Висновок. Функціональний стан печінки погіршувався у міру прогресування КРМС. За умов 2-3-ї стадії КРМС погіршення функціональної здатності печінки асоціювалося із гіпертрофією міокарда та дилатацією лівого передсердя.

Ключові слова:

кардіоренальний метаболічний синдром, трансамінази, гамма-глутамілтрансептидаза, білірубін, чутливість до інсуліну, гіпертрофія міокарда.

Клінічна та експериментальна патологія 2025. Т.24, № 3 (93). С. 9-8

DOI 10.24061/1727-4338.XXIV.3.93.2025.02

E-mail: olga_korolyuk@ukr.net

LIVER FUNCTIONAL CONDITION IN DIFFERENT STAGES OF CARDIORENAL METABOLIC SYNDROME

O.Ya. Koroliuk¹, M.O. Kondratyuk¹, O.M. Radchenko¹, O.Y. Komarytsia¹, I.Yu. Struzh²

¹State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University»

²Territorial Medical Association, «Prince Lev Hospital»

The role of the liver and its functional state remain underestimated in the setting of cardiorenal metabolic syndrome (CRMs).

Aim – to assess the functional state of the liver depending on the CRMs stage and to determine the associations of liver functional tests with cardiac parameters.

Material and methods. 100 patients with acute forms of coronary heart disease were examined. They were divided into 3 groups depending on the stage of CRMs: G0, G1, G2, G3. Liver function tests included aminotransferases, de Ritis index, bilirubin, and gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP). Carbohydrate metabolism was assessed

Key words: cardiorenal metabolic syndrome, transaminases, gamma-glutamyl transpeptidase, insulin sensitivity indices, myocardial hypertrophy.

Clinical and experimental pathology 2025. Vol. 24, № 3 (93). P. 9-8.

by oral glucose tolerance test. Additionally, the following parameters were calculated: glomerular filtration rate according to MDRD and Cockcroft-Gault; triglyceride-glucose index (TGGI); liver insulin sensitivity indices McAuley and QUICKI; peripheral tissue insulin sensitivity indices Matsuda and Avignon; Drivsholm total insulin secretion index. The results were statistically processed, correlation analysis was performed by Spearman-Pearson, significance level $p < 0.05$.

Results. Low bilirubin levels $< 10 \mu\text{mol/l}$ were observed among 19% of patients with stage 2 CRMs, but were not recorded in patients with stage 3. Opposite it was increased in a quarter of 3d stage patients. The low bilirubin level in CMRs correlated with metabolic dysfunction with an increase in TGGI and a decrease in the McAuley liver insulin sensitivity index. Transaminase activity was increased and GGTP levels were decreased according to renal function deterioration. These markers correlated with creatinine, metabolic parameters, and inflammation activity. The increasing of transaminases and GGTP was not accompanied by cardiac changes in the absence of CRMs and its 1st stage. The deterioration of liver functional tests associated with myocardial hypertrophy and left atrial dilatation in the presence of 2-3 stages of CRMs.

Conclusion. The functional state of the liver deteriorated according to the progression of CRMs. The deterioration of the liver functional capacity associated with myocardial hypertrophy and left atrial dilatation in patients with 2-3 stages of CRMs.

Вступ

Виділений нещодавно кардіоренальний метаболічний синдром є не звичайним механічним поєднанням уражень, а взаємно пов'язаним посиленням та поглибленням змін [1], що слід враховувати у клінічній практиці. Метаболічні зміни характеризуються ектопічним відкладенням жиру у м'язах, підшлунковій залозі, печінці, серці та нирках, спричиняючи зміну секреції адипоцитокінів та гепатокінів, що впливає на всі фізіологічні та патофізіологічні процеси [2]. Незважаючи на це, роль метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки та її функціонального стану залишаються недооціненими за умов кардіоренального метаболічного синдрому (КРМС) [3], що зумовлює актуальність та доцільність нашого дослідження.

Мета роботи

Оцінити функціональний стан печінки залежно від стадії кардіоренального метаболічного синдрому та асоціацію параметрів функціонального стану печінки зі структурно-функціональними параметрами серця.

Матеріали і методи дослідження

З дотриманням Гельсінгської декларації прав людини, під контролем комісії з біоетики ДНП «ЛНМУ» (протокол №2 від 21.2.22) з інформованою згодою пацієнтів обстежено 100 стаціонарних пацієнтів із гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС), які залежно від стадії КРМС [4] розподілені на групи: Г0 (без КРМС), Г1 (1 стадія КРМС), Г2 (2 стадія), Г3 (3 стадія) (табл.1).

Таблиця 1

Характеристика обстежених пацієнтів

Показник	Г0, n=6	Г1, n=43	Г2, n=43	Г3, n=8	p
Креатинін, мкмоль/л	64,50±4,14	69,35±1,25	75,88±1,39	96,62±3,44	0-2<0,05 0-3<0,05
ШКФм	105,87±3,73	105,40±1,71	74,94±1,28	52,72±2,03	1-2<0,05 1-3<0,05 2-3<0,05
ШКФс	113,89±14,87	140,91±5,59	84,08±2,54	53,94±6,55	0-3<0,05 1-2<0,05 1-3<0,05 2-3<0,05
Протеїнурия, мг/л	0,028±0,010	0,043±0,011	0,058±0,038	0,033±0,009	
Вік, рр.	63,83±3,99	63,65±1,64	61,98±1,47	62,50±3,37	
Чоловіки, %	50,0±20,4	48,8±7,6	62,8±7,4	62,5±17,1	
Жінки, %	50,0±20,4	51,2±7,6	37,2±7,4	37,5±17,1	
ІМТ, кг/м ²	24,16±0,62	32,60±0,85	30,25±0,69	29,74±2,00	0-1<0,05 0-2<0,05 0-3<0,05 1-2<0,05
ОТ/ОС	0,96±0,03	0,97±0,01	0,92±0,01	0,94±0,02	1-2<0,05
ОТ/Ріст	0,59±0,03	0,63±0,01	0,62±0,01	0,65±0,02	

Примітка: 0-1, 0-2, 0-3, 1-2, 1-3, 2-3 - міжгрупові відмінності; ОТ – обвід талії, ОС – обвід стегон, ІМТ – індекс маси тіла

Функціональний стан печінки оцінено за рівнями аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), їх відношення (індекс де Рітиса), загального білірубину та гамма-глутамілтрансептидази (ГГТП). Креатинін визначали ензиматичним методом, швидкість клубочкової фільтрації розраховували за MDRD (ШКФм) та Cockcroft-Gault (ШКФс). Оцінка вуглеводного метаболізму проведена за пероральним глюкозотолерантним тестом. Додатково розраховані 1) тригліцеридоглюкозний індекс (ТГГІ=тригліцериди (ТГ)×глюкоза натще (Г0)/2) [5]; 2) два показники чутливості печінки до інсуліну – індекс McAuley ($\exp[2,63 - 0,28\ln(\text{інсулін } 0') - 0,31\ln(\text{ТГ})]$); значення <5,8 засвідчує про інсулінорезистентність (ІР); індекс QUICKI (норма $\geq 0,375$; 0,37-0,35 – пограничне значення; 0,32-0,34 – помірна ІР, 0,29-0,31 – виражена ІР); 3) два індекси чутливості периферійних тканин до інсуліну –

Matsuda (норма >4,3) та Avignon (вказує одночасно на толерантність до глюкози та інсуліночутливість (ІЧ), вищі рівні – краща ІЧ, зниження – ІР); 4) індекс сумарної секреції інсуліну Drivsholm; 5) відношення ТГ/ЛПВЩ додатково до стандартної ліпідограми. Відповідно до діагнозу, усім проведено ехокардіографію у В- та М-режимах.

Статистичну обробку проводили за допомогою програми «Statistica 6.0», величини представлені як середнє арифметичне з похибкою ($M \pm m$), кореляційний аналіз проведено за Спірменом-Пірсоном (r), відмінності оцінені за t-критерієм, за рівень істотності прийнято $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що за рівнем білірубину групи з різною функціональною здатністю нирок істотно не відрізнялись (табл. 2), хоча у міру зростання стадії КРМс цей показник поступово нарастив.

Таблиця 2

Параметри функції печінки за умов різних стадій КРМс

Показник	Г0	Г1	Г2	Г3	p
Білірубин, мкмоль/л	11,40±2,47	14,63±1,01	14,54±0,99	20,37±4,54	
АСТ, од./л	0,56±0,07	0,49±0,06	0,41±0,02	0,38±0,03	0-2<0,05
АЛТ, од./л	0,65±0,06	0,59±0,04	0,47±0,03	0,47±0,05	0-3<0,05
ГГТП, нмоль/(с·л)	42,60±9,94	54,68±6,08	44,00±5,32	34,86±2,34	1-3<0,05
Індекс де Рітиса	0,88±0,09	0,99±0,09	0,96±0,08	0,87±0,08	

Примітка: 0-2, 0-3, 1-3 - міжгрупові відмінності

За даними кореляційного аналізу, найбільш несприятливим можна вважати зменшення вмісту білірубину, що у групі Г2 корелювало зі збільшенням ТГГІ ($r = -0,33$; $p < 0,05$) та зменшенням індексу McAuley ($r = 0,35$; $p < 0,05$). Дійсно, рівень білірубину менше 10 мкмоль/л, що є свідченням окисного стресу [6], спостерігали у 19,0% пацієнтів 2-ї стадії КРМс із незначним зменшенням функціональної здатності нирок. Натомість у пацієнтів із 3-ю стадією КРМс та помірним погіршенням функції нирок низький білірубин не реєструвався, а у 25,0% цих хворих його рівень зростав понад норму, що може вказувати на активацію синдрому ендогенної інтоксикації [6, 2]. Свідченням цього є те, що у цій групі його зростання відбувалось паралельно погіршенню метаболічного фону за показниками ТГГІ ($r = 0,76$; $p < 0,05$) та активації мезенхімального запалення у печінці за АСТ ($r = 0,79$; $p < 0,01$).

Активність печінкових трансаміназ була максимальною серед пацієнтів Г0, а мінімальною – за умов 3-ї стадії КРМс (табл. 2), однак підвищення було незначним і відповідало діагностичним межам показника у рамках діагнозу метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки [7]. У пацієнтів із відсутністю КРМс (Г0) зростання АСТ корелювало з наявністю артеріальної гіпертензії ($r = 0,95$; $p < 0,01$). Однак вже за умов 1-ї стадії КРМс збільшення АСТ супроводжувалось зростанням креатиніну ($r = 0,35$; $p < 0,05$) та сечовини ($r = 0,41$; $p < 0,05$) та активацією синдрому запалення за швидкістю осідання еритроцитів ($r = 0,46$; $p < 0,05$). Важливо, що за умов 1-ї стадії КРМс збільшення

другої печінково-специфічної трансамінази – АЛТ – відбувалось паралельно наростанню ступеня ожиріння за ІМТ ($r = 0,41$; $p < 0,05$), тобто, прогресуванню метаболічного синдрому, при якому посилення абдомінального ожиріння, крім того, статистично достовірно асоціювалось з холестазом (ГГТП-ОТ/ОС $r = 0,41$; $p < 0,05$). До того ж, збільшення АЛТ відбувалось паралельно зменшенню чутливості периферійних тканин до інсуліну за індексами вуглеводного метаболізму Avignon і Matsuda ($r = -0,38$; $r = -0,41$; в обох випадках $p < 0,05$).

У пацієнтів із 2-ю стадією КРМс збільшення АСТ корелювало з тахікардією та абдомінальним ожирінням (із ЧСС $r = 0,32$; з ОТ/ОС $r = 0,32$; для обох $p < 0,05$), тоді як зростання АЛТ відбувалось паралельно посиленню ліпідного дистресу зі збільшенням загального холестерину (ЗХС, $r = 0,45$) та часточок низької (ЛПНЩ $r = 0,35$) та невисокої щільності (ЛПнВЩ $r = 0,40$) зі зменшенням чутливості печінки до інсуліну за індексом QUICKI ($r = -0,36$), для всіх показників $p < 0,05$.

У пацієнтів із 3-ю стадією КРМс збільшення обох трансаміназ істотно корелювало з посиленням метаболічних порушень за ступенем зростання ТГГІ та зменшення індексу McAuley (АСТ-ТГГІ $r = 0,79$; -McAuley $r = -0,94$; АЛТ-ТГГІ $r = 0,95$; -McAuley $r = -0,861$; усі $p < 0,05$). Як і у хворих 1-ї стадії КРМс, збільшення АЛТ до того ж асоціювало зі зменшенням чутливості периферійних тканин до інсуліну за індексами Avignon і Matsuda ($r = -0,85$; $r = -0,76$; для обох показників $p < 0,05$) та зменшенням сумарної секреції інсуліну за індексом Drivsholm ($r = -0,92$;

$p < 0,01$). Зростання активності трансаміназ за умов 3-ї стадії КРМс також корелювало з погіршенням параметрів ліпідного метаболізму (АЛТ-ЗХС, АЛТ-тригліцериди (ТГ) $r = 0,83$; $r = 0,81$; АСТ-ТГ $r = 0,92$; для всіх показників $p < 0,05$).

Такий параметр холестерину, як ГГТП був максимальним у пацієнтів із 1-ю стадією КРМс, він був пропорційним до індексу сумарної секреції інсуліну Drivsholm ($r = 0,40$; $p < 0,05$). У пацієнтів із 2-ю стадією КРМс ГГТП істотно корелювала з рівнями креатиніну ($r = 0,43$) та С-реактивного протеїну ($r = 0,40$), а у пацієнтів із 3-ю стадією КРМс – ще й з діастолічним артеріальним тиском ($r = 0,843$), для всіх показників $p < 0,05$.

Крім того, параметри функціонального стану печінки істотно корелювали зі структурно-функціональними параметрами стану серця (табл. 3), з відмінностями за умов різних стадій КРМс. Зокрема, при відсутності КРМс та першій його стадії зростання трансаміназ АСТ і АЛТ та ГГТП не супроводжувалось негативними змінами структури та функції серця. Однак за умов 2-3-ї стадій КРМс погіршення функціональної здатності печінки та збільшення трансаміназ і ГГТП супроводжувалось гіпертрофією міокарда за абсолютними та індексованими розрахунковими параметрами з розтягненням лівого передсердя без дилатації лівого шлуночка (табл. 3).

Таблиця 3

Істотні кореляції параметрів функціонального стану печінки зі структурно-функціональними параметрами серця у пацієнтів із різними стадіями КРМс

Показник	Показник	t	r	p
Г2				
АСТ	ММЛШ/площа поверхні тіла	2,22	0,35	<0,05
	ММЛШ/ріст ^{2,7}	2,17	0,34	<0,05
	ЗСЛШ	3,37	0,50	<0,01
	ВТЗСЛШ	2,65	0,41	<0,05
АЛТ	ММЛШ/площа поверхні тіла	2,76	0,41	<0,05
	ММЛШ/ріст ^{2,7}	3,18	0,46	<0,01
	ЗСЛШ	3,65	0,52	<0,01
	МШП	2,70	0,40	<0,05
	ВТЗСЛШ	3,37	0,49	<0,01
ГГТП	ММЛШ/площа поверхні тіла	2,24	0,34	<0,05
	ММЛШ/ріст ^{2,7}	2,60	0,39	<0,05
	Наявність збільшення ЛП	2,20	0,47	<0,05
	ЗСЛШ	2,21	0,34	<0,05
Г3				
АЛТ	Індексований КДР ЛШ	-3,61	-0,92	<0,01
	ВТЗСЛШ	3,72	0,93	<0,01
	ВТМШП	3,72	0,93	<0,01

Примітки: ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка, ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка, ВТЗСЛШ – відносна товщина задньої стінки лівого шлуночка, МШП – міжшлуночкова перетинка, ЛП – ліве передсердя, КДР ЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка, ВТМШП – відносна товщина міжшлуночкової перетинки

Отже, встановлено, що у міру наростання стадії КРМс ступінь підвищення активності трансаміназ (особливо АЛТ) та показника холестерину ГГТП зменшувались, що корелювало з вмістом креатиніну, метаболічними показниками, активністю запалення і супроводжувалось гіпертрофією міокарда. Тому виявлені нами кореляції параметрів функціонального стану печінки з рівнем креатиніну та їх відмінності за умов різних стадій КРМс засвідчують про формування так званого «кардіоваскулярно-ренально-печінкового метаболічного синдрому» (*Cardiovascular-Renal-Hepatic-Metabolic Syndrome*) або «кардіо-рено-діабетично-печінкового метаболічного синдрому» (*CARDIAL-MS; CARDIO-Renal-DIAbetes-Liver-Metabolic Syndrome*), концепція якого наразі знаходиться на стадії обговорення [8, 9, 3].

Білірубін на сьогодні розглядається як метаболічний гормон, який регулює транскрипцію генів, метаболізм та імунну відповідь [10, 11].

Низький вміст білірубину асоціюється з окисним стресом, а його підвищення має токсичний ефект [10, 12, 6]. Описана пряма асоціація збільшення білірубину крові та підвищення вмісту нітритів сечі [13], що вказує на ендogenous інтоксикацію та ендотеліальну дисфункцію, особливо виражену в ендотелії ниркових каналців. Це відіграє провідну роль у погіршенні перебігу будь-якої патології [11]. Доказом зв'язків вмісту білірубину з функціональним станом нирок є те, що і низькі і високі його рівні можуть потенціювати гостре пошкодження нирок як ускладнення застосування йодвмісних контрастів, однак частіше це було пов'язано з низьким вмістом білірубину [14].

Висновки

1. Низький рівень білірубину (<10 мкмоль/л) спостерігали у 19% пацієнтів 2-ї стадії КРМс, не реєстрували у пацієнтів із 3-ю стадією, у четвертині яких він, навпаки, зростав понад норму.

2. Зменшення білірубину за умов КРМс корелює з метаболічною дисфункцією за збільшенням ТГГП і зменшенням індексу чутливості печінки до інсуліну McAuley. У міру погіршення функціонального стану нирок відбувається незначне підвищення активності трансаміназ (особливо АЛТ) та зменшення рівня ГГТП, що корелює з рівнем креатиніну, метаболічними показниками, активністю запалення.

3. За умов відсутності КРМс та при 1-й його стадії зростання трансаміназ і ГГТП не супроводжується структурно-функціональними змінами серця, тоді як за умов 2-3-ї стадій погіршення функціональної здатності печінки асоціювалось з гіпертрофією міокарда з дилатацією лівого передсердя.

Перспективи подальших досліджень

Планується дослідити залежність функціонального стану печінки у пацієнтів із хронічними формами ІХС та метаболічним синдромом за умов різних стадій КРМс.

Список літератури

- Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2024[cited 2025 Sep 26];49(2):102344. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146280623007612?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102344
- Kondratiuk M, Radchenko O, Strilchuk L, Guta R, Stadnik S, Komaritsia O. Cardiovascular-renal-metabolic syndrome in patients with chronic heart failure. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2025;32(2):187–93. doi: 10.46389/rjd-2025-1856
- Godoy-Matos AF, Valério CM, Júnior WSS, de Araujo-Neto JM, Sposito AC, Suassuna JHR. CARDIAL-MS (CARDio-Renal-DIAbetes-Liver-Metabolic Syndrome): a new proposition for an integrated multisystem metabolic disease. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2025[cited 2025 Sep 26];17(1):218. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12168269/pdf/13098_2025_Article_1796.pdf doi: 10.1186/s13098-025-01796-4
- 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):1636-64. doi: 10.1161/CIR.0000000000001186
- Huanan C, Sangsang L, Amoah AN, Yacong B, Xuejiao C, Zhan S, et al. Relationship between triglyceride glucose index and the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: a retrospective cohort study in China. *BMJ Open* [Internet]. 2020[cited 2025 Sep 25];10(11):e039804. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7703442/pdf/bmjopen-2020-039804.pdf> doi: 10.1136/bmjopen-2020-039804
- Schoissengeier V, Maqboul L, Weber D, Grune T, Bürkle A, Moreno-Villaneuva M, et al. Association between bilirubin and biomarkers of metabolic health and oxidative stress in the MARK-AGE cohort. *iScience* [Internet]. 2024[cited 2025 Sep 25];27(7):110234. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11253506/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.isci.2024.110234
- Комариця ОЙ. Лабораторні ознаки диференціації метаболічно-асоційованого стеатозу печінки від інтактного її стану. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2024;2(58):78-83. doi: 10.11603/1811-2471.2024.v.i2.14722
- Katsiki N, Kolovou G, Melidonis A, Banach M. The Cardiac-Kidney-Liver (CKL) syndrome: the “real entity” of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci*. 2024;20(1):207–15. doi: 10.5114/aoms/183070

Клінічна та експериментальна патологія. 2025. Т.24, № 3 (93)

10.5114/aoms/183070

- Theodorakis N, Nikolaou M. From Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome to Cardiovascular-Renal-Hepatic-Metabolic Syndrome: Proposing an Expanded Framework. *Biomolecules* [Internet]. 2025[cited 2025 Sep 29];15(2):213. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11853431/pdf/biomolecules-15-00213.pdf> doi: 10.3390/biom15020213
- Creeden JF, Gordon DM, Stec DE, Hinds TD Jr. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;320(2):E191-E207. doi: 10.1152/ajpendo.00405.2020
- Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Bilirubin - new insights into an old molecule. *Biochem Med (Zagreb)* [Internet]. 2025[cited 2025 Sep 26];35(2):020501. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12131392/pdf/bm-35-2-020501.pdf> doi: 10.11613/bm.2025.020501
- Filipyuk A, Radchenko O, Komarytsia O, Filipyuk I, Bek N, Zhakun I. Bilirubin and albumin-based inflammatory ratios in women with antiphospholipid syndrome. *Rom Med J*. 2024;72(2):182-9. doi: 10.37897/RMJ.2025.2.4
- Watts S, Bryan D, Marill K. Is there a link between hyperbilirubinemia and elevated urine nitrite. *Am J Emerg Med*. 2007;25(1):10-4. doi: 10.1016/j.ajem.2006.07.002
- Lyu L, Miao Y, Liu X, Dong H, Chu H, Wang X. Effect of Serum Bilirubin Levels on Contrast-induced Acute Kidney Injury: A Systematic Evaluation and Meta-analysis. *Angiology*. 2024;75(7):605-24. doi: 10.1177/00033197231186493

References

- Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2024[cited 2025 Sep 26];49(2):102344. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146280623007612?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102344
- Kondratiuk M, Radchenko O, Strilchuk L, Guta R, Stadnik S, Komaritsia O. Cardiovascular-renal-metabolic syndrome in patients with chronic heart failure. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2025;32(2):187–93. doi: 10.46389/rjd-2025-1856
- Godoy-Matos AF, Valério CM, Júnior WSS, de Araujo-Neto JM, Sposito AC, Suassuna JHR. CARDIAL-MS (CARDio-Renal-DIAbetes-Liver-Metabolic Syndrome): a new proposition for an integrated multisystem metabolic disease. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2025[cited 2025 Sep 26];17(1):218. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12168269/pdf/13098_2025_Article_1796.pdf doi: 10.1186/s13098-025-01796-4
- 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):1636-64. doi: 10.1161/CIR.0000000000001186
- Huanan C, Sangsang L, Amoah AN, Yacong B, Xuejiao C, Zhan S, et al. Relationship between triglyceride glucose index and the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: a retrospective cohort study in China. *BMJ Open* [Internet]. 2020[cited 2025 Sep 25];10(11):e039804. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7703442/pdf/bmjopen-2020-039804.pdf> doi: 10.1136/bmjopen-2020-039804
- Schoissengeier V, Maqboul L, Weber D, Grune T, Bürkle A, Moreno-Villaneuva M, et al. Association between bilirubin and biomarkers of metabolic health and oxidative stress in the MARK-AGE cohort. *iScience* [Internet]. 2024[cited 2025 Sep 25];27(7):110234. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11253506/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.isci.2024.110234
- Komarytsia OY. Laboratorni oznaky dyferentsiatsii metabolichno-asotsiiiovanooho steatozu pechinky vid intaktnoho yii stanu

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

- [Laboratory signs of differentiation of metabolic-associated steatosis of the liver from its intact state]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;2(58):78-83. doi: 10.11603/1811-2471.2024.v.i2.14722
8. Katsiki N, Kolovou G, Melidonis A, Banach M. The Cardiac-Kidney-Liver (CKL) syndrome: the "real entity" of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Sci*. 2024;20(1):207-15. doi: 10.5114/aoms/183070
 9. Theodorakis N, Nikolaou M. From Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome to Cardiovascular-Renal-Hepatic-Metabolic Syndrome: Proposing an Expanded Framework. *Biomolecules* [Internet]. 2025[cited 2025 Sep 29];15(2):213. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11853431/pdf/biomolecules-15-00213.pdf> doi: 10.3390/biom15020213
 10. Creeden JF, Gordon DM, Stec DE, Hinds TD Jr. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;320(2):E191-E207. doi: 10.1152/ajpendo.00405.2020
 11. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Bilirubin - new insights into an old molecule. *Biochem Med (Zagreb)* [Internet]. 2025[cited 2025 Sep 26];35(2):020501. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12131392/pdf/bm-35-2-020501.pdf> doi: 10.11613/bm.2025.020501
 12. Filipyuk A, Radchenko O, Komarytsia O, Filipyuk I, Bek N, Zhakun I. Bilirubin and albumin-based inflammatory ratios in women with antiphospholipid syndrome. *Rom Med J*. 2024;72(2):182-9. doi: 10.37897/RMJ.2025.2.4
 13. Watts S, Bryan D, Marill K. Is there a link between hyperbilirubinemia and elevated urine nitrite. *Am J Emerg Med*. 2007;25(1):10-4. doi: 10.1016/j.ajem.2006.07.002
 14. Lyu L, Miao Y, Liu X, Dong H, Chu H, Wang X. Effect of Serum Bilirubin Levels on Contrast-induced Acute Kidney Injury: A Systematic Evaluation and Meta-analysis. *Angiology*. 2024;75(7):605-24. doi: 10.1177/00033197231186493

Відомості про авторів:

Корольюк О.Я. – к.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини №2, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна.

E-mail: olga_korolyuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-2061>

Кондратюк М.О. – к.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини №2, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна.

E-mail: marta.kondratjuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6707-4029>

Радченко О.М. – д.м.н., професор кафедри внутрішньої медицини №2, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна.

E-mail: olradchenko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1108-963X>

Комариця О.Й. – к.м.н., доцент, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна.

E-mail: komar_or@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5822-8281>

Струж І.Ю. – завідувач терапевтичним відділенням 2, ТМО Лікарня князя Лева, м. Львів, Україна.

E-mail: irahishchynska@gmail.com

Information about the authors:

Korolyuk O. Ya. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Medicine No.2 State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University (SNPE «LNMU»)), Lviv, Ukraine.

E-mail: olga_korolyuk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4236-2061>

Kondratyuk M. O. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Medicine No.2 SNPE «LNMU», Lviv, Ukraine.

E-mail: marta.kondratjuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6707-4029>

Radchenko O. M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Internal Medicine № 2 SNPE «LNMU», Lviv, Ukraine.

E-mail: olradchenko@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1108-963X>

Komaritsia O. Yo. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Medicine №2 SNPE «LNMU», Lviv, Ukraine.

E-mail: komar_or@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5822-8281>

Struzh I. Yu. – 2 Territorial Medical Association, «Prince Lev Hospital», Lviv, Ukraine.

E-mail: irahishchynska@gmail.com

Дата першого надходження рукопису до видання: 22.07.2025

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 17.09.2025

Дата публікації: 30.09.2025

© О.Я. Корольюк, М.О. Кондратюк, О.М. Радченко, О.Й. Комариця, І.Ю. Струж

