

ISSN 2306-4269 (print)
ISSN 2520-2898 (online)

ЛЬВІВСЬКИЙ клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 2(30) 2020

LVIV CLINICAL BULLETIN
Specialized Ukrainian Scientific Journal

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 793 від 04.07.2014)
і затверджено Наказом МОНУ № 32 від 15.01.2018 р., за наказом
МОНУ № 612 від 07.05.2019 р. – у категорію «Б».

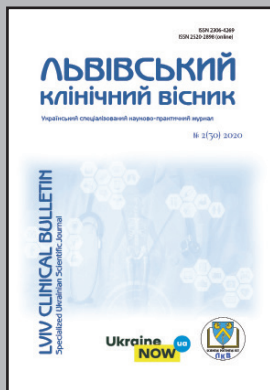
Журнал зареєстровано в наукометричних системах:
Google Scholar, CrossRef, DOAJ (Directory of Open Access Journals),
Index Copernicus, UlrichsWeb Global Serials
Directory, Polska Bibliografia Naukowa (PBN), EuroPub

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України
імені В. І. Вернадського

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»



Львів 2020



Головний редактор

акад. АНВОУ, проф. **Абрагамович О. О.**
(Львів, Україна)

Заступники головного редактора:

член-кор. АМНУ, проф. **Маркін Л. Б.**
(Львів, Україна),
акад. АНВОУ, проф. **Кияк Ю. Г.**
(Львів, Україна)

Науковий редактор

проф. **Луцик О. Д.**
(Львів, Україна)

Відповідальний секретар
доц. **Абрагамович У. О.**

Керівник проєкту
Стеців Я. Б.

Комерційний директор
Погребняк О. О.

Літературний редактор
Дячишин Л. В.

Модератори (ІТ)

Скакун Ю. Я., Фаюра О. П., Щербак Л. Ю.

Рекомендовано Вченою радою Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького
Протокол №1-ВР від 19.02.2020

Засновники:

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

Видавництво «Кирилиця»

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №19230-9030ПР від 08.08.2012
Видане

Державною реєстраційною службою України

Видавець: ТЗОВ «Видавництво «Кирилиця»
79010 Львів, вул. Акад. М. Кравчука 6/3
тел./факс: (032) 276-83-28

Підписано до друку 25.02.2020 р.
Формат 60х84/8. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 8,7.
Наклад 1000 прим. Зам. №1-2.

ЛКВ:

<http://lkv.biz>

e-mail: lkvisnyk@gmail.com

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал
№2(30) 2020

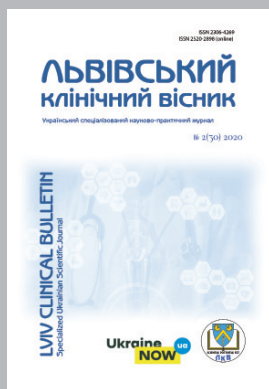
Редакційна колегія:

проф. **Абрагамович М. О.** (Львів, Україна)
проф. **Андрющенко В. П.** (Львів, Україна)
проф. **Варес Я. Е.** (Львів, Україна)
проф. **Гіорґадзе Т. О.** (Мілуокі, США)
проф. **Денесюк В. І.** (Вінниця, Україна)
проф. **Катеренчук І. П.** (Полтава, Україна)
проф. **Кіладзе Н. П.** (Тбілісі, Грузія)
доц. **Кліффорд О. Р.** (Квінсленд, Австралія)
проф. **Левандовіч М.** (Лодзь, Польща)
проф. **Няньковський С. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Паєнок А. В.** (Львів, Україна)
проф. **Радченко О. М.** (Львів, Україна)
проф. **Свінціцький А. С.** (Київ, Україна)
проф. **Сергієнко О. О.** (Львів, Україна)
проф. **Скляров Є. Я.** (Львів, Україна)
проф. **Станіславчук М. А.** (Вінниця, Україна)
проф. **Фадєєнко Г. Д.** (Харків, Україна)
проф. **Чопей І. В.** (Ужгород, Україна)
проф. **Чоп'як В. В.** (Львів, Україна)
проф. **Чуклін С. М.** (Львів, Україна)
проф. **Шварц Р. А.** (Нью-Джерсі, США)
проф. **Швед М. І.** (Тернопіль, Україна)

Редакційна рада:

проф. Вакалюк І. П. (Івано-Франківськ, Україна)	проф. Кравчун П. Г. (Харків, Україна)
проф. Волошина О. Б. (Одеса, Україна)	доц. Леб Б. (Відень, Австрія)
проф. Ганич Т. М. (Ужгород, Україна)	проф. Максимович В. (Вінніпег, Канада)
акад. АНВОУ, проф. Гнатейко О. З. (Львів, Україна)	проф. Надрага О. Б. (Львів, Україна)
доц. Гутор Т. Г. (Львів, Україна)	акад. АНВОУ, проф. Новак В. Л. (Львів, Україна)
проф. Дутка Р. Я. (Львів, Україна)	проф. П'єткевич П. (Познань, Польща)
проф. Ельшигелль Ф. (Берлін, Німеччина)	проф. Присяжнюк В. П. (Чернівці, Україна)
проф. Зінчук О. М. (Львів, Україна)	д-р Саутнер Ю. (Відень, Австрія)
акад. АМНУ, проф. Коркушко О. В. (Київ, Україна)	проф. Ягенський А. В. (Луцьк, Україна)
проф. Корсантія Б. (Тбілісі, Грузія)	

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. За вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, відповідає автор. Передрук та інше відтворення у будь-якій формі загалом або частково статей, ілюстрацій чи інших матеріалів дозволяються тільки за попередньої письмової згоди редакції і з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.



Editor-in-chief

Prof. **O. Abrahamovych**
(Lviv, Ukraine)

Editors:

Prof. **L. Markin**
(Lviv, Ukraine),
Prof. **J. Kyiak**
(Lviv, Ukraine)

Scientific Editor

Prof. **A. Lutsyk**
(Lviv, Ukraine)

Secretary

Assoc. Prof. **U. Abrahamovych**

Project Manager

Y. Stetsiv

Manager

O. Pogrebnyak

Literary Editor

L. Dyachyshyn

Moderators (IT)

Y. Skakun, O. Fayura, L. Shcherbak

Recommended by the Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Protocol №1-SC since 19.02.2020

Founded by:

Danylo Halytsky
Lviv National Medical University
Publishing House "Kyrlytsya"

The certificate of state registration
KB №19230-9030ПП since 08.08.2012
Issued by the State
Registration Service of Ukraine

Publisher:

LLC "Publishing House "Kyrlytsya"
79010 Lviv, Ac. Kravchuka St. 6/3
Tel./Fax: (032) 276-83-28

Signed for publishing 25.02.2020. Format
60x84/8. Circulation: 1000 items. Order N 1-2.

LCB:

<http://lkb.biz>

e-mail: lkbvisnyk@gmail.com

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Limited Liability Company "Publishing House "Kyrlytsya"

LVIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal

№ 2(30) 2020

Editorial Board:

Prof. **M. Abrahamovych** (Lviv, Ukraine)
Prof. **V. Andryushchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **I. Chohey** (Uzhgorod, Ukraine)
Prof. **V. Chopyak** (Lviv, Ukraine)
Prof. **S. Chooklin** (Lviv, Ukraine)
Assoc. Prof. **O. Clifford** (Queensland, Australia)
Prof. **V. Denesiuk** (Vinnytsa, Ukraine)
Prof. **H. Fadeenko** (Kharkiv, Ukraine)
Prof. **T. Giorgadze** (Milwaukee, USA)
Prof. **I. Katerenchuk** (Poltava, Ukraine)
Prof. **N. Kiladze** (Tbilisi, Georgia)
Prof. **M. Lewandowicz** (Lodz, Poland)
Prof. **S. Nyankovskyy** (Lviv, Ukraine)
Prof. **A. Payenok** (Lviv, Ukraine)
Prof. **R. Schwartz** (New Jersey, USA)
Prof. **O. Serhiyenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **M. Shved** (Ternopil, Ukraine)
Prof. **E. Sklyarov** (Lviv, Ukraine)
Prof. **M. Stanislavchuk** (Vinnytsa, Ukraine)
Prof. **A. Svintsitskyi** (Kyiv, Ukraine)
Prof. **O. Radchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **Y. Vares** (Lviv, Ukraine)

Editorial Council:

Prof. R. Dutka (Lviv, Ukraine)	Prof. V. Novak (Lviv, Ukraine)
Assos. Prof. T. Gutor (Lviv, Ukraine)	Prof. Dr. Dr. h. c. F. Oelschlegel (Berlin, Federal Republic of Germany)
Prof. T. Hanych (Uzhgorod, Ukraine)	Prof. P. Pietkiewicz (Poznan, Poland)
Prof. O. Hnateyko (Lviv, Ukraine)	Prof. V. Prysyazhnyuk (Chernivtsi, Ukraine)
Prof. O. Korkushko (Kyiv, Ukraine)	Dr. J. Sautner (Wien, Austria)
Prof. B. Korsantia (Tbilisi, Georgia)	Prof. I. Vakalyuk (Ivano-Frankivsk, Ukraine)
Prof. P. Kravchun (Kharkiv, Ukraine)	Prof. O. Voloshyna (Odesa, Ukraine)
Prim. Doz. Dr. B. Leeb (Wien, Austria)	Prof. A. Yagensky (Lutsk, Ukraine)
Prof. W. Maksymowych (Winnipeg, Canada)	Prof. O. Zinchuk (Lviv, Ukraine)
Prof. A. Nadraga (Lviv, Ukraine)	

The Editorial Board does not always agree with the author of a publication. The author is responsible for the reliability of the facts, personal names and other information used in a publication. Whole or partial republishing and any other reproduction of articles, illustrations or other materials are permitted only on condition of a written consent of an Editorial board with the obligatory reference to the source. All rights are reserved.

6	СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
8	ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ Маслова Г. С., Скрипник І. М., Лиманець Т. В. Активність ферментів аргінінцитрулінового циклу та їх асоціації з лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію
14	Присяжнюк В. П., Ілащук Т. О., Сидорчук Л. П., Присяжнюк П. В., Бобкович К. О., Бачук-Понич Н. В. Особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази M1
21	Іде А., Чакранараян А., Сіпіч О., Соні П., Іде С., Варес Я. Ефективність диференційованого лікування хворих із вертикальною диспропорцією середньої третини обличчя
29	Шевага В. М., Семчишин М. Г., Задорожна Б. В., Задорожний А. М. Особливості церебрального кровоплину у потерпілих на мирній території і бійців операції об'єднаних сил – антитерористичної операції після черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в гострому, проміжному та віддаленому періодах
35	Матковська Н. Р. Особливості стану внутрішніх органів і структура коморбідних уражень у померлих із алкогольним цирозом печінки, неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії цирозу та з алкогольним цирозом печінки, асоційованим з інсулінорезистентністю та ожирінням
46	Фаюра О. П., Абрагамович М. О., Абрагамович О. О., Фаюра Л. Р. Індекс редокс-гомеостазу як критерій диференційованого включення антиоксидантів до комплексного лікування хворих на цироз печінки різного ступеня тяжкості та оцінки його ефективності
55	ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ОПИС КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ Шулаіа Т., Кіладзе Н., Міріамідзе А. Неvus С. Шпітц – клінічні й дерматоскопічні особливості та кореляція з патоморфологічними показниками – клінічні випадки
61	ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

CONTENTS

7	EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE
ORIGINAL RESEARCH	
8	Maslova G., Skrypnyk I., Lymanets T. Activity of Arginine/Citruline Cycle Enzymes and Their Association with Laboratory-Biochemical Indicators of Liver Injury in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia
14	Prysyazhnyuk V., Ilashchuk T., Sydorchuk L., Prysyazhnyuk P., Bobkovych K., Bachuk-Ponych N. Structural and Functional Peculiarities of Cardiac Changes in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Different Polymorphic Variants of the Deletion Polymorphism of the Glutathione-S-Transferase M1 Gene
21	Ihde A., Chakranarayan A., Sipic O., Soni P., Ihde S., Vares Y. Treatment of Patients with Vertical Maxillary Excess: Orthognathic Surgery vs Strategic Implant® (Clinical Cases Report)
29	Shevaga V., Semchyshyn M., Zadorozhna B., Zadorozhnyi A. Features of Cerebral Hemorrhage in the Victims of Peaceful Territory and Fighters of the Joint Forces Operation-Antiterrorist Operation After Traumatic Brain Injury of Mild Severity in Acute, Intermediate and Remote Periods
35	Matkovska N. Features of the State of Internal Organs and the Structure of Comorbidity in Deceased Persons with Alcoholic Liver Cirrhosis, Non-alcoholic Fatty Liver Disease at the Cirrhosis Stage and Alcoholic Liver Cirrhosis Associated with Insulin Resistance and Obesity
46	Fayura O., Abrahamovych M., Abrahamovych O., Fayura L. Redox Homeostasis Index as a Criterion for Differentiated Inclusion of Antioxidants in Complex Treatment of the Patients with Liver Cirrhosis of Different Severity Degrees and Evaluation of Its Effectiveness
LITERATURE REVIEW, CLINICAL CASES DESCRIPTION	
55	Shulaia T., Kiladze N., Miriamidze A. S. Spitz Nevus - Clinical-Dermatoscopic and Histological Features Correlation - Cases Report
63	REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES



СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеги!

У 30-му числі «Львівського клінічного вісника» продовжуємо реалізовувати наш задум, який передбачає сприяння можливості клініцистів різних фахів обмінятися інформацією, що допоможе інтегрувати їхні зусилля для розв'язання актуальних, часто міждисциплінарного характеру, проблем сучасної медицини.

У рубриці «Оригінальні дослідження» опубліковано шість праць. У статті Г. С. Маслової і співавторів «Активність ферментів аргінінцитрулінового циклу та їх асоціації з лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію» описано дослідження, які підтверджують, що у хворих на гостру лімфобластну лейкемію ураження печінки супроводжуються зростанням активності в сироватці крові хворих аргінази, орнітин-декарбоксилази і вмісту цитруліну.

Група дослідників, очолювана В. П. Присяжнюком, опублікувала результати з'ясування особливостей структурно-функціональних змін серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази M1, які доводять, що для таких хворих характерні різні структурно-функціональні зміни серця, а також, що делеційний генотип гена глутатіон-S-трансферази M1 у них асоціюється з більшими діаметром лівого передсердя, кінцевими систолічним і діастолічним розмірами та об'ємом лівого шлуночка, масою міокарда лівого шлуночка, а у жінок – також і з індексом маси міокарда лівого шлуночка порівняно з відповідними показниками у хворих без делеції функціонального алеля гена.

Актуальній проблемі присвячена стаття групи провідних фахівців Німеччини, Індії та України, очолюваних А. Іде, в якій вони опублікували результати з'ясування ефективності диференційованого лікування людей із вертикальною диспропорцією середньої третини обличчя. Дослідники довели, що і ортогнатична хірургія, і технологія Стратегічної імплантації® є універсальним втручанням, рекомендованим для корекції вертикального верхньощелепного надлишку, але запорукою успіху їх застосування є диференційований підхід з урахуванням, насамперед віку і стоматологічного статусу хворих. У осіб молодого віку зі здоровим станом зубів і пародонту перевагу слід надавати методу ортогнатичної хірургії, незважаючи на тривале лікування загалом та інвазивність операційного втручання per se. Натомість у людей старших вікових груп зі скомпрометованим стоматологічним статусом екстракційне лікування в поєднанні з раннім переходом на технологію Стратегічної імплантації® є хірургічним втручанням значно меншого обсягу та мінімізованої інвазивності, з коротшим часом виконання операції і часом, необхідним для завершення лікування, а також із чудовими функціональними та естетичними результатами.

Стаття В. М. Шеваги та співавторів присвячена дослідженню особливостей церебрального кровоплину у потерпілих на мирній території і бійців операції об'єднаних сил – антитерористичної операції після черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в гострому, проміжному та віддаленому періодах, результати якого підтверджують залежність між показниками кровоплину головного мозку і ступенем тяжкості травми – що тяжкий ступінь травматичного ураження, то суттєвіші зміни церебральної гемодинаміки.

Особливостям стану внутрішніх органів і структури коморбідних уражень у померлих із алкогольним цирозом печінки, неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії цирозу та з алкогольним цирозом печінки, асоційованим з інсулінорезистентністю та ожирінням, присвячена стаття Н. Р. Матковської. На основі аналізу показників патолого-анатомічного дослідження вона стверджує, що у людей із хронічними інфекційними недугами фіксували ураження систем органів травлення, дихання, сечовиділення, а також серцево-судинної, ендокринної і нервової систем, значні системні атеросклерозні ураження судинного русла, що у третини призвели до виникнення гострих судинних несприятливих подій.

О. П. Фаюра зі співавторами опублікували результати аналізу індексу редокс-гомеостазу як критерію диференційованого включення антиоксидантів до комплексного лікування хворих на цироз печінки різного ступеня тяжкості та оцінки його ефективності. Дослідники довели, що індекс редокс-гомеостазу є важливим критерієм оцінювання стану редокс-гомеостазу у таких хворих і дає змогу визначити доцільність включення антиоксидантів до комплексного лікування, а також з'ясувати його ефективність, що є найменшою у хворих на стадії декомпенсації недуги.

У рубриці «Огляд літератури, опис клінічних випадків» опублікована стаття групи вчених, очолюваних Т. Шулаїа, присвячена опису клінічних випадків невусу С. Шпітц, у якій подані його клінічні та дерматоскопічні особливості, а також кореляція з патоморфологічними показниками. Їхній досвід дозволяє стверджувати, що дерматоскопія – важливий інструмент оцінювання таких уражень, хоча у всіх випадках утворень із підозрілими клінічними проявами або атиповими дерматоскопічними ознаками все ж потрібно проводити біопсію або висічення утвору. Окрім цього, важливим є короткотривале спостереження за хворими, яке слід продовжувати, допоки ці новоутвори не набудуть типових ознак звичайних невусів або не зникнуть.

До друку приймаються праці українською, англійською, німецькою, російською мовами. Наклад часопису, а також розміщення статей на його сайті: <http://lkv.biz/en/>, у тому числі перекладених у повному обсязі англійською мовою неангломовних статей, дасть змогу донести інформацію до всіх, хто її потребує.

Запрошуємо всіх бажаючих до участі в нашому проєкті. Будемо раді бачити Ваші праці на сторінках «Львівського клінічного вісника».

З найщирішими побажаннями успішної праці
головний редактор часопису
професор **Орест Абрагамович**

EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE

Highly esteemed colleagues!

In the 30th issue of "Lviv Clinical Bulletin", we continue to implement our plan promoting the ability of clinicians of different specialties to exchange the information that will let to integrate their efforts to solve the actual, often interdisciplinary, problems of the modern medicine.

Six works were published in the "Original Research" section. In the article of G. Maslova et al. "Activity of Arginine/Citrulline Cycle Enzymes and Their Association with Laboratory-Biochemical Indicators of Liver Injury in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia", the studies that confirm that, in patients with acute lymphoblastic leukemia, liver damage is accompanied by the increased activity of arginase, ornithine decarboxylase and citrulline content in the serum of patients.

The group of researchers led by V. Prysazhnyuk published the results of elucidation the structural and functional changes in the heart of patients with nonalcoholic fatty liver disease with different polymorphic variants of the deletion polymorphism of the glutathione-S-transferase M1 gene, which prove that such patients are characterized by the various structural and functional changes in the heart, and that the deletion genotype of the glutathione-S-transferase M1 gene is associated with larger left atrium diameter, end systolic and diastolic size and volume of the left ventricle, left ventricular myocardial mass, and in women - also with the left ventricular myocardial mass index compared to the corresponding indicators in the patients without deletion of the gene's functional allele.

The article of the group of leading specialists from Germany, India and Ukraine, headed by A. Ihde, is devoted to the actual problem, according to which they published the results of the cradles with vertical disproportion of the middle third of the face differentiated treatment effectiveness elucidation. The researchers proved that both orthognathic surgery and the technology of the Strategic Implant® are universal interventions recommended for the correction of vertical maxillary excess, but the key to their success is a differentiated approach, taking into account, above all, the age and dental status of patients. In young people with healthy teeth and periodontium, orthognathic surgery should be preferred, despite the long-term treatment in general and invasiveness of the surgery per se. In contrast, in older people with compromised dental status, extraction treatment combined with an early transition to Strategic Implant® is a much smaller and minimally invasive surgical procedure, with shorter surgery time and time required to complete the treatment, as well as excellent and aesthetic results.

The article of V. Shevaga et al. is devoted to the study of cerebral blood flow in victims of peaceful territory and fighters of the joint forces operation - anti-terrorist operation after mild traumatic brain injury in acute, intermediate and remote periods, the results of which confirm the relationship between the indicators of cerebral blood flow and the severity of the injury - the more severe the traumatic injury, the more significant changes in cerebral hemodynamics.

N. Matkovska's article is devoted to the peculiarities of the internal organs' state and the structure of comorbid lesions in the dead persons with alcoholic liver cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease at the stage of cirrhosis and alcoholic liver cirrhosis associated with insulin resistance and obesity. Based on the analysis of pathological and anatomical studies, the author claimed that in people with chronic infectious diseases the lesions of the digestive, respiratory, urinary, as well as cardiovascular, endocrine and nervous systems, significant systemic atherosclerotic lesions of the vascular bed, which led to the acute vascular adverse events occurrence were recorded.

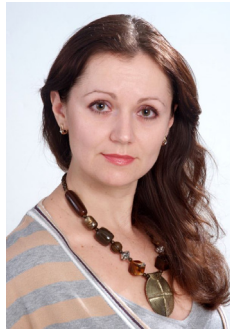
O. Fayura et al. published the results of the analysis of the redox homeostasis index as a criterion for the differentiated inclusion of antioxidants to the complex treatment of patients with liver cirrhosis of varying severity and evaluation of its effectiveness. The researchers proved that the redox homeostasis index is an important criterion for assessing the state of redox homeostasis in such patients and allows to determine the feasibility of including the antioxidants to the complex treatment, as well as to determine its effectiveness, which is the lowest in patients at the decompensation stage of the disease.

In the section "Literature Review, Clinical Cases Description", the article of the group of scientists led by T. Shulaia, devoted to the description of clinical cases of S. Spitz nevus, which presents its clinical and dermatoscopic features, as well as the correlation with pathomorphological indicators is published. Their experience suggests that dermatoscopy is an important tool for assessment of such lesions, although, in all cases of tumors with suspicious clinical manifestations or atypical dermatoscopic signs, a biopsy or excision of the tumor is still needed to be performed. In addition, short-term follow-up of patients is important and should be continued, until these neoplasms have the typical features of normal nevi or disappear.

Accepted for printing are works in Ukrainian, English, German, Russian. The circulation of the journal, as well as the placement of the articles on its site: <http://lkb.biz/en/>, including the full English translation of non-English articles, will make possible to convey the information to all who need it.

We invite everyone to participate in our project. Looking forward to seeing your works on the pages of "Lviv Clinical Bulletin".

With best wishes for the successful work
editor-in-chief of the journal
professor **Orest Abrahamovych**



**Г. С. Маслова, І. М. Скрипник,
Т. В. Лиманець**

Українська медична стоматологічна академія,
м. Полтава

Активність ферментів аргінінцитрулінового циклу та їх асоціації з лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію

Вступ. Ураження печінки у хворих на гостру лейкемію настають через широкий спектр причин, зокрема, вплив антинеопластичних лікарських засобів, інфільтрацію пухлиною тканин печінки, інтоксикацію внаслідок наявності гемобластозу [2, 4, 5]. Чинниками ризику, які потенціюють виникнення уражень печінки за наявності зл�якісних пухлин, можуть бути ожиріння й асоційовані з ним хвороби [2, 5, 17, 18]. Етіологічний чинник і механізм формування ураження печінки визначають після гістологічного дослідження біоптатів печінки, проте зробити біопсію у таких хворих часто неможливо [4, 5]. Труднощі діагностики пухлинного ураження печінки полягають і у відсутності характерних клінічних ознак, бо у хворих із гемобластомами воно може варіювати від безсимптомного перебігу до виникнення тяжкої фульмінантної печінкової недостатності [2].

Результати патоморфологічного дослідження, виконаного на матеріалі аутопсій, показали, що зі 60 хворих на гемобластозу у 44 (73,3 %) виявлено пухлинну інфільтрацію печінки, частота якої була різною залежно від варіанта хвороби. Її діагностовано у 94,0 % хворих на гостру нелімфобластну лейкемію, у 64,0 % – на гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ) та у 57,0 % хворих на парапротейнемічні гемобластози [4]. Описані окремі випадки виникнення гострих уражень печінки у хворих на гострі лейкемії після введення цитостатичних лікарських засобів. Результати гістологічного дослідження біоптатів печінки у хворих свідчили про наявність інфільтрації тканин печінки пухлиною [19]. Лабораторні дослідження показали, що інфільтрація печінки солідними і гемопоетичними пухлинами у біохімічному аналізі крові може виявлятися у вигляді зростання активності лужної фосфатази (ЛФ) [4, 5, 8–10]. Ризик пухлинної інфільтрації органів і систем організму асоціюється із наростанням тяжкості зл�якісної хвороби.

Важливу роль у підтриманні життєдіяльності пухлини відіграють аргінін і продукти його метаболізму [15]. Аргінін не вважають незамінною амінокислотою, оскільки існують механізми його біосинтезу в організмі. Аргінін потрібен для білкового синтезу, забезпечення внутрішньоклітинного транспорту, підтримання клітинного поділу і стабільності дезоксирибонуклеїнової кислоти. Стабільний вміст аргініну в організмі підтримується вживанням його з їжею, біосинтезом із цитруліну, який продукується у кишці та нирках [1, 3, 13]. Проте за умов підвищеного попиту за наявності зл�якісних хвороб зменшення доступності аргініну обмежує тривалість життя клітин. Основними ферментами метаболізму аргініну є аргіназа I і II та індукцибельна синтаза оксиду азоту (inducible Nitric Oxide Synthase iNOS) [13]. Аргіназа конкурує за субстрат з iNOS і регулює доступність орнітину для поліамінового синтезу [1, 3]. У разі метаболізму аргініну під впливом NOS субпродуктом оксиду азоту є цитрулін, який згодом може бути субстратом для синтезу аргініну. Цей шлях метаболізму трактують як аргінінцитруліновий цикл [1].

Активність аргінази переважно асоціюється з активністю орнітиндекарбоксилази (ОДК), яка забезпечує трансформацію орнітину в путресцин, спермідин і спермін. Таким чином, клітини, що мають дефіцит аргінази, не можуть підтримувати процеси проліферації [1, 3]. Важливо, що у клітинах зл�якісних пухлин спостерігається різке зростання активності аргінази, яке призводить до формування резистентності до інгібітора ОДК – диформетилорнітину. Індукцію активності ОДК вважають одним із важливих механізмів, які потенціюють виникнення, перебіг із наростанням тяжкості зл�якісних пухлин і їх резистентність до хіміотерапії. Доведено, що активність аргінази та

експресія аргінази І зростають за наявності мієлодиспластичного синдрому і гострої мієлобластної лейкемії [12], гепатоцелюлярної карциноми [16, 20]. Існують суперечливі результати досліджень активності аргінази у хворих на ГЛЛ. На нашу думку, особливе значення може мати дослідження активності ферментів аргінінцитрулінового циклу за наявності ГЛЛ, а також оцінювання їх асоціації із лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки.

Мета дослідження. Дослідити активність ферментів аргінінцитрулінового циклу та їх асоціації із лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки хворих на гостру лімфобластну лейкемію.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України щодо проведення досліджень рандомізованим способом обстежено 30 хворих на ГЛЛ, що перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ПОР» за період 2010–2019 рр. (основна група). До дослідження включені хворі з уперше поставленим діагнозом ГЛЛ. Діагноз ГЛЛ визначено на підставі комплексного клінічного, лабораторного та інструментального дослідження відповідно до вимог сучасної медицини (Наказ МОЗ України № 647 від 30.07.2010 р.; Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [14]). У дослідження включено 11 (36,7 %) жінок і 19 (63,3 %) чоловіків, віком 16–77 років. Загальний стан хворих за ECOG відповідав I–II, а за індексом Д. А. Карновського – 60,0–80,0 %. Визначали зріст і масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$. У дослідження включали хворих із ІМТ понад 25, що відповідало надмірній масі тіла й ожирінню. ІМТ обстежених хворих склав $27,11 \pm 0,31 \text{ кг/м}^2$.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, із них 9 (45,0 %) жінок, 11 (55,0 %) чоловіків, віком 22–26 років.

Досліджували такі показники загального аналізу крові: еритроцити, гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити.

Визначали показники біохімічного аналізу крові (аланінову (АЛТ) та аспарагінову (АСТ) амінотрансферази, загальний білок, загальний білірубін, ЛФ, гамаглутамілтрансептидазу (ГГТП), сечовину) на автоматичному біохімічному аналізаторі Sapphire 400 (виробник Hirose Electronics).

Активність аргінази в сироватці крові визначали модифікованим методом за приростом орнітину з використанням нінгідринового реактиву. Фотоколориметрію проводили за довжини хвилі 490 нм [6].

Активність ОДК в сироватці крові визначали за зменшенням субстрату орнітину в інкубаційному середовищі з використанням реактиву Чинарда у модифікації В. А. Храмова. Фотоколориметрію проводили за довжини хвилі 490 нм [7].

Концентрацію цитруліну в сироватці крові оцінювали за допомогою методу, що базується на спектрометрії за довжини хвилі 530 нм супернатанту, отриманого осадженням грубодисперсних білків під впливом 5% розчину трихлороцтової кислоти, з подальшим утворенням хромогену з додаванням діацетилмоноксиму за наявності сульфатної та ортофосфорної кислот [11].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали за допомогою статистичної програми GraphPad Prism версії 5.00 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA), що дає змогу проводити параметричний і непараметричний статистичний аналіз. За нормального розподілу показників результати представляли у вигляді середніх арифметичних величин (М) та їх похибки (m). Достовірність відмінностей визначали за допомогою t критерію Стюдента. У випадку розподілу, що відрізняється від нормального, використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Ф. Вілкоксона та Х. Б. Манна – Д. Р. Вітні. Щоб оцінити відносний ризик визначали відношення ризиків (risk ratio – RR) та його 95,0% довірчий інтервал (confidence interval – CI).

Взаємозв'язок досліджуваних показників оцінювали за допомогою кореляційного аналізу за Ч. Е. Спірменом. Статистично достовірними вважали відмінності за $p < 0,05$.

Стаття є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів». Шифр і номер держреєстрації теми 0115U001087.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих основної групи дебют ГЛЛ супроводжувався змінами показників загального аналізу крові, що характеризувалися зниженням показників гемоглобіну у 1,67 разу ($p = 0,0001$), тромбоцитів – у 2,3 разу ($p = 0,0004$) за одночасного зростання кількості лейкоцитів у 8,36 разу ($p = 0,01$) порівняно з контрольною групою (табл. 1).

Таблиця 1

Значення показників загального аналізу крові у хворих на гостру лімфобластну лейкемію (М ± m; p)

Показники загального аналізу крові	Основна група (n = 30)	Контрольна група (n = 20)	Достовірність, p
Еритроцити $\times 10^{12}/\text{л}$	$2,53 \pm 0,14$	$4,54 \pm 0,05$	$p > 0,05$
Гемоглобін, г/л	$81,40 \pm 4,98$	$136,40 \pm 1,70$	$p = 0,0001$
Лейкоцити $\times 10^9/\text{л}$	$51,45 \pm 17,13$	$6,15 \pm 0,19$	$p = 0,01$
Тромбоцити $\times 10^9/\text{л}$	$92,17 \pm 16,28$	$210,20 \pm 4,76$	$p = 0,0004$

Під час оцінювання показників біохімічного аналізу крові у хворих на ГЛЛ основної групи відхилення значень «печінкових тестів» виявлено у 15 (50,0 %). Із них у 2 (6,7 %) зафіксовано зростання активності АЛТ і АСТ, у 6 (20,0 %) – підвищення активності ЛФ і ГГТП, у 7 (23,3 %) – поєднане зростання активності

АЛТ, АСТ, ЛФ і ГГТП. Середні значення активності АЛТ і АСТ в сироватці крові хворих основної групи у 2,4 ($p = 0,009$) і 2 ($p = 0,04$) рази відповідно перевищували показники в осіб контрольної групи (табл. 2). Активність ЛФ і ГГТП в сироватці крові хворих у дебюті ГЛЛ зростали у 2,8 ($p = 0,0001$) і 3,6 ($p = 0,0001$) рази відповідно порівняно з показниками практично здорових осіб (табл. 2). Середні значення загального білка і загального білірубину в сироватці крові хворих на ГЛЛ і практично здорових осіб достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$; табл. 2). Уміст сечовини в сироватці крові хворих основної групи в 1,43 рази ($p = 0,01$) збільшувався порівняно зі здоровими (табл. 2).

Таблиця 2

Значення показників біохімічного аналізу крові у хворих на гостру лімфобластну лейкемію ($M \pm m$; p)

Показники біохімічного аналізу	Основна група	Контрольна група	Достовірність, p
АЛТ, Од/л	35,57 $\pm$ 3,92	14,65 $\pm$ 1,03	$p = 0,009$
АСТ, Од/л	37,83 $\pm$ 4,81	18,75 $\pm$ 0,83	$p = 0,04$
Загальний білок, г/л	71,64 $\pm$ 1,08	73,10 $\pm$ 1,15	$p > 0,05$
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,60 $\pm$ 0,71	9,80 $\pm$ 0,63	$p > 0,05$
ЛФ, Од/л	174,80 $\pm$ 18,75	61,35 $\pm$ 4,31	$p = 0,0001$
ГГТП, Од/л	75,83 $\pm$ 7,98	21,10 $\pm$ 0,47	$p = 0,0001$
Сечовина, ммоль/л	5,87 $\pm$ 0,33	4,10 $\pm$ 0,28	$p = 0,01$

Оцінка впливу надмірної маси тіла на порушення показників «печінкових тестів» у хворих на ГЛЛ підтвердила прямий кореляційний зв'язок між ІМТ і активністю ЛФ ($r = +0,38$; $p < 0,05$) і зворотний кореляційний зв'язок між ІМТ і показником загального білірубину ($r = -0,4$; $p < 0,05$).

З урахуванням результатів сучасних клінічних досліджень, які доводять значення показника ЛФ у діагностиці пухлинної інфільтрації печінки [8, 9], вивчали наявність асоціації між активністю ЛФ у сироватці крові хворих на ГЛЛ і показниками лейкоцитів у загальному аналізі крові. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = +0,46$; $p < 0,05$).

У хворих основної групи діагностовано асоціацію холестазного синдрому і порушення функціонального стану печінки, що підтверджувалось наявністю прямого кореляційного зв'язку між активністю ЛФ і ГГТП ($r = +0,41$; $p < 0,05$) і активністю ЛФ і вмістом загального білірубину ($r = +0,39$; $p < 0,05$) у сироватці крові.

Дебют ГЛЛ супроводжувався зростанням активності аргінази сироватки крові у 2,2 рази ($p = 0,0001$), що збігається з результатами інших клінічних досліджень, які доводять підвищення активності аргінази за наявності солідних злоякісних пухлин, гострої мієлобластної лейкемії і мієлодиспластичного синдрому [19]. Активність аргінази зростає упродовж першого дня після трансплантації печінки як реакція на ушкодження гепатоцитів унаслідок ішемічно-реперфузійної травми, інтоксикації і корелює з активністю трансаміназ [8]. У хворих на

ГЛЛ основної групи виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю ЛФ і активністю аргінази ($r = +0,61$; $p < 0,05$) у сироватці крові.

Таблиця 3

Уміст аргінази, орнітин-декарбоксилази, цитруліну в сироватці крові хворих на гостру лімфобластну лейкемію із супутнім ожирінням ($M \pm m$; p)

Показник	Основна група	Контрольна група	Достовірність, p
Аргіназа, ммоль/л	6,69 $\pm$ 0,26	3,05 $\pm$ 0,41	$p = 0,0001$
ОДК, нкат/л	2,87 $\pm$ 0,15	1,47 $\pm$ 0,24	$p = 0,001$
Цитрулін, мкмоль/л	413,40 $\pm$ 18,41	57,20 $\pm$ 2,27	$p = 0,0001$
Аргіназа/цитрулін	0,017 $\pm$ 0,001	0,059 $\pm$ 0,001	$p = 0,002$

У хворих на ГЛЛ у сироватці крові спостерігалось підвищення активності ОДК у 1,95 рази ($p = 0,001$) порівняно з групою контролю (табл. 3). Зростання активності ОДК супроводжується посиленням продукції путресцину як субстрату синтезу поліамінів, що вважають вагомим чинником виникнення, наростання тяжкості злоякісних пухлин, а також резистентності до хіміотерапії [1, 3].

У хворих основної групи за умов маніфесту ГЛЛ у сироватці крові виявлено збільшення вмісту цитруліну в 7,22 рази ($p = 0,0001$), що супроводжувалось зміною співвідношення аргіназа/цитрулін з 0,059 $\pm$ 0,001 до 0,017 $\pm$ 0,001, тобто у 3,5 рази ($p = 0,002$). Цей факт свідчить про перевагу NOS-шляху метаболізму аргініну порівняно з аргіназним, що призводить до надмірної продукції оксиду азоту й вільних радикалів. Збільшення у сироватці крові вмісту цитруліну і зміна співвідношення аргіназа/цитрулін асоціювались із порушенням функціонального стану печінки. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом загального білка і цитруліну в сироватці крові ($r = -0,47$; $p < 0,05$), а також прямий кореляційний зв'язок між вмістом загального білка та співвідношенням аргіназа/цитрулін ($r = +0,51$; $p < 0,05$).

Висновки. До проведення хіміотерапії у хворих на гостру лімфобластну лейкемію зафіксовано зростання активності аргінази у 2,2 рази, орнітин-декарбоксилази – у 1,95 рази порівняно з практично здоровими ($p < 0,05$). Виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між активністю лужної фосфатази й аргінази ($r = +0,61$; $p < 0,05$). У хворих на гостру лімфобластну лейкемію до проведення специфічного лікування у сироватці крові зареєстровано зростання вмісту цитруліну в 7,22 рази, що супроводжувалось зменшенням співвідношення аргіназа/цитрулін у 3,5 рази ($p < 0,05$). Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом загального білка і цитруліну в сироватці крові ($r = -0,47$; $p < 0,05$), а також прямий кореляційний зв'язок між вмістом загального білка та співвідношенням аргіназа/цитрулін ($r = +0,51$; $p < 0,05$).

Список літератури

1. Гранік ВГ. Метаболизм L-аргинина (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2003;37(3):3–20 (Granik VG. The metabolism of L-arginine (review). Chemical Pharmaceutical Journal. 2003; 37(3):3-20) (Russian).
2. Домникова НП, Непомнящих ГИ, Тетерина НВ. Клинические особенности поражения печени у больных гемобластозами. Бюллетень СО РАМН. 2008;6(134):41–46 (Domnikova NP, Nepomnyashchikh GI, Teterina NV. Clinical features of liver injury in patients with haemoblastosis. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2008;6(134):41-46) (Russian).
3. Максимчук НО, Коновчук ВМ. Метаболізм аргініну: перспективи клінічного використання (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2017;21(1(81)):205–210 (Maksymchuk NO, Konovchuk VM. Arginine metabolism: prospects for clinical use (review of literature). Buk Med Herald. 2017;21(1(81)):205-210) (Ukrainian). <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.44>
4. Непомнящих ГИ, Постникова ОА, Домникова НП, Бакарев МА. Морфологический анализ патологии печени при острых лейкозах и лимфопролиферативных заболеваниях. Сибирский онкологический журнал. 2012;1(49):26–30 (Nepomnyashchikh GI, Postnikova OA, Domnikova NP, Bakarev MA. Morphological analysis of liver pathology in acute leukemia and lymphoproliferative diseases. Siberian Oncology Journal. 2012;1(49):26-30) (Russian).
5. Скрипник ІМ, Маслова ГС. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкозії в динаміці індукції ремісії. Сучасна гастроентерологія. 2018;2(100):16–22 (Skrypnyk IM, Maslova GS. Evaluation of the frequency of development and nature of hepatotoxic reactions in patients with acute leukemia in the dynamics of remission induction. Modern Gastroenterology. 2018;2(100):16-22) (Ukrainian).
6. Храмов ВА, Листопад ГГ. Модификация метода определения орнитина по CHINARD и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы. Лабораторное дело. 1973;10:591–592 (Khramov VA, Listopad GG. Modification of the CHINARD ornithine method and its use for the quantification of serum arginase. Laboratory Work. 1973;10:591-592) (Russian).
7. Храмов ВА. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека. Клиническая лабораторная диагностика. 1997;4:14–15 (Khramov VA. A simple method for determining the activity of ornithine decarboxylase in mixed human saliva. Clinical Laboratory Diagnostics. 1997;4:14-15) (Russian).
8. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR. Biomarkers of drug toxicity. Biomarkers in Toxicology. 2014; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128146552000384> doi.org/10.1016/B978-0-12-814655-2.00038-4 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404630-6.00034-8>
9. Balbaied T, Moore E. Overview of optical and electrochemical alkaline phosphatase (ALP) biosensors: recent approaches in cells culture techniques. Biosensors (Basel). 2019;9(3):102. <https://doi.org/10.3390/bios9030102>
10. Bonkovsky HL, Jones DP, Russo MW et al. Drug-induced liver injury. 6th edn. Ch 25 W.B. Saunders: Philadelphia: PA; 2011 p. 417-461. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0881-3.00025-5>
11. Boyde TR, Rahmatullah M. Optimization of Conditions for the Colorimetric Determination of Citrulline, Using Diacetyl Monoxime. Analytical Biochemistry. 1980;107:424-431. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(80\)90404-2](https://doi.org/10.1016/0003-2697(80)90404-2) [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(80\)90404-2](https://doi.org/10.1016/0003-2697(80)90404-2)
12. Cull AH, Mahendru D, Snetsinger B, Good D, Tyryshkin K, Chesney A et al. Overexpression of arginase 1 is linked to DNMT3A and TET 2 mutations in lower-grade myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Res. 2018;65:5-13. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.12.003>
13. De Santo C, Booth S, Vardon A, Cousins A, Tubb V, Perry T et al. The arginine metabolome in acute lymphoblastic leukemia can be targeted by the pegylated-recombinant arginase I BCT-100. Int J Cancer. 2018;142(7):1490-1502. <https://doi.org/10.1002/ijc.31170>
14. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v69-v82. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw025>
15. Keshet R, Erez A. Arginine and the metabolic regulation of nitric oxide synthesis in cancer. Dis Model Mech. 2018;11(8):dmm033332. <https://doi.org/10.1242/dmm.033332>
16. Obiorah IE, Chahine J, Park BU, Ko K, deGuzman J, Kallakury B. Well differentiated arginase-1 negative hepatocellular carcinoma. Transl Gastroenterol Hepatol. 2019;4:66. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.08.01>
17. Rivet C, Leverger G, Jacquemin E, Bernard O. Acute leukemia presenting as acute hepatitis without liver failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59(5):640-641. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000484>
18. Skrypnyk I, Maslova G. Drug-induced liver injury. 10-th International Symposium of gastroenterology: Abstr. (Czech Republic, Prague, June 12-14 2014). Prague; 2014. P. 44.
19. Sobotka LA, Malli A, Chen W, Mumtaz K. Acute liver failure due to liver parenchymal infiltration with acute myelogenous leukaemia in a patient with myelodysplastic syndrome. BMJ Case Rep. 2018; Available from: <https://casereports.bmj.com/content/2018/bcr-2018-224590.long> <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224590>
20. Wang X, Xu Y, Wang R, Dai N, Zhang W, Li F. The significance of arginase-1 expression in the diagnosis of liver cancer. A protocol for a systematic review. Medicine (Baltimore). 2020;99(9):e19159. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019159>

Стаття надійшла до редакції журналу 22.01.2020 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Активність ферментів аргінінцитрулінового циклу та їх асоціації з лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію

Г. С. Маслова, І. М. Скрипник, Т. В. Лиманець

Вступ. Дебют гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) супроводжується формуванням уражень печінки, дослідження патогенезу яких має вагоме значення для визначення тактики ведення хворих.

Мета. Дослідити активність ферментів аргінінцитрулінового циклу та їх асоціації із лабораторно-біохімічними показниками ураження печінки хворих на гостру лімфобластну лейкемію.

Матеріали й методи. У дослідження залучено 30 хворих на ГЛЛ, з індексом маси тіла (ІМТ) $>25 \text{ кг/м}^2$ (11 жінок (36,7 %) і 19 чоловіків (63,3 %)), віком 16–77 років (основна група). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (9 жінок (45,0 %) і 11 чоловіків (55,0 %)), віком 22–26 років. Досліджували показники загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові (аланінову (АЛТ) та аспарагінову (АСТ) амінотрансферазу, загальний білок, загальний білірубін, лужну фосфатазу (ЛФ), гамаглутамілтрансептидазу (ГГТП), сечовину). У сироватці крові визначали активність аргінази, орнітин-декарбоксилази (ОДК) і вміст цитруліну.

Результати. У хворих із ГЛЛ виявлено достовірне зниження рівня гемоглобіну, тромбоцитів і зростання кількості лейкоцитів порівняно з контролем ($p < 0,05$). У сироватці хворих на ГЛЛ констатовано підвищення активності АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП та вмісту сечовини порівняно з нормою ($p < 0,05$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між ІМТ і активністю ЛФ та зворотний кореляційний зв'язок між ІМТ і показником загального білірубину. У хворих із ГЛЛ зафіксовано зростання активності аргінази, ОДК та вмісту цитруліну у сироватці крові ($p < 0,05$). Фіксували зниження співвідношення аргіназа/цитрулін ($p < 0,05$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між активністю ЛФ і аргінази, між вмістом загального білка і співвідношенням аргіназа/цитрулін, а також зворотний кореляційний зв'язок між вмістом загального білка та цитруліну в сироватці крові ($p < 0,05$).

Висновки. У хворих на ГЛЛ ураження печінки супроводжуються зростанням активності аргінази, ОДК і вмісту цитруліну в сироватці крові хворих.

Ключові слова: гостра лімфобластна лейкемія, ожиріння, аргіназа, орнітиндекарбоксилаза, цитрулін.

Activity of Arginine/Citrulline Cycle Enzymes and Their Association with Laboratory-Biochemical Indicators of Liver Injury in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia

G. Maslova, I. Skrypnyk, T. Lymanets

Introduction. The onset of acute lymphoblastic leukemia (ALL) is accompanied by liver injury, which may be due to chemotherapy, tumor infiltration of liver tissue, intoxication. The study of pathogenetic features of liver injury development in patients with oncohematological diseases may be important for their management.

The aim of the study. To investigate the activity of arginine/citrulline cycle enzymes and their association with laboratory and biochemical indicators of liver injury in patients with acute lymphoblastic leukemia.

Materials and methods. The study involved 30 patients with ALL, who were hospitalized in the hematology department of ME «Poltava Regional Clinical Hospital of Poltava regional council» for the period 2010–2019 (main group). The study included newly diagnosed ALL patients with a body mass index (BMI) $>25 \text{ kg/m}^2$, of which 11 (36.7 %) were women and 19 (63.3 %) - men, aged 16–77 years. The control group consisted of 20 almost healthy individuals, including 9 (45.0 %) women, 11 (55.0 %) men, aged 22–26 years. The complete blood test and following indicators of biochemical blood test were evaluated: alanine (ALT) and asparagine (AST) aminotransferases, total protein, total bilirubin, alkaline phosphatase (AP), gammaglutamyltranspeptidase (GGTP) and urea. The arginase and ornithine decarboxylase (ODC) activity, citrulline content were measured in the blood serum.

Results. In patients with ALL, the ALT activity was 2.4-fold higher, AST – 2-fold, AP – 2.8-fold, GGTP – 3.6-fold higher in the main group of patients compared with almost healthy individuals in the control group ($p < 0.05$). The urea content in the patients' blood serum of the main group was 1.43-fold higher than the control group indicator ($p < 0.05$). In patients with ALL BMI correlated strongly with AP activity ($r = +0.38$; $p < 0.05$) and an inverse correlation was found between BMI and total bilirubin level ($r = -0.4$; $p < 0.05$).

In the main group patients, the ALL onset was accompanied by an increased arginase activity in 2.19 times, ODC – in 1.95 times ($p < 0.05$). The direct correlation between AP and arginase activities ($r = +0.61$; $p < 0.05$) in the blood serum of ALL patients was established.

Patients in the main group showed a 7.22-fold increase in serum citrulline content, when ALL manifested, which was accompanied by a 3.5-fold reduction of Arginase/citrulline ratio ($p < 0.05$). An inverse correlation was found between the contents of total protein and citrulline in the blood serum ($r = -0.47$; $p < 0.05$), as well as a direct correlation between the total protein and the Arginase/citrulline ratio ($r = +0.51$; $p < 0.05$).

Conclusions. ALL progression plays a significant role in the liver injury pathogenesis, against which there are increased arginase and ODC activities and citrulline content in the blood serum.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, obesity, arginase, ornithine decarboxylase, citrulline.

Відомості про авторів

1. Маслова Ганна Сергіївна; Українська медична стоматологічна академія, кафедра внутрішньої медицини № 1 (36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, (05322) 2-28-20); кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри; +38 050 346 16 48; maslovaas1708@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4729-1736>
2. Скрипник Ігор Миколайович, Українська медична стоматологічна академія, кафедра внутрішньої медицини № 1 (36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, (05322) 2-28-20); доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини №1, +38 050 597 49 08; inskrypnyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3426-3429>
3. Лиманець Тетяна Володимирівна, Українська медична стоматологічна академія, кафедра внутрішньої медицини № 1 (36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, (05322) 2-28-20); кандидат медичних наук, асистент кафедри; +38 066 2179414; tlymanets@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6021-7066>



**В. П. Присяжнюк, Т. О. Ілащук,
Л. П. Сидорчук, П. В. Присяжнюк,
К. О. Бобкович, Н. В. Бачук-Понич**

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»,
м. Чернівці

Особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази M1

Вступ. Епідеміологічні дослідження підтверджують вищу частоту несприятливих серцево-судинних подій у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) порівняно з усім населенням [19]. S. Treeprasertsuk et al. [23] довели, що хворі на НАЖХП мають вищий 10-річний ризик ішемічної хвороби серця (ІХС), ніж особи такого ж віку і статі в загальній популяції. Показники центральної гемодинаміки у хворих на НАЖХП характеризуються підвищенням систолічного та діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, зростанням загального периферійного судинного опору. У відповідь на зміни гемодинаміки виникають структурні зміни лівого шлуночка, які включають його гіпертрофію, фіброз стіни та дилатацію порожнини [1].

У кількох дослідженнях у хворих на НАЖХП виявлено збільшення частоти фатальних і нефатальних серцево-судинних подій [12, 15]. Автори цих досліджень вважають НАЖХП незалежним чинником ризику, окремо від індексу маси тіла (ІМТ), дисліпідемії, ступеня інсулінорезистентності, цукрового діабету та метаболічного синдрому. З'ясовано, що НАЖХП асоціюється з вищою частотою виникнення макроангіопатій у хворих старших вікових груп, зокрема тих, що мають ІХС [22]. Незважаючи на значну кількість досліджень, які підтверджують більшу схильність до виникнення серцево-судинних недуг у хворих на НАЖХП, слід зазначити, що кардіологічні ураження діагностуються не у всіх, а в разі коморбідного поєднання хвороб печінки та серцево-судинної системи перебіг серцево-судинних уражень може бути різним навіть у хворих із подібними змінами печінки. Такі відмінності можуть бути генетично детермінованими, що є підставою для пошуку асоціативних зв'язків між

поліморфними варіантами генів та особливостями змін серцево-судинної системи у хворих на НАЖХП. Як можливий генетичний предиктор таких відмінностей нашу увагу привернув ген *глутатіон-S-трансферази M1 (GSTM1)*, асоціація делеційного поліморфізму якого з гепатологічними та кардіологічними хворобами наразі активно вивчається.

Дослідженнями V. T. Savolainen et al. [21] доведено, що гомозиготна делеція гена *GSTM1* асоціюється із незворотним ушкодженням печінки у відповідь на токсичний вплив етанолу. Відомо, що подвійний нульовий генотип ізоформ гена *GST* *GSTT1* і *GSTM1* є чинником ушкодження печінки в разі інтоксикації троглітазоном, що є наслідком низької активності дезінтоксикаційних систем захисту, зокрема, низької активності кон'югації сульфгідрильних груп [13]. Інші дослідження [16] показали, що подвійний нульовий генотип *GSTT1* і *GSTM1* є чинником ризику виникнення ятрогенних медикаментозних уражень печінки, незалежно від того, який лікарський засіб спричинив таке ушкодження.

Кардіологи також досліджують зв'язок делеційного поліморфізму гена *GSTM1* із серцево-судинними хворобами. Зокрема, E. Capoluongo et al. [9] дослідили, що null-генотип гена *GSTM1* достовірно асоціюється з більшим ризиком артеріальної гіпертонії в осіб літнього віку [7], а S. Eslami et al. у метааналізі підтвердили асоціацію делеційного поліморфізму гена *GSTM1* із ризиком виникнення артеріальної гіпертонії. У метааналізі Z.X. Zhang et al. [25] показано, що делеційний варіант гена *GSTM1* є ризиком щодо виникнення ІХС. Дослідженнями S. S. Maciel et al. доведено, що подвійна делеція генів *GSTM1* і *GSTT1* асоційована з гіпертріацилгліцеролемією та низькими

показниками ліпопротеїнів високої щільності у крові [17]. L. Huang et al. [11] виявили, що зниження експресії *ГСТМІ* у хворих із вродженими вадами серця спричинює посилення оксидативного стресу, яке призводить до проліферації та міграції гладеньком'язових клітин легеневої артерії, а також до ремоделювання судин, унаслідок чого виникає легенева гіпертензія.

Мета дослідження. З'ясувати особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена *глутатіон-S-трансферази МІ*.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (від 04.04.1997 р.), Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. і № 616 від 03.08.2012 р., отримання схвалення комісії з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», дотримуючись основних положень GCP (1996), у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю НАЖХП (Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. й адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2014) та EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease (2016)) і відсутністю декомпенсованих серцево-судинних хвороб, ревматичних хвороб, супутніх хвороб у активній фазі чи стадії декомпенсації, вагітності та грудного вигодовування, у дослідження залучено 104 хворих на НАЖХП (54 жінки та 50 чоловіків, віком $55,2 \pm 13,0$ років; дослідна група (ДГ)). Контрольну групу (КГ) склали 45 практично здорових осіб аналогічної статі й віку.

Усім хворим і практично здоровим людям проведено комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження, яке включало: оцінювання скарг, анамнезу хвороби та життя, результати об'єктивного обстеження, визначення антропометричних показників, зокрема, вимірювання маси тіла та зросту, з подальшим обчисленням індексу маси тіла (ІМТ), вимірювання обводу талії і стегон та обчислення їх співвідношення, загальний і біохімічний аналіз крові, ультрасонографічне дослідження органів черевної порожнини, еластографію печінки та ехокардіографію.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили за допомогою апаратів Sonix SP (Ultrasonix, Канада) та En Visor HD (Philips Ultrasound System, США) за стандартним протоколом ультразвукового дослідження [4]. Для уточнення характеру і ступеня ушкодження печінки проводили акустичну променеву імпульсну еластографію печінки (ARFI – VTQ) за допомогою діагностичної системи Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, США).

Ехокардіографічне дослідження виконане за допомогою ультразвукової діагностичної системи En Visor

HDC (Philips Ultrasound System, США) із визначенням структурно-функціональних параметрів за методикою M. N. Asmi, M. J. Walsh [6]. Визначали показники: діаметр лівого передсердя, кінцевий діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка (ЛШ), кінцевий систолічний розмір (КСР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки в систолу (ТМШПс) та в діастолу (ТМШПд), товщину задньої стінки ЛШ в систолу (ТЗСЛШс) та в діастолу (ТЗСЛШд), діаметр правого шлуночка. Обчислювали функціональні показники: кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), загальну фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) визначали за формулою R. Devereux і N. Reichek у модифікації American Society of Echocardiography:

$$\text{ММЛШ} = 0,8 \times (1,04 \times (\text{КДР} + \text{ТЗСЛШд} + \text{ТМШПд})^3 - (\text{КДР})^3) + 0,6.$$

Гіпертрофію лівого шлуночка діагностували згідно з ESC/ESH Guidelines for the management of Arterial Hypertension (2018) [24]. Відповідно до цих рекомендацій гіпертрофією лівого шлуночка вважали збільшення ІММЛШ для чоловіків $>50 \text{ г/м}^2$, для жінок $>47 \text{ г/м}^2$. Для визначення типу ремоделювання лівого шлуночка застосовували класифікацію A. Ganau et al., запропоновану Комітетом ESH/ESC з діагностики та профілактики артеріальної гіпертензії [10].

Делеційний поліморфізм гена *ГСТМІ* (rs 366631) досліджували у Державному закладі «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ) за Протоколом із олігонуклеотидними праймерами [14] із застосуванням методу алель-специфічної ПЛР. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів (Metabion, Німеччина) (табл. 1).

Таблиця 1

Олігонуклеотидні праймери

Ген	Послідовність праймерів (5' – 3')	Розмір ампліфікованої ділянки ДНК
<i>ГСТМІ</i> (rs 366631)	GAAGCTCCCTGAAAAGCTAAAGC GTTGGGCTCAAAATACGGTGG	215 п.н.
Внутрішній контроль <i>ГСТМІ</i>	GCCCTCTGCTAACAAGTCCTAC GCCCTAAAAAGAAAATCGCCAATC	350 п.н.

Молекулярно-генетичним методом аналізували наявність делеційного поліморфізму гена *ГСТМІ* у гомозиготному стані, гетерозиготний стан не дискримінували. За наявності ампліфікованого фрагмента дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) довжиною 215 п.н. реєстрували відсутність делеції – наявний функціональний алель *ГСТМІ*(+). За відсутності фрагмента 215 п.н. – *del ГСТМІ*(-) (нульовий генотип, делеція, мутація, відсутність функціонального алеля). Якість виділення ДНК та умови проведення мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) контролювали

ампліфікацією фрагмента гена альбуміну (внутрішній контроль ампліфікації *GSTM1*) з молекулярною масою 350 п.н., і за відсутності цього фрагмента в окремому зразку результати мультиплексної ПЛР для цього зразка не брали до уваги.

Підбір секвенсів праймерів і ПЛР-аналіз проводили за стандартними методиками, відповідно до Наказу МОЗ України та АМН України від 31.12.2003 № 641/84 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні» [3].

Залежно від результатів дослідження поліморфного варіанта гена *GSTM1* усі хворі ДГ розподілені на дві групи: до першої (дослідна група I – ДГІ) увійшли 52 хворих (28 жінок, 24 чоловіки, середній вік $55,1 \pm 12,2$ року, з ІМТ $32,8 \pm 0,8$) без делеції функціонального алеля в зазначеному гені, до другої (дослідна група II – ДГІІ) – 52 хворих (26 жінок, 26 чоловіків, середній вік $55,4 \pm 13,9$ року, з ІМТ $33,8 \pm 0,7$) із делецією в гені *GSTM1* (null-генотип).

Статистичний аналіз отриманих результатів передбачав визначення відповідності розподілу генотипів у популяції рівновазі Г. Х. Харді – В. Вайнберга. Частоти алелів генів порівнювали з показником ступеня свободи 1 df, частот генотипів між досліджуваними групами і контролем зі ступенем свободи 2 df. Для порівняння дистрибуції алелів досліджуваного поліморфізму гена обстежених хворих ДГІ, ДГІІ і практично здорових осіб застосовували критерій χ^2 К. Пірсона та критерій Р. Е. Фішера. Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували критерій Х. Б. Манна – Д. Р. Вітні. Достовірною вважали ймовірність похибки менше 5,0 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати вивчення поширеності делеційного поліморфізму гена *GSTM1* (rs 366631) у 104 хворих на НАЖХП та у 45 практично здорових осіб наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Розподіл делеційного поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази M1 у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та практично здорових осіб

Поліморфні варіанти гена <i>GSTM1</i> , n (%)	Хворі на НАЖХП (n = 104)		Практично здорові особи (n = 45)	
	Абсолютна кількість, n	%	Абсолютна кількість, n	%
<i>GSTM1</i> (-)	52	50,0	23	51,1
<i>GSTM1</i> (+)	52	50,0	22	48,9

Нульовий генотип *GSTM1* (-) серед хворих на НАЖХП фіксували у 52 хворих (50,0 %), відсутність делеції *GSTM1* (+) – також у 52 хворих (50,0 %). У контрольній групі делецію гена *GSTM1* виявили у 23 осіб (51,1 %), її відсутність – у 22 людей (48,9 %), що достовірно не відрізнялось від розподілу генотипів у хворих на НАЖХП. Таким чином, з'ясовано, що делеція гена *GSTM1* з однаковою ймовірністю трапляється як у хворих на НАЖХП, так і у здорових людей. Аналіз показників ехокардіографічного дослідження у практично здорових людей із урахуванням поліморфних варіантів гена *GSTM1* (rs 366631) не виявив достовірних

відмінностей, тому як контрольні (референтні) брали середні значення досліджуваних параметрів, отримані в цій групі (табл. 3).

Таблиця 3

Показники ехокардіографічного обстеження хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із різними поліморфними варіантами гена глутатіон-S-трансферази M1

Показники	Хворі на НАЖХП		Контрольна група
	<i>GSTM1</i> (+)	<i>GSTM1</i> (-)	
Ліве передсердя, см	$4,11 \pm 0,10$ $p_1 = 0,004$	$4,45 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,007$	$3,77 \pm 0,07$
Кінцевий діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка (ЛШ), см	$5,29 \pm 0,13$	$5,71 \pm 0,12$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$	$5,12 \pm 0,10$
Кінцевий систолічний розмір (КСР) лівого шлуночка (ЛШ), см	$3,51 \pm 0,10$ $p_1 = 0,03$	$3,95 \pm 0,13$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$	$3,19 \pm 0,08$
Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПД), см	$1,29 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$1,30 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$1,08 \pm 0,04$
Товщина міжшлуночкової перегородки в систолу (ТМШПС), см	$1,41 \pm 0,03$ $p_1 = 0,04$	$1,44 \pm 0,03$ $p_1 = 0,007$	$1,31 \pm 0,03$
Товщина задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШД), см	$1,22 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$1,25 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$1,05 \pm 0,03$
Товщина задньої стінки ЛШ в систолу (ТЗСЛШС), см	$1,57 \pm 0,03$	$1,62 \pm 0,04$	$1,51 \pm 0,04$
Кінцевий діастолічний об'єм (КДО), мл	$135,50 \pm 7,70$	$166,90 \pm 10,85$ $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,03$	$126,13 \pm 6,39$
Кінцевий систолічний об'єм (КСО), мл	$51,95 \pm 3,80$ $p_1 = 0,02$	$69,85 \pm 6,29$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,04$	$40,30 \pm 2,77$
Фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), %	$61,32 \pm 0,99$ $p_1 < 0,001$	$58,04 \pm 1,58$ $p_1 < 0,001$	$67,13 \pm 1,20$
Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), мг	$281,31 \pm 15,69$ $p_1 = 0,002$	$327,44 \pm 17,99$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,03$	$207,52 \pm 13,78$
Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), жінки, мг/м ^{2,7}	$66,43 \pm 4,07$ $p_1 < 0,001$	$82,77 \pm 6,83$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$	$47,83 \pm 2,67$
Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), чоловіки, мг/м ^{2,7}	$67,72 \pm 6,17$	$72,63 \pm 5,27$ $p_1 = 0,01$	$51,23 \pm 4,82$
Правий шлуночок, см	$2,31 \pm 0,06$ $p_1 = 0,02$	$2,36 \pm 0,07$ $p_1 = 0,007$	$2,07 \pm 0,06$

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на НАЖХП без делеції гена *GSTM1*.

У хворих на НАЖХП виявили достовірно більший діаметр лівого передсердя, ніж у практично здорових осіб. Що більше, у хворих із генотипом *GSTM1* (-) зазначений діаметр у середньому на 0,34 см (на 8,3 %, $p = 0,007$) переважав такий у хворих із наявністю функціонального алеля гена *GSTM1*.

Крім лівого передсердя, достовірні зміни у хворих на НАЖХП були властиві і для параметрів ЛШ. Проте більший КДР ЛШ відзначали лише у хворих із делеційним варіантом гена *GSTM1* (rs 366631), у яких він достовірно переважав такий у практично здорових осіб і в середньому на 0,42 см (на 7,9 %, $p = 0,02$) був більшим за відповідний показник у хворих без делеції гена *GSTM1*. КСР ЛШ у хворих на НАЖХП обох груп був більшим ніж у практично здорових осіб. Найбільші значення цього показника реєстрували у хворих із делецією гена *GSTM1*, у яких КСР на 0,44 см (на 12,5 %, $p = 0,02$) був більшим, ніж у хворих без делеції гена *GSTM1*.

У хворих обох груп ТЗСЛШД була більшою, ніж у практично здорових осіб. Водночас у показниках ТЗСЛШС достовірної різниці з контрольними показниками не виявлено. Збільшення товщини стінок ЛШ, ймовірно, вказує на компенсаторні механізми, спрямовані на оптимізацію його скоротливої здатності. Проте відсутність достовірного збільшення їх у систолу свідчить про те, що таке зростання не було достатньо ефективним, а збільшення їх у діастолу засвідчує можливе заміщення м'язових волокон фіброзною тканиною, яка не спроможна забезпечити ефективне скорочення міокарда. ТМШП як у діастолу, так і в систолу у хворих на НАЖХП обох груп була більшою, ніж у осіб контрольної групи. Достовірних відмінностей у показниках ТЗСЛШ і ТМШП у систолу та діастолу залежно від поліморфних варіантів гена *GSTM1* не виявлено.

КДО був достовірно вищим, ніж у практично здорових осіб, лише у хворих із делеційним варіантом гена *GSTM1* (rs 366631). У хворих цієї групи він також переважав на 23,2 % ($p = 0,03$) КДО у хворих першої групи. У показниках КСО відмінність із практично здоровими людьми була достовірною у хворих обох груп. Що більше, у хворих із делецією гена *GSTM1* КСО перевершував відповідний показник у хворих без делеції на 34,5 % ($p = 0,04$). У хворих на НАЖХП обох груп ФВ була достовірно меншою, ніж у практично здорових людей, для хворих на НАЖХП із делецією гена *GSTM1* властива тенденція до більш значного зниження ФВ порівняно з хворими без делеції досліджуваного гена.

У хворих на НАЖХП визначали достовірно більшу ММЛШ порівняно з контрольною, що загалом характерно для таких хворих [1, 20]. Найбільшою ММЛШ була у хворих із нульовим генотипом гена *GSTM1*, у яких вона на 16,4 % ($p = 0,03$) переважала ММЛШ у хворих без делеції функціонального алеля гена *GSTM1*. Подібну відмінність фіксували і для ІММЛШ, який переважав відповідний показник у практично здорових осіб. Для хворих жіночої статі

з *GSTM1*(-) властивий більший ІММЛШ на 24,6 % ($p = 0,02$), ніж у хворих жіночої статі з *GSTM1*(+). Для чоловіків із НАЖХП носіїв делеційного варіанта гена *GSTM1* властива лише тенденція до зростання ІММЛШ порівняно з хворими чоловічої статі носіями *GSTM1*(+).

Гендерна відмінність у достовірності різниці ІММЛШ між хворими першої і другої груп потребує проведення додаткових досліджень для з'ясування її можливих причин. Проте можемо припустити, що більша ММЛШ у хворих на НАЖХП обох статей із делеційним генотипом гена *GSTM1*, а у жінок також вищий ІММЛШ за умов тенденції до зниження ФВ, ймовірно, вказує на недостатню ефективність такого механізму компенсації серця щодо забезпечення його функцій у цієї когорти хворих і може слугувати предиктором несприятливого перебігу серцево-судинної недуги.

Достовірно більшими за контрольні показники були розміри правого шлуночка у хворих на НАЖХП, проте будь-яких змін цього показника у хворих із різними поліморфними варіантами гена *GSTM1* не виявлено.

У результаті визначення типу геометричної конфігурації міокарда ЛШ ексцентричну гіпертрофію виявлено у 24,0 % хворих першої групи та у 44,0 % хворих другої групи. Концентрична гіпертрофія, яка, за твердженнями різних авторів, є найменш сприятливою і збільшує ризик серцево-судинних подій [5, 8], діагностована у 76,0 і 52,0 % хворих відповідно, у 4,0 % хворих другої групи виявлено концентричне ремоделювання ЛШ. Імовірність виникнення тієї чи іншої гіпертрофії міокарда залежно від поліморфного варіанта гена *GSTM1* не була достовірно відмінною. Зазначимо лише тенденцію до збільшення кількості хворих із концентричною гіпертрофією у першій групі, з ексцентричною гіпертрофією – у другій групі.

Висновки. Дослідження показали, що для хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена *глутатіон-S-трансферази M1* характерні різні структурно-функціональні зміни серця. Розподіл поліморфних варіантів гена *глутатіон-S-трансферази M1* достовірно не відрізняється у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та практично здорових осіб. Делеційний генотип гена *глутатіон-S-трансферази M1* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки асоціює з більшими діаметром лівого передсердя, кінцевими систолічним і діастолічним розмірами та об'ємами лівого шлуночка, масою міокарда лівого шлуночка, а у жінок – також і з індексом маси міокарда лівого шлуночка порівняно з відповідними показниками у хворих без делеції функціонального алеля гена.

Список літератури

1. Колеснікова ОВ. Взаємозв'язок вираженості неалкогольного стеатозу печінки з основними метаболічними показниками у пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком. *Буковинський медичний вісник*. 2012;16(1):36–41 (Kolesnikova OV. Relationship between the severity of non-alcoholic liver steatosis and major metabolic parameters in patients at high cardiovascular risk. *Bukovinian Medical Herald*. 2012;16(1):36-41).
2. Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах». К.: МОЗ; 2014. (Нормативний документ МОЗ України) (Ministry of Health of Ukraine Order No. 826 dated 06.11.2014 "On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care in chronic non-communicable hepatitis". Kyiv: Ministry of Health; 2014. (Ministry of Health of Ukraine normative document).
3. Наказ МОЗ України та АМН України № 641/84 від 31.12.2003 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні». К.: МОЗ; 2004 (Нормативний документ МОЗ України). (Order of the Ministry of Health of Ukraine and AMS of Ukraine N 641/84 of 31.12.2003 "On Improvement of Medical Genetic Assistance in Ukraine". Kyiv: Ministry of Health; 2004. (Ministry of Health of Ukraine normative document).
4. Опарин АА, Опарин АГ, Федченко ЮГ, Благовещенская АВ. Ультразвуковое исследование печени в норме и патологии. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2016;2:43–54 (Oparin AA, Oparin AG, Fedchenko YuG, Blagoveshenskaya AV. Ultrasound examination of the liver is normal and pathological. *Eastern European Journal of Internal and Family Medicine*. 2016;2:43-54). <https://doi.org/10.15407/internalmed2016.02.041>
5. Сіренко ЮМ. Ураження серця при артеріальній гіпертензії. *Український кардіологічний журнал*. 2007;1:50–52 (Sirenko YuM. Injury of the heart in hypertension. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2007;1:50-52).
6. Asmi MN, Walsh MJ. *A Practical Guide to Echocardiography*. London: Chapman and Hall Medical; 1995. 260 p.
7. Capoluongo E, Onder G, Concolino P, Russo A, Santonocito C, Bernabei R et al. GSTM1-null polymorphism as possible risk marker for hypertension: results from the aging and longevity study in the Sirente Geographic Area (ilSIRENTE study). *Clin Chim Acta*. 2009;399(1-2):92-06. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.09.017>
8. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancina G, Morganti A. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):343-349. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.104>
9. Eslami S, Sahebkar A. Glutathione-S-transferase M1 and T1 null genotypes are associated with hypertension risk: a systematic review and meta-analysis of 12 studies. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(6):432. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0432-1>
10. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550-1558. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90617-V](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90617-V)
11. Huang L, Li L, Hu E, Chen G, Meng X, Xiong C et al. Potential biomarkers and targets in reversibility of pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease: an explorative study. *Pulm Circ*. 2018;8(2):2045893218755987. <https://doi.org/10.1177/2045893218755987>
12. Hurjui DM, Niță O, Graur LI, Mihalache L, Popescu DS, Huțanășu IC et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2012;116(3):692-699.
13. Ikeda T. Drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity: prevention strategy developed after the troglitazone case. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;26(1):60-70. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-10-RV-090>
14. Lakhdar R, Denden S, Knani J, Leban N, Daimi H, Hassine M et al. Relationship between glutathione S-transferase P1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease in a Tunisian population. *Genet Mol Res*. 2010;9(2):897-907. <https://doi.org/10.4238/vol9-2gmr770>
15. Lee DH, Silventoinen K, Hu G, Jacobs DR Jr, Jousilahti P, Sundvall J, et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. *Eur Heart J*. 2006;27(18):2170-2176. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl086>
16. Lucena MI, Andrade RJ, Martínez C, Ulzurrún E, García-Martín E, Borraz Y et al. Glutathione-S-transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2008;48(2):588-596. <https://doi.org/10.1002/hep.22370>
17. Maciel SS, Pereira Ada C, Silva GJ, Rodrigues MV, Mill JG, Krieger JE. Association between glutathione S-transferase polymorphisms and triglycerides and HDL-cholesterol. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):204-208. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.011>
18. Marchesini G, Day ChP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratzliff V et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
19. Motamed N, Rabiee B, Poustchi H, Dehestani B, Hemasi GR, Khonsari MR et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41(1):31-38. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.07.005>
20. Prysyazhnyuk VP. Age-dependent peculiarities of echocardiographic parameters of the heart in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Bukovinian Medical Herald*. 2014;18(4):116-119.
21. Savolainen VT, Pjarinen J, Perola M, Penttilä A, Karhunen PJ. Glutathione-S-transferase GST M1 "null" genotype and the risk of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(8):1340-1345. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1996.tb01132.x>
22. Takeuchi Y, Ito H, Komatsu Y, Oshikiri K, Antoku S, Abe M et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease is an Independent Predictor for Macroangiopathy in Japanese Type 2 Diabetic Patients: A Cross-sectional Study. *Intern Med*. 2012;51(13):1667-1775. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7307>
23. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012;32(6):945-950. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02753.x>
24. Williams B, Mancina G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

25. Zhang ZX, Zhang Y. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) null genotype and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;15;7(10):3378-3384.

Стаття надійшла до редакції журналу 24.01.2020 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази M1

В. П. Присяжнюк, Т. О. Ілашук, Л. П. Сидорчук, П. В. Присяжнюк,
К. О. Бобкович, Н. В. Бачук-Понич

Вступ. Епідеміологічні дослідження підтверджують вищу частоту несприятливих серцево-судинних подій у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) порівняно з загальним населенням. У разі коморбідного поєднання хвороб печінки та серцево-судинної системи перебіг серцево-судинної патології може бути різним навіть у хворих із подібними змінами печінки, що вказує на те, що такі відмінності можуть бути генетично детермінованими.

Мета. З'ясувати особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена *глутатіон-S-трансферази M1*.

Матеріали й методи. У дослідження залучено 104 хворих на НАЖХП і 45 практично здорових осіб (контрольна група). До першої групи увійшли 52 хворих без делеції гена *GSTM1*, до другої – 52 хворих із делецією гена *GSTM1*. Усім обстеженим хворим і практично здоровим людям проведено об'єктивне обстеження, визначення антропометричних показників, загальний і біохімічний аналіз крові, ультрасонографічне дослідження органів черевної порожнини, еластографію печінки, ехокардіографічне дослідження, дослідження делеційного поліморфізму гена *GSTM1*.

Результати. Розподіл поліморфних варіантів делеційного поліморфізму *GSTM1* серед хворих на НАЖХП не відрізнявся від такого у практично здорових осіб. У хворих на НАЖХП із делеційним варіантом гена *GSTM1* відзначали більші діаметр лівого передсердя на 0,34 см (на 8,3 %, $p = 0,007$), кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка на 0,42 см (на 7,9 %, $p = 0,02$) і кінцевий систолічний розмір на 0,44 см (на 12,5 %, $p = 0,02$), кінцевий діастолічний об'єм на 23,2 % ($p = 0,03$), кінцевий систолічний об'єм на 34,5 % ($p = 0,04$), масу міокарда лівого шлуночка на 16,4 % ($p = 0,03$) порівняно з відповідними показниками у хворих без делеції гена *GSTM1*. Для жінок із *GSTM1(-)* властивий більший ІММЛШ на 24,6 % ($p = 0,02$), ніж для жінок із *GSTM1(+)*.

Висновки. Проведені дослідження показали, що для хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази M1 характерні різні структурно-функціональні зміни серця. Розподіл поліморфних варіантів гена *глутатіон-S-трансферази M1* достовірно не відрізняється у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки та практично здорових осіб. Делеційний генотип гена *глутатіон-S-трансферази M1* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки асоціює з більшими діаметром лівого передсердя, кінцевими систолічним і діастолічним розмірами та об'ємом лівого шлуночка, масою міокарда лівого шлуночка, а у жінок також індексом маси міокарда лівого шлуночка порівняно з відповідними показниками у хворих без делеції функціонального алеля гена.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, ген глутатіон-S-трансферази M1, ехокардіографія.

Structural and Functional Peculiarities of Cardiac Changes in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Different Polymorphic Variants of the Deletion Polymorphism of the Glutathione-S-Transferase M1 Gene

V. Prisyazhnyuk, T. Iashchuk, L. Sydoruk, P. Prisyazhnyuk,
K. Bobkovych, N. Bachuk-Ponich

Introduction. Epidemiological studies indicate a higher incidence of adverse cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as compared to the general population. In the case of a comorbid combination of liver and cardiovascular diseases, the natural course of cardiovascular pathology may be different even in patients with similar liver changes, indicating that this differences may be genetically determined.

The aim of the study. To find out structural and functional peculiarities of cardiac changes in non-alcoholic fatty liver patients disease with different polymorphic variants of the deletion polymorphism of the glutathione-S-transferase M1 gene.

Materials and methods. The study included 104 NAFLD patients and 45 healthy individuals (control group). First group included 52 patients without deletion of the *GSTM1* gene, second group consisted of 52 patients with deletion of the *GSTM1* gene. All patients and practically healthy people were performed with objective examination, determination of anthropometric parameters, general and biochemical blood tests, ultrasonographic examination of abdominal organs, elastography of the liver, echocardiographic investigation, investigation of the *GSTM1* gene deletion polymorphism.

Results. The distribution of polymorphic variants of the deletion polymorphism *GSTM1* among NAFLD patients did not differ from healthy individuals. In patients with deletion variant of the *GSTM1* gene, a larger diameter of the left atrium was noted by 0.34 cm (8.3 %, $p = 0.007$), end diastolic size of the left ventricle by 0.42 cm (7.9 %, $p = 0.02$) and end systolic size by 0.44 cm (12.5 %, $p = 0.02$), end diastolic volume by 23.2 % ($p = 0.03$), end systolic volume by 34.5 % ($p = 0.04$), left ventricular myocardial mass by 16.4 % ($p = 0.03$), as compared to the corresponding values in patients without deletion of the *GSTM1* gene. For female patients with *GSTM1* (-) a greater left ventricular myocardial mass index by 24.6 % ($p = 0.02$) was characteristic in comparison with female patients with *GSTM1* (+). Eccentric hypertrophy was detected in 24.0 % of patients of the first group and 44.0 % of patients of the second group, as a result of calculating the type of geometric configuration of the left ventricle myocardium. Concentric hypertrophy was diagnosed in 76.0 % and 52.0 % of patients, respectively, and concentric remodeling of left ventricle was detected in 4.0 % of patients in the second group. The likelihood of type of myocardial hypertrophy depending on the polymorphic variant of the *GSTM1* gene was not significantly different, we note only a tendency to increase the number of patients with concentric hypertrophy in the first group and those with eccentric hypertrophy in the second group.

Conclusions. Conducted studies have shown that non-alcoholic fatty liver disease patients with different polymorphic variants of the deletion polymorphism of the glutathione-S-transferase M1 gene are characterized by different structural and functional changes of the heart. The distribution of polymorphic variants of the *glutathione-S-transferase M1* gene is not significantly different in patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. Deletion genotype of the *glutathione-S-transferase M1* gene in non-alcoholic fatty liver disease patients is associated with the larger diameter of the left atrium, end systolic and diastolic sizes and volumes of the left ventricle, left ventricular myocardium mass, and, in female patients, also left ventricle myocardium mass index, as compared to the corresponding indicators in patients without deletion of the gene functional allele.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, glutathione-S-transferase M1 gene, echocardiography.

Відомості про авторів

1. Присяжнюк Василь Петрович; Буковинський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (58002, м.Чернівці, пл. Театральна, 2; +38 (0372) 55-37-54); доктор медичних наук, доцент; 58022, м.Чернівці, вул. Головна, 100; +38 (03722) 3-13-61, +38 (095) 430-99-51, prysaznyuk_v@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-8932-9512>
2. Ілашук Тетяна Олександрівна; Буковинський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (58002, м.Чернівці, пл. Театральна, 2; +38 (0372) 55-37-54); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 58022, м.Чернівці, вул. Головна, 100; +38 (03722) 3-13-61; +38 (050) 538-00-12, tetiana.ilashchuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9614-4548>
3. Сидорчук Лариса Петрівна; Буковинський державний медичний університет, кафедра сімейної медицини (58002, м.Чернівці, пл. Театральна, 2; +38 (0372) 55-37-54); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 58032, м. Чернівці, вул. Південно-Кільцева, 14; +38 (0372) 54-73-13, lsydorchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>
4. Присяжнюк Петро Васильович; Буковинський державний медичний університет, кафедра медичної і фармацевтичної хімії (58002, м.Чернівці, пл. Театральна, 2; +38 (0372) 55-37-54); кандидат хімічних наук, доцент; 58001, м.Чернівці, вул. Богомольця, 2; +38 (0372) 52-57-29, +38 (050) 660-46-59, prysiazhniuk.petro@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3426-4365>
5. Бобкович Катерина Олегівна; Буковинський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (58002, м.Чернівці, пл. Театральна, 2; +38 (0372) 55-37-54); кандидат медичних наук, доцент; 58022, м.Чернівці, вул. Головна, 100; +38 (03722) 3-13-61, +38 (050)-906-38-19, kateryna.bobkovych@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5783-2412>
6. Бачук-Понич Наталія Володимирівна; Буковинський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (58002, м.Чернівці, пл. Театральна, 2; +38 (0372) 55-37-54); кандидат медичних наук, доцент; 58022, м.Чернівці, вул. Головна, 100; +38 (03722) 3-13-61, +38 (066) 562-25-95, nataliya.ponich@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3875-5359>



**Антоніна Іде¹, Ашиш Чакранараян², Ольга Сіпіч³,
Пріяврат Соні², Стефан Іде⁴, Ян Варес⁵**

¹ Міжнародний фонд імплантологів, Мюнхен, Німеччина

² Стоматологічний центр Індійського військово-морського шпиталю Кальяні, Східне військово-морське командування, Вішакхапатнам, Андхра Прадеш, Індія

³ Міжнародний фонд імплантологів, відділ доказової медицини та досліджень, Мюнхен, Німеччина

⁴ Імплантологічний центр «Сімпладент», Мюнхен, Німеччина; Міжнародний фонд імплантологів, відділ доказової медицини та досліджень, Мюнхен, Німеччина

⁵ Кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Ефективність диференційованого лікування хворих із вертикальною диспропорцією середньої третини обличчя

Вступ. Вертикальна диспропорція середньої третини обличчя (вертикальний верхньощелепний надлишок), який також називають синдромом «довгого обличчя», – це зубощелепна деформація скелета, що характеризується доліхофациальним зовнішнім виглядом із клінічно неестетичним збільшенням нижньої передньої висоти обличчя та відповідним високим кутом нижньощелепної площини. Інші помітні особливості, властиві цьому синдрому, – незмикання губ, відкритий прикус, надмірна видимість зубів і ясен як під час усмішки («ясенна» усмішка), так і в спокої, схильність до наявності зубощелепних аномалій класу II за Е. Енгле, скупчення /розходження зубів, опуклий профіль з/без недостатності нижньої щелепи [16]. Позаяк деформація поширюється як на тверді, так і на м'які тканини і, як відомо, призводить до виникнення серйозних проблем, таких як періодичні ЛОР-інфекції, хропіння, обструктивне апное сну, а також до естетично скомпрометованого довгого обличчя з дуже «ясенною» усмішкою, лікування є складним і тривалим [2, 6, 17].

Зазвичай легкі варіанти деформації можуть бути певною мірою кориговані за допомогою ортодонтичного, протетичного та періодонтального камуфляжу, тоді як для лікування складних випадків, і передусім у молодих осіб, застосовується ортогнатична хірургія з відповідною ортодонтичною підготовкою і середньою тривалістю такого комплексного підходу в межах одного–півтора року [17]. Поява технології Стратегічної імплантації® відкрила нові можливості для лікування людей із вертикальною диспропорцією середньої третини обличчя незалежно від ступеня її тяжкості. Оскільки ця технологія передбачає тотальне видалення зубів верхньої щелепи, встановлення імплантатів у стійкі

до резорбції базальні шари кістки зі залученням кортикальних пластинок крилоподібного відростка основної кістки, верхньощелепної пазухи та дна носової порожнини [12], які віддалені від дентоальвеолярної ділянки, резекція значного обсягу кісткової і м'яких тканин для корекції вертикального надлишку верхньощелепної кістки стала реальною альтернативою лікування. Що більше, відмінна фіксація імплантатів у кортикальних відділах верхньої щелепи дає змогу реалізувати протокол їх негайного навантаження, тобто поставити протезну конструкцію на імплантати в межах трьох днів після операції, а відтак – відновити функціональний і естетичний статус щелепно-лицевої ділянки у найстисліші терміни.

Очевидно, що потреба у обов'язковому видаленні усіх зубів верхньої щелепи виключає можливість застосовувати технологію Стратегічної імплантації® у осіб молодого віку зі здоровим станом зубів і пародонту. Натомість доцільність цього варіанта лікування зростає у людей старшого віку зі скомпрометованим станом зубів (їх часткова втрата, наявність множинних каріозних чи некаріозних уражень тощо) та пародонту.

Мета дослідження. Продемонструвати на прикладі двох клінічних випадків ефективність диференційованого (залежно від віку та стоматологічного статусу) лікування вертикальної диспропорції середньої третини обличчя методами ортогнатичної хірургії та з використанням технології Стратегічної імплантації®.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження складалося з опису двох випадків комплексної реабілітації хворих із вертикальною диспропорцією середньої третини обличчя (в одному випадку за допомогою ортогнатичної хірургії (пацієнтка С., 16 років), в іншому

– технології Стратегічної імплантації® (пацієнт Г., 47 років), алгоритм діагностично-лікувальної програми у яких обирали диференційовано з урахуванням віку, стану зубів і пародонту. Критеріями оцінювання після проведення обох методик операційних втручань були візуальні ознаки результатів корекції диспропорції середньої третини обличчя і нижньощелепної недостатності, зокрема, видимість зубів і ясен у спокої та під час усмішки, хронометраж загального періоду реабілітації хворих і часу, проведеного безпосередньо у стоматологічному кріслі, тривалість больових відчуттів.

Результати дослідження та їх обговорення. *Опис клінічного випадку № 1. Ортогнатична хірургія.* Хвора С., 16 років, у супроводі батьків звернулася в амбулаторію стоматологічного центру Індійського військово-морського шпиталю Кальяні (Східне військово-морське командування, Вішакхапатнам, Андхра Прадеш, Індія) зі скаргами на неможливість вільно закривати рот, а також надмірну видимість зубів і ясен під час усмішки. Її обстежували клінічно. Згодом зроблено бічну цефалограму та ортопантомограму, проведено ретельний аналіз діагностичних гіпсових моделей щелеп. На підставі клінічного та рентгенологічного обстежень констатовано наявність опуклого профілю обличчя, незмикання губ, надлишкову видимість зубів і ясен у спокої та усмішці, легке скупчення зубів у нижній дузі, легку протрузію верхніх передніх зубів, зубощелепну аномалію класу II за Е. Енглем, скелетний відкритий прикус із вертикальним верхньощелепним надлишком, дистальним положенням нижньої щелепи зі загальним збільшенням нижньої передньої висоти обличчя. Взявши до уваги молодий вік, результати оцінки стану зубів і пародонту, ми запропонували план надання допомоги зі застосуванням методу ортогнатичної хірургії, який після отримання письмової згоди батьків хворої на проведення комплексу діагностично-лікувальних заходів був реалізований згодом і складався з трьох ключових етапів:

1. Передопераційний ортодонтичний етап: вирівнювання зубів за допомогою лігатурних брекетів 022 за методикою R. P. McLaughlin, J. C. Bennett, H. Trevisi тривалістю приблизно 1 рік. Після того як лігатурний дріт замінено на 0,017×0,025 SS для обох дуг (рис. 1), за допомогою лицевої дуги проведено необхідні заміри та виготовлено хірургічний шаблон, який застосовуватиметься інтраопераційно для правильного позиціонування щелепних кісток.

Характерно, що після кожного ортодонтичного сеансу пацієнтка упродовж приблизно 3 днів скаржилася на біль, що загалом сягнуло 30 днів за весь період ортодонтичного лікування, а час, проведений у кріслі, складав до 6 год, включаючи зняття брекетів і розміщення ретейнера.

2. Хірургічний етап: остеотомія верхньої щелепи за Р. Ле Фор 1 із видаленням проміжного кісткового фрагмента висотою ≈6 мм та геніопластика нижньої щелепи з метою усунення дефіциту кісткової тканини в ділянці підборіддя. Після відповідного анестезіологічного забезпечення (загальний наркоз), яке вимагало участі анестезіолога й анестезистки, бригада високо-

кваліфікованих хірургів і медсестер провела операційне втручання загальною тривалістю 3,5 год. Фіксацію кісткових фрагментів верхньої щелепи здійснювали з використанням титанових мініпластин системи 2,0 і монокортикальних гвинтів довжиною 6 мм (рис. 2, 3).



Рис. 1. Пацієнтка С., 16 років, із «ясенною» усмішкою та «довгим обличчям» у кінці фази ортодонтичного лікування. Обидві щелепні дуги вирівняно.



Рис. 2. Інтраопераційне фото пацієнтки С., 16 років. Після горизонтальної остеотомії верхньої щелепи була висічена смужка кістки висотою ≈6 мм. Верхня щелепа зафіксована заданому за допомогою попередньо зробленого оклюзійного шаблону положенні та зафіксована до суміжних кісткових контрфорсів завдяки остеосинтезу.

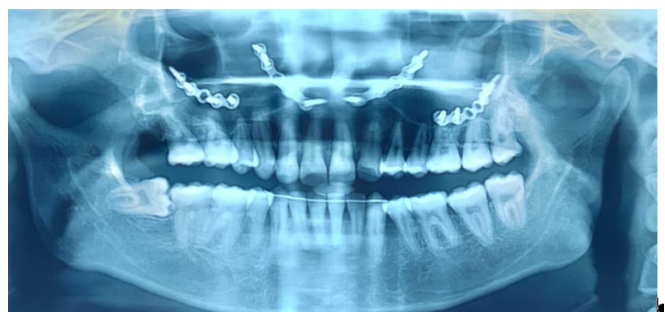


Рис. 3. Ортопантомограма пацієнтки С., 16 років, після завершення хірургічного етапу лікування.

Хірургічний етап тривав 5 днів, включаючи шпиталізацію і виписування з лікарні. У найближчі дні після операції пацієнтка скаржилася на біль у верхній і нижній щелепах, неможливість вживати їжу, проводити гігієнічні процедури ротової порожнини. У післяопераційному періоді призначали знеболювальні, протинабрякові, протизапальні й антибактеріальні лікарські засоби.

3. Післяопераційний ортодонтичний етап: пацієнтка знову лікувалась ортодонтично. Як і до втручання, відбувалось остаточне формування оклюзії, що завершилось приблизно через 3 місяці після операції (рис. 4), упродовж яких пацієнтку регулярно оглядав лікар-ортодонт з метою проведення коригувальних процедур.



Рис. 4. Пацієнтка С., 16 років, через 3 місяці після операційного втручання. Брекет-систему знято, дівчина носить знімний ретейнер.

Опис клінічного випадку № 2. Стратегічна імплантација®

Хворий Г., 47 років, курець, звернувся у приватний імплантологічний центр «Сімпладент» (Мюнхен, Німеччина) зі скаргами на біль і рухомість зубів верхньої і нижньої щелеп, неприємний запах з рота, естетичний недолік у вигляді надмірної видимості зубів і ясен верхньої щелепи в спокої та під час усмішки. На підставі клінічно-рентгенологічного обстеження констатовано рухомість і протрузію фронтальних зубів верхньої щелепи, генералізоване ураження пародонту обох щелеп, вертикальну диспропорцію середньої третини обличчя (рис. 5, 6).



Рис. 5. Передопераційне фото хворого Г., 47 років. Ситуація до лікування: генералізоване ураження пародонту верхньої і нижньої щелеп. «Ясенна» усмішка.

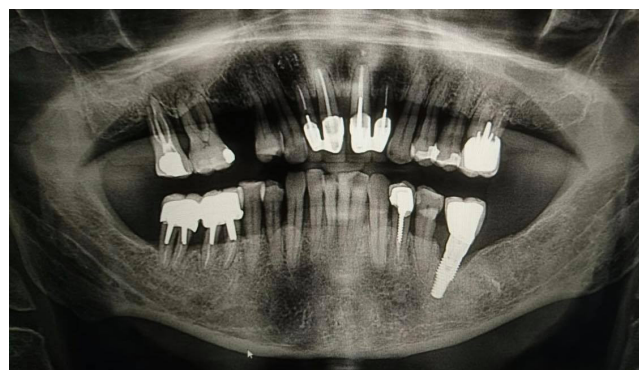


Рис. 6. Ортопантомограма хворого Г., 47 років, на момент звертання. Генералізований пародонтит верхньої і нижньої щелеп. Періімплантит.

Беручи до уваги наведені вище результати суб'єктивного та об'єктивного обстеження, а також бажання хворого отримати нові протезні конструкції з опорою на імпланти, йому запропоновано варіант протетичної реабілітації за технологією Стратегічної імплантації® з негайним навантаженням імплантів з метою найшвидшого відновлення функціонального та естетичного статусу щелепно-лицевої ділянки.

Отримавши письмову інформовану згоду хворого на операційне втручання під місцевою анестезією, провели множинне видалення зубів верхньої та нижньої щелеп, кістковий кюретаж, редукцію висоти альвеолярного відростка верхньої щелепи $\approx 0,9$ см і нижньої щелепи $\approx 0,5$ см і поставили бікортикальні одноетапні імпланти TPG® Uno та BCS® (Ihde Dental AG, Швейцарія) за технологією Стратегічної імплантації®. Відразу після операції отримано відбитки щелеп і зафіксовано прикус у потрібній висоті. Наступного дня після операції виконано приміркову каркасів мостоподібних протезів, а на третій день, після оцінки стану загоєння післяопераційних ран, – фіксацію тимчасових металопластмасових мостоподібних протезів у ротовій порожнині за допомогою цементу Fuji® Plus (GC, Японія) (рис. 7–9), що дало змогу в найстисліші терміни відновити функціональний і естетичний статус щелепно-лицевої ділянки (рис. 10).



Рис. 7. Внутрішньоротове фото пацієнта Г., 47 років, на третій день після операції. Добре загоєння ран м'яких тканин.



Рис. 8. Внутрішньоротове фото пацієнта Г., 47 років, на третій день після операції з фіксованими металопластмасовими мостоподібними протезами. Дистальні технічні абатменти залишаються без обличкування пластмасою для полегшення гігієнічного догляду за ними.

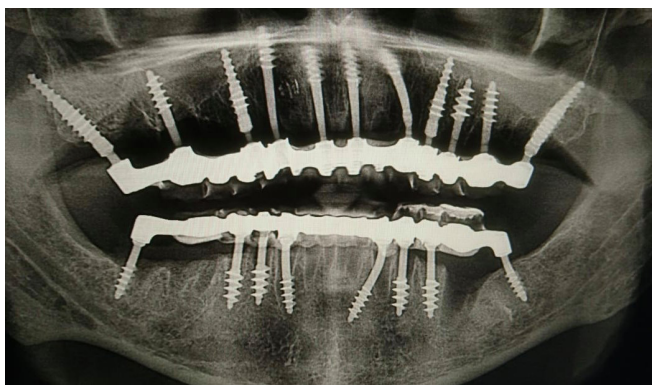


Рис. 9. Контрольна ортопантомограма пацієнта Г., 47 років, на третій день після імплантації. Встановлення імплантатів у «стратегічних» ділянках верхньої щелепи – крилоподібному відростку, кортикальній пластинці верхньощелепної пазухи та дна носової порожнини.



Рис. 10. Зовнішньоротове фото пацієнта Г., 47 років, після фіксації мостоподібних протезів. Відсутність «ясенної» усмішки. Повне відновлення функціонального й естетичного статусу щелепно-лицевої ділянки.

Надмірна видимість зубів і ясен верхньої щелепи в спокої та під час усмішки, яка у багатьох випадках є компонентом синдрому «довгого обличчя», – клінічна проблема, що трапляється доволі часто. Вибір тактики лікування залежить від низки чинників, серед яких принципове значення мають вираженість деформації, стан зубів і пародонту, вік та фінансові можливості людини, часові межі, спроможність перенести загальну анестезію і/або шпиталізацію, наявність кваліфікованих фахівців тощо.

Для усунення проблеми сьогодні застосовують чотири лікувальні опції, різні за складністю, тривалістю і підставами для застосування: техніка висічення смужки слизової оболонки (Mucosal Strip Technique) [7, 8]; зменшення видимості зубів за допомогою фіксованих часткових протезів [5] або їх ортодонтичної інтрузії [15]; ортогнатична хірургія [3, 4]; Стратегічна імплантація® [9, 10].

Метод висічення смужки слизової оболонки є, ймовірно, найпростішим і передбачає видалення клаптя прикріпленої слизової оболонки та нижню репозицію верхньої губи з метою меншої візуалізації ясен і зубів, але загрожує виникненням зменшеної глибини присінка та зниженою рухомістю верхньої губи після операції. Протетична корекція надлишкової видимості зубів дає змогу зменшити видимість власне зубів, вкриваючи їх короткими штучними коронками, але не впливаючи на вигляд ясен. Відтак вказані методики неспроможні вплинути на скелетний компонент синдрому, а тому можуть бути застосовані обмеженій групі хворих.

Більш універсальними методами, що дозволяють радикально розв'язати питання вертикального верхньощелепного надлишку (вертикальної диспропорції середньої третини обличчя), є техніка ортогнатичної хірургії, представлена в першому описі клінічного випадку, й тотальна реабілітація ротової порожнини за технологією Стратегічної імплантації®, представлена у другому описі.

Перша методика, яка полягає у горизонтальній остеотомії верхньої щелепи, що її проводять під загальним знеболенням, та переміщенні, керуючись оклюзією і заздалегідь виготовленими на підставі комп'ютерного моделювання навігаційними шаблонами, верхньої щелепи у визначене положення, незважаючи на потенційні ризики пошкодження важливих анатомічних структур, добре зарекомендувала себе впродовж декад, є ефективною і передбачуваною процедурою [1]. Однак проведенню хірургічного втручання зазвичай передують тривала фаза ортодонтичного лікування, яке триває приблизно 1 рік, а за умов лікування хворого дорослого віку, коли кортикальні пластинки обох щелеп обмежують можливу рухомість зубів, терміни ортодонтичної корекції можуть бути ще довгими. Що більше, у багатьох випадках вертикальна диспропорція середньої третини обличчя поєднується з високим кутом площини нижньої щелепи, недостатністю тіла нижньої щелепи і опуклим профілем, що вимагає для корекції деформацій у всіх трьох площинах проведення відповідних операційних втручань і на нижній щелепі.

Для корекції нижньощелепної недостатності застосовуються два методи – переміщення нижньої щелепи допереду за допомогою білатеральної сагітальної ковзної остеотомії у ділянці гілок та геніопластику. Вибір між цими варіантами залежить від ступеня нижньощелепної недостатності, кута нижньощелепної площини, нижньої передньої висоти обличчя і можливості нижньощелепної авторотації після репозиції верхньої щелепи. У разі високого кута нижньощелепної площини зі загостреною нижньою передньою висотою обличчя білатеральна сагітальна ковзна остеотомія нижньої щелепи буде не найкращим варіантом, оскільки може збільшити нижню передню висоту обличчя. Крім цього, повідомлялося, що за наявності високого кута нижньощелепної площини переміщення щелепи допереду шляхом остеотомії може спричинити нестабільні результати внаслідок дефіциту кісткової тканини в місці втручання і несприятливого напрямку м'язової тяги [18]. Саме тому в нашому першому випадку для усунення недостатності нижньої щелепи обрано геніопластику, яка була корисною для зменшення нижньої передньої висоти обличчя, корекції опуклого профілю та зменшення глибокої ментолабіальної борозни до прийнятного клінічного вигляду.

Загалом ортогнатична хірургія за вертикальної диспропорції середньої третини обличчя не впливає негативно на зубні ряди обох щелеп. Її доцільно застосовувати у випадках із непошкодженими зубами, добрим станом пародонту, адекватною оклюзією та неперервними дугами у хворих молодого віку, а також у людей старшого віку, які орієнтовані на «збереження зубів» будь-якою ціною.

Аналіз динаміки зовнішньо- і внутрішньоротових змін у пацієнтки С., 14 років (клінічний випадок № 1), яка зазнала комплексного ортодонтичного та ортогнатичного лікування (рис. 1–4), показав помітне поліпшення як зовнішнього вигляду обличчя, яке змінилося на мезофаціальне з урівноваженими третинами у вертикальній площині та профілі, так і прикусу, який

набув ознак нормогнатичного, хоча положення середньої лінії верхньої щелепи вимагає подальшої ортодонтичної корекції (рис. 4). У результаті ортогнатичної операції «ясенна» усмішка і надлишкова видимість зубів як у спокої, так і в усмішці були усунені до набуття естетично прийнятного вигляду. Загальний термін реабілітації становив майже 15 місяців! Загальний час, проведений у стоматологічному кріслі / на операційному столі, становив близько 11 год, що включало час, проведений у кріслі ортодонта (15–30 хв щомісяця на першому і третьому етапах лікування), і тривалість ортогнатичного втручання приблизно 3,5 год. Слід зазначити, що майже після кожного з-понад 10 ортодонтичних сеансів, а особливо після проведення ортогнатичної операції, пацієнтка скаржилась на виражені больові відчуття, які вимагали вживання знеболювальних засобів загальної тривалістю 33 дні. Пацієнтка вказувала також на ускладнену гігієну ротової порожнини за умов тривалого використання брекет-системи, обмеження в харчовому раціоні (уникати твердої їжі тощо), тривалий період адаптації до нового прикусу.

Натомість клінічна ефективність Стратегічної імплантації® суттєво розширила спектр підстав для видалення зубів із несприятливим прогнозом, зменшивши тягар часу й витрат пацієнтів [10–12]. Для техніки Стратегічної імплантації® кількість наявної кістки не має принципового значення, оскільки для фіксації імплантатів застосовуються «стратегічні», тобто стійкі до резорбції, кортикальні пластинки дна носової порожнини, верхньощелепної пазухи, крилоподібних відростків тощо. Дослідження показали, що це не завдає шкоди здоров'ю дихальних шляхів, зокрема верхньощелепної пазухи [13].

Тому, якщо стан зубів і пародонту у хворого порушені, а є потреба розв'язати проблему надмірної видимості ясен і зубів, то Стратегічна імплантація® має перевагу над усіма зазначеними вище процедурами. Методика передбачає проведення повної реабілітації ротової порожнини після видалення зубів та надлишкової кісткової тканини коміркового відростка верхньої щелепи. Відмінність від методу ортогнатичної хірургії полягає в тому, що під час проведення Стратегічної імплантації® резектується альвеолярна частина верхньої щелепи, тоді як у разі проведення ортогнатичної хірургії – антральна, носова, крилоподібна. Безпрецедентна універсальність бікортикальних імплантатів формує основу цього лікування, бо дає можливість розміщувати стійкі імплантати після видалення великих сегментів альвеолярної кістки та реконструювати зубний ряд зі збереженням прийнятного рівня видимості зубів упродовж 72 год без будь-якого допоміжного втручання (синусліфтинг, аугментація кісткової і м'яких тканин тощо). Оскільки положення імплантата не мусить відповідати положенню зуба, навіть випадки з вираженими атрофіями та деформаціями, а також випадки з кістковими дефектами можна лікувати легко та з високою прогнозованістю [14].

У випадку лікування хворого Г., 47 років, за технологією Стратегічної імплантації® (клінічний випадок № 2) (рис. 5–10) уже на третій день після множинного видалення зубів та імплантації на верхній і нижній щелепах

встановлено й закріплено постійним цементом метало-пластмасові мостоподібні протези. Оклюзія та жування були налагоджені відразу, тобто проблеми з харчуванням спостерігалися лише впродовж двох післяопераційних днів, необхідних для загоєння ран м'яких тканин і виготовлення ортопедичних конструкцій. Про виражений біль, який вимагав уживання знеболювальних лікарських засобів, пацієнт повідомляв лише в день операції та наступного дня. На четвертий та п'ятий післяопераційний день здійснено повторну корекцію жувальних поверхонь. Завдяки редукції приблизно 0,9 см висоти коміркового відростка верхньої щелепи, усунуто проблему «сенної» усмішки та досягнуто вкорочення середньої третини обличчя, що позитивно вплинуло на естетичний вигляд обличчя (рис. 10). Рентгенологічно констатовано правильне розміщення імплантатів у «стратегічних» ділянках верхньої щелепи – крилоподібному відростку, кортикальній пластинці верхньощелепної пазухи та дна носової порожнини (рис. 9).

Загальний період реабілітації пацієнта склав 5 днів! Загальний час перебування пацієнта у стоматологічному кріслі склав 4 години: 1,5 години на видалення зубів, редукцію коміркових відростків і встановлення імплантатів на обох щелепах, 0,75 години на визначення висоти прикусу, оклюзійного співвідношення та пришліфування голівок абатментів, 0,25 години на примірку металевих каркасів, а також 1,5 години для цементування і корекції оклюзійних поверхонь. На майбутнє пацієнтові рекомендовано контрольні огляди через 1, 3, 6, 12 місяців після імплантації.

Таким чином, як у першому, так і в другому клінічному випадку досягнуто доброго функціонального та естетичного результату.

Проте, аналізуючи загальні терміни реабілітації пацієнтів із використанням ортогнатичної хірургії і Стратегічної імплантації для усунення проблеми вертикальної диспропорції середньої третини обличчя (15 місяців проти 5 днів), час, проведений у стоматологічному кріслі (11 годин проти 4 годин) і тривалість больових відчуттів (33 дні проти 2 днів), технологію Стратегічної імплантації® вважаємо більш прийнятною для дорослих, особливо у випадках множинної втрати зубів, скомпрометованого пародонту.

Висновки. І ортогнатична хірургія, і технологія Стратегічної імплантації® є універсальним втручанням, рекомендованим для корекції вертикального верхньощелепного надлишку, але запорукою успіху їх застосування є диференційований підхід з урахуванням насамперед віку та стоматологічного статусу. Так, у осіб молодого віку зі здоровим станом зубів і пародонту перевагу слід надавати методу ортогнатичної хірургії, незважаючи на тривале лікування загалом та інвазивність операційного втручання *per se*. Натомість для хворих дорослого віку зі скомпрометованим стоматологічним статусом екстракційне лікування у поєднанні з раннім переходом на технологію Стратегічної імплантації® є хірургічним втручанням значно меншого обсягу та мінімізованої інвазивності, з коротшим часом виконання операції і часом, необхідним для завершення лікування, а також із чудовими функціональними та естетичними результатами.

Список літератури

1. Варес ЯЕ, Готь ІМ, Філіпський АВ, Філіпська ТА. Застосування програмного забезпечення DDS® Pro для планування двобічної сагітальної остеотомії нижньої щелепи. Опис клінічного випадку. *Acta Medica Leopoliencia*. 2017;23(4):40–45 (Vares YaE, Got' IM, Filipski AV, Filipaska TA. Application of the DDS PRO software for planning of bilateral sagittal split osteotomy of the mandible: clinical case description. *Acta Medica Leopoliencia*. 2017;23(4):40-45) (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/aml2017.04.040>
2. Nehra K, Sharma M, Sharma V, Sinha R. Междисциплинарный подход в управлении синдромом длинного лица и двусторонней микротией. Современная ортодонтия. 2015;39(1):26-29 (Nehra K, Sharma M, Sharma V, Sinha R. An Interdisciplinary Approach to the Management of Long-Face Syndrome and Bilateral Microtia. *Modern Orthodontics*. 2015;39(1):26-29) (Russian).
3. Angelillo JC, Dolan EA. The surgical correction of vertical maxillary excess (long face syndrome). *Ann Plast Surg*. 1982;8(1):64-70. <https://doi.org/10.1097/0000637-198201000-00010>
4. Fish LC, Woolford LM, Epker BN. Surgical-orthodontic correction of vertical maxillary excess. *Am J Orthodontics*. 1978;73(3):241-257. [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(78\)90132-X](https://doi.org/10.1016/0002-9416(78)90132-X)
5. Gupta R, Dahane T, Godbole SR, Shukla A. Esthetic correction: a case report. *Intern J Contemp Med Res*. 2017;4(4):809-811.
6. Henderson D. The vertical dimension in Orthognathic Surgery. *Br J Oral Surg*. 1981;19:237. [https://doi.org/10.1016/0007-117X\(81\)90046-9](https://doi.org/10.1016/0007-117X(81)90046-9)
7. Humayun N, Kolhatkar S, Souiyas J, Monish. Mucosal Coronally Positioned Flap for the Management of Excessive Gingival Display in the Presence of Hypermobility of the Upper Lip and Vertical Maxillary Excess: A Case Report. *J Periodontol*. 2010;81:1858-1863. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100292>
8. Jananni M, Sivaramakrishnan M, Libby TJ. Surgical correction of excessive gingival display in class I vertical maxillary excess: Mucosal strip technique. *J Nat Sci Biol Med*. 2014;5(2):494-498. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.136290>
9. Ihde S. Indications and treatment modalities with corticobasal jaw implants. *Ann Maxillofac Surg*. 2019;9:379-386. https://doi.org/10.4103/ams.ams_142_19
10. Ihde S, Sipic O. Dental implant treatment and immediate functional loading (1). Case report and considerations: Extended treatment options using the strategic implant® and indications and objectives for comprehensive dental implant treatment. *Ann Maxillofac Surg* 2019;9:465-469. https://doi.org/10.4103/ams.ams_146_19
11. Ihde S, Sipic O. Functional and esthetic indication for dental implant treatment and immediate loading (2) Case report and considerations: Typical attitudes of dentists (and their unions) toward tooth extractions and the prevention of early, effective, and helpful dental implant treatment in the European union. *Ann Maxillofac Surg*. 2019;9:470-474. https://doi.org/10.4103/ams.ams_152_19
12. Ihde S, Ihde A, Lysenko V, Konstantinovic V, Palka L. New Systematic Terminology of cortical Bone areals for osseo-fixed Implants in Strategic Oral Implantology. *J J Anatomy*. 2016;1(2):007.

13. Lazarov A. Trans-and intra-sinus BCS implants: clinical alternative in advanced maxillary bone atrophy. Statistical analysis of maxillary sinus complications. Stomatological World. 2018. P. 8.
14. Osman M, Abdelnasir GA, Awadalkreem A Novel Approach for Rehabilitation of a Subtotal Maxillectomy Patient with Immediately Loaded Basal Implant-Supported Prosthesis: 4 Years Follow-Up. Hindawi Case Reports in Dentistry. 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/9650164>
15. Paik CH, Park HS, Ahn HW. Treatment of vertical maxillary excess without open bite in a skeletal Class II hyperdivergent patient. Angle Orthod. 2017;87:625-633. <https://doi.org/10.2319/101816-753.1>
16. Schendel SA, Eisenfeld J, Bell WH, Epker BN, Mishelevich DJ. The long face syndrome: Vertical maxillary excess. Am J Orthodontics. 1976;70(4):398-408. [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(76\)90112-3](https://doi.org/10.1016/0002-9416(76)90112-3)
17. Sthapak U, Kataria S, Chandrashekar K, Mishra R, Tripathi VD. Management of excessive gingival display: Lip repositioning technique. J Intern Clin Den Res Org. 2015;7(2):151-154. <https://doi.org/10.4103/2231-0754.164397>
18. Tabrizi R, Nili M, Aliabadi E, Pourdanesh F. Skeletal stability following mandibular advancement: is it influenced by the magnitude of advancement or changes of the mandibular plane angle? J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2017;43(3):152-159. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2017.43.3.152>

Стаття надійшла до редакції журналу 05.02.2020 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Ефективність диференційованого лікування хворих із вертикальною диспропорцією середньої третини обличчя

А. Іде, А. Чакранараян, О. Сіпіч, П. Соні, С. Іде, Я. Варес

Вступ. Вертикальну диспропорцію середньої третини обличчя традиційно усувають хірургічним методом, здійснюючи горизонтальну остеотомію верхньої щелепи за Р. Ле Фор 1 із видаленням проміжного фрагмента певної висоти. Це лікування досі застосовувалося для людей будь-якого віку. Відтоді як технологія Стратегічної імплантації® стала доступною, хворі дорослого й літнього віку зі скомпрометованим стоматологічним статусом отримали швидшу та безпечнішу альтернативу ортогнатичним втручанням.

Мета. Продемонструвати на прикладі двох клінічних випадків ефективність диференційованого (залежно від віку й стоматологічного статусу) лікування вертикальної диспропорції середньої третини обличчя методами ортогнатичної хірургії та з використанням технології Стратегічної імплантації®.

Матеріали й методи. Дослідження складалося з опису двох випадків комплексної реабілітації пацієнтів із вертикальною диспропорцією середньої третини обличчя (в одному випадку за допомогою ортогнатичної хірургії (пацієнтка С., 16 років), у другому – технології Стратегічної імплантації® (пацієнт Г., 47 років)). Алгоритм діагностично-лікувальної програми обирали диференційовано з урахуванням віку, стану зубів та пародонту. Критеріями оцінювання, що їх брали до уваги після проведення обох методик операційних втручань, були візуальні ознаки результатів корекції диспропорції середньої третини обличчя і нижньощелепної недостатності, зокрема, видимість зубів і ясен у спокої та під час усмішки, хронометраж загального періоду реабілітації хворих і часу, проведеного у стоматологічному кріслі, тривалість больових відчуттів.

Результати. Динаміка зовнішньо- і внутрішньоротових змін у хворій С., 16 років, якій проведено комплексне ортодонтичне та ортогнатичне лікування, вказує на поліпшення як зовнішнього вигляду обличчя, яке змінилося на мезофациальне з урівноваженими третинами у вертикальній площині та профілі, так і прикусу, який набув ознак нормогнатичного. У результаті ортогнатичної операції «ясенна» усмішка і надлишкова видимість зубів як у спокої, так і під час усмішки були усунені до набуття естетично прийнятного вигляду. Загальний термін реабілітації становив приблизно 15 місяців! Загальний час, проведений безпосередньо у стоматологічному кріслі / на операційному столі становив приблизно 11 год. Тривалість уживання знеболювальних препаратів після ортодонтичних сеансів і проведення ортогнатичної операції склала сукупно 33 дні.

У випадку лікування хворого Г., 47 років, за технологією Стратегічної імплантації® нормалізація функціонального та естетичного статусу щелепно-лицевої ділянки відбулась у набагато стисліші терміни. Вже на 3-й день після множинного видалення зубів та імплантації на верхній і нижній щелепах встановлено й закріплено постійним цементом металопластмасові мостоподібні протези, на 4-й і 5-й післяопераційний день здійснено корекцію жувальних поверхонь. Завдяки редукції $\approx 0,9$ см висоти коміркового відростка верхньої щелепи усунуто проблему «ясенної» усмішки й досягнуто вкорочення середньої третини обличчя, що позитивно відбилося на естетичному вигляді обличчя. Рентгенологічно констатовано правильне розміщення імплантатів у «стратегічних» ділянках верхньої щелепи – крилоподібному відростку, кортикальній пластинці верхньощелепної пазухи та носової порожнини. Загальний період реабілітації склав 5 днів! Загальний час перебування пацієнта у стоматологічному кріслі склав 4 год, тривалість уживання знеболювальних препаратів – 2 дні.

Висновки. І ортогнатична хірургія, і технологія Стратегічної імплантації® є універсальним втручанням, рекомендованим для корекції вертикального верхньощелепного надлишку, але запорукою успіху їх застосування є диференційований підхід з урахуванням, насамперед віку і стоматологічного статусу хворих. У осіб

молодого віку зі здоровим станом зубів та пародонту перевагу слід надавати методу ортогнатичної хірургії, незважаючи на тривале лікування загалом та інвазивність операційного втручання *per se*. Натомість у хворих старших вікових групи зі скомпрометованим стоматологічним статусом екстракційне лікування в поєднанні з раннім переходом на технологію Стратегічної імплантації® є хірургічним втручанням значно меншого обсягу та мінімізованою інвазивністю, з коротшим часом виконання операції та часом, необхідним для завершення лікування, а також із чудовими функціональними та естетичними результатами.

Ключові слова: вертикальна диспропорція середньої третини обличчя, синдром «довгого обличчя», ортогнатична хірургія, Стратегічна імплантація®, негайне функціональне навантаження.

Treatment of Patients with Vertical Maxillary Excess: Orthognathic Surgery vs Strategic Implant® (Clinical Cases Report)

A. Ihde, A. Chakranarayan, O. Sipic, P. Soni, S. Ihde, Y. Vares

Introduction. Vertical maxillary excess is traditionally treated using Le Fort 1 horizontal osteotomy with the removal of an intermediate maxilla fragment of a particular height. This treatment was so far applied to patients at all ages. Since the technology of the Strategic Implant® had become available, patient in advanced age with compromised dental status have a faster and safer alternative to the orthognathic approach.

The aim of the study. To demonstrate the effectiveness of differential (depending on patient's age and dental status) treatment of vertical maxillary excess by means of orthognathic surgery and Strategic implantation® on the example of two clinical cases.

Materials and methods. Two clinical cases of vertical maxillary excess are shown, one of which was treated with orthognathic surgery, and the other – with Strategic Implant® technology. The evaluation criteria taken into account were visual results of treatment of vertical maxillary excess and mandibular deficiency, tooth and gum show at rest and smile, time spent on rehabilitation of the treated patients, total chair time, duration of pain etc.

Results. The dynamics of intra- and extraoral change in patient S., 16 years old, who underwent complex orthodontic and orthognathic treatment, show improvement of both the face appearance, which has changed to mesofacial with balanced thirds in the vertical plane and profile, and the occlusion, which has acquired signs of normognathic. As a result of the orthognathic surgery, a "gummy" smile and excessive visibility of the teeth, both at rest and smile, were eliminated to become aesthetically acceptable. The total rehabilitation period of the patient was approximately 15 months. The total time spent in the orthodontic chair / operating room was approximately 11 hours. The duration of taking painkillers after orthodontic sessions and orthognathic surgery was a total of 33 days.

In the case of patient G., 47 years old, treated by using the Strategic Implant® technology, the normalization of the functional and aesthetic status of the maxillofacial area took place in a much shorter time. Already on the 3rd day after multiple tooth extraction and implantation on the upper and lower jaws, the permanent cement metal-plastic bridges were installed and fixed, and on the 4th and 5th postoperative day, correction of chewing surfaces was made. A reduction of ≈0.9 cm in height of the alveolar process of the upper jaw eliminated the problem of a "gummy" smile and achieved a shortening of the middle third of the face, which had a positive effect on the aesthetic appearance of the face. Radiographically, the correct placement of the implants in the "strategic" areas of the upper jaw - the pterygoid process, the cortical plate of the maxillary sinus and the bottom of the nasal cavity - was ascertained. The total rehabilitation period of the patient, in this case, was 5 days. The total chair time was 4 hours. The duration of painkillers intake was 2 days in total.

Conclusions. Both orthognathic surgery and Strategic Implant® technology are universal surgical interventions recommended for the correction of vertical maxillary excess, but the key to their successful employment is differential approach based, primarily, on patient's age and dental status. Thus, in young patients with healthy teeth and periodontium orthognathic surgery is advantageous despite the long-term treatment period and surgical invasiveness *per se*. Instead, the extent of surgical intervention, the time it takes to complete treatment, the invasiveness, and the potential risks are much lower for Strategic Implant® technology with excellent functional and aesthetic results, justifying extraction therapy combined with the early transition to Strategic Implant® technology in adult patients with vertical maxillary excess and compromised periodontium.

Keywords: vertical maxillary excess, long face syndrome, orthognathic surgery, strategic implant®, immediate functional loading.

Information about the authors

1. Ihde Antonina, prosthetic implantologist, International Implant Foundation, Head of Dental Implant Faculty 2019-2021, Munich, Germany. Email: antonina.ihde@gmail.com
2. Chakranarayan Ashish, classified specialist (Oral & Maxillofacial Surgery), Dental Centre, INHS Kalyani, Eastern Naval Command, Visakhapatnam, AP, India. Email: ashish.chakranarayan@gmail.com
3. Sipic Olga, prosthetic implantologist, International Implant Foundation, Department of Evidence and Research, Munich, Germany. Email: oljasipic@gmail.com
4. Soni Priyavrat, classified specialist (Orthodontics & Dentofacial Orthopaedics), Dental Centre, INHS Kalyani, Eastern Naval Command, Visakhapatnam, AP, India. Email: priyavratsoni@gmail.com
5. Ihde Stefan, implantologist, International Implant Foundation, Department of Evidence and Research, Munich, Germany. Email: drsihde@gmail.com
6. Vares Yan, maxillofacial surgeon, Chair of Maxillofacial Surgery, The Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. Email: vares-dent@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-1779-1107>



**В. М. Шевага, М. Г. Семчишин,
Б. В. Задорожна, А. М. Задорожний**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Особливості церебрального кровоплину у потерпілих на мирній території і бійців операції об'єднаних сил – антитерористичної операції після черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в гострому, проміжному та віддаленому періодах

Вступ. Епідемія черепно-мозкового травматизму визначає його місце серед пріоритетних напрямів сучасної клінічної неврології [3, 7, 9]. Травми головного мозку призводять до незворотних дистрофічних процесів, які спричиняють виникнення неврологічних і нейропсихологічних синдромів у різні часові інтервали післятравматичного періоду. Поряд із дистрофічними процесами наявні порушення церебральної гемодинаміки та судинного тону, що є важливими чинниками в патогенезі неврологічних симптомів після черепно-мозкової травми (ЧМТ) [2, 4, 11, 12]. Ступінь тяжкості травми не завжди асоціюється зі ступенем змін кровоплину. Однак захворюваність і смертність від цереброваскулярних уражень зростає після ЧМТ, отриманих під час ведення бойових дій [5, 8, 10, 13, 14], оскільки судинна система головного мозку надто чутлива до механічних впливів і різних видів енергій (світлової, звукової, температурної, електромагнітної), які вивільняються під час вибухів мін або снарядів.

Важливу роль у розкритті значення судинних порушень зіграли дослідження J. Ricker (1919), у яких наводиться достовірний факт, що у відповідь на травму спочатку виникає розширення судин головного мозку, потім їх спазм, а далі через параліч судинного рухового центру – повторне розширення, унаслідок чого сповільнюється кровоплин аж до повного стазу.

Л. І. Смирнов (2001), підтримуючи концепцію J. Ricker (1919), зауважує, що розлади кровоплину слід брати до уваги насамперед як клінічні ознаки та в патологічній анатомії травматичної хвороби головного мозку.

Одним із доступних високоінформативних методів, який дає змогу виявляти порушення кровоплину головного мозку і проводити дослідження в динаміці, є транскраніальна доплерографія [1, 6]. Тому для обґрунтування актуальності дослідження важливо оцінити вивчення показників мозкової гемодинаміки як основи для патогенетично обґрунтованої корекції розладів мозкового кровоплину і створення діагностичного комплексу за легкої ЧМТ у гострому, проміжному та віддаленому періодах у обстежених хворих.

Мета дослідження. Дослідити особливості церебрального кровоплину у потерпілих на мирній території і бійців операції об'єднаних сил (ООС) – антитерористичної операції (АТО) після черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в гострому, проміжному та віддаленому періодах.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (від 04.04.1997 р.), Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., отримання схвалення комісії з питань біомедичної етики (витяг із протоколу № 9 від 17.11.2014 р.) Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, дотримуючись основних положень GCP (1996), у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю у потерпілих на мирній території та бійців ООС – АТО легкої черепно-мозкової травми (Накази МОЗ України

№ 245 і № 380 від 25.04.2006 р.) у проспективне дослідження залучено 466 травмованих (дослідна група – ДГ), із яких 262 потерпілі на мирній території (струс головного мозку (СГМ) – у 143 осіб, забій головного мозку легкого ступеня тяжкості (ЗГМЛС) – у 119 осіб) та 204 бійці ООС – АТО (СГМ – 144, ЗГМЛС – 60).

Жінок серед потерпілих на мирній території зі СГМ було 48 (33,57 %), чоловіків – 95 (66,43 %); жінок із ЗГМЛС було 38 (31,93 %), чоловіків – 81 (68,07 %), віком від 18 до 55 років, серед бійців ООС – АТО зі СГМ було 144 особи (100,00 %), а із ЗГМЛС – 60 осіб (100,00 %), віком від 20 до 55 років. Оцінку кровоплину в судинах головного мозку в динаміці проводили через 5–10 днів (гострий період), відтак через 20–30 днів (проміжний період) і через 2 роки (віддалений період) після травми. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб аналогічних статі й віку.

Для оцінки мозкового кровоплину на апараті «Сономед 325/М» фірми «Спектрмед» застосовували транскраніальний датчик Ч = 2МГц. Досліджували інтракраніальні відділи обох внутрішніх сонних артерій (BCA_d і BCA_s) і обох середніх мозкових артерій (CMA_d і CMA_s), які формують найбільшу ділянку кровопостачання мозку. Для диференціації станів гіперемія – вазоспазм ми визначали півкульний індекс (ПІ) як співвідношення показників максимальної систолічної частоти на CMA і на BCA, що дало можливість оцінювати виразність церебрального ангіоспазму. Норма індексу, згідно з інформацією з літературних джерел [1, 6, 10, 14], становить 1,2–2,5; від 2,6–3,0 – легкий ступінь вазоспазму; від 3,1–6,0 – середній ступінь; від 6,1–9 – тяжкий ступінь церебрального вазоспазму.

Особливості церебральної гемодинаміки вивчали за наявності ЧМТ легкого ступеня тяжкості для порівняльної оцінки цих змін у травмованих осіб дослідних груп і групи контролю, а також для з'ясування відмінностей між досліджуваними групами потерпілих на мирній території і бійців ООС – АТО.

Результати дослідження проведені з урахуванням положень про вимоги до медичної статистики за допомогою персонального комп'ютера з використанням пакета прикладних програм STATISTIKA 6.0 та Excel XP. Різниця між порівнюваними величинами вважали достовірними за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Доплерографічні показники кровоплину в судинах головного мозку у здорових осіб контрольної групи ($n = 20$) відображено в табл. 1.

Таблиця 1

Доплерографічні показники кровоплину в судинах головного мозку у здорових осіб контрольної групи (n ; $M \pm m$)

Показники	BCA _d	BCA _s	CMA _d	CMA _s
ЛШК, см/с	33,94 ± 0,62	35,87 ± 0,57	58,17 ± 0,71	60,85 ± 0,78
ПІ	1,71	1,70	1,71	1,70

Як бачимо з табл. 1, показники кровоплину в інтракраніальних відділах обох ВСА та в басейні обох СМА, а також ПІ в контрольній групі не відрізнялись від показників, наведених у літературних джерелах [1, 6, 10, 14].

Результати обстеження потерпілих на мирній території і бійців ООС – АТО з ЧМТ легкого ступеня тяжкості подані в табл. 2 і 3.

Таблиця 2

Доплерографічні показники кровоплину в судинах головного мозку після струсу головного мозку у потерпілих на мирній території ($n = 143$) і бійців ООС – АТО ($n = 144$) у гострому, проміжному та віддаленому періодах ($M \pm m$; p)

Артерії	Гострий період		Проміжний період		Віддалений період	
	ЛШК, см/с	ПІ	ЛШК, см/с	ПІ	ЛШК, см/с	ПІ
BCA _d мирні	34,82 ± 0,58, $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,71	28,45 ± 0,48, $*p < 0,05$; $p_2 > 0,05$	1,87	#23,40 ± 0,58, $p_3 < 0,05$; $p_4 < 0,05$	2,03
BCA _s мирні	36,41 ± 0,60, $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,70	26,31 ± 0,60, $*p < 0,05$; $p_2 > 0,05$	2,12	#25,30 ± 0,58, $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$	1,98
BCA _d бійці	37,87 ± 0,66, $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,72	27,68 ± 0,46, $*p < 0,05$; $p_2 > 0,05$	2,03	#24,26 ± 0,56, $p_3 < 0,05$; $p_4 < 0,05$	2,01
BCA _s бійці	39,50 ± 0,64, $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,71	25,52 ± 0,61, $*p < 0,05$; $p_2 > 0,05$	2,29	#26,12 ± 0,56, $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$	1,98
CMA _d мирні	59,44 ± 0,57, $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,71	53,16 ± 0,47, $*p < 0,05$; $p_2 < 0,05$	1,87	#47,46 ± 0,57, $p_3 < 0,05$; $p_4 < 0,05$	2,03
CMA _s мирні	61,94 ± 0,58, $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,70	55,83 ± 0,58, $*p < 0,05$; $p_2 < 0,05$	2,12	#50,07 ± 0,58, $p_3 < 0,05$; $p_4 < 0,05$	1,98
CMA _d бійці	65,13 ± 0,66, $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,72	56,27 ± 0,46, $*p < 0,05$; $p_2 < 0,05$	2,03	#48,88 ± 0,56, $p_3 < 0,05$; $p_4 < 0,05$	2,01
CMA _s бійці	67,54 ± 0,62, $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,71	58,44 ± 0,59, $*p < 0,05$; $p_2 < 0,05$	2,29	#51,63 ± 0,58, $p_3 < 0,05$; $p_4 < 0,05$	1,98

Примітки: p – вірогідність різниць порівняно з контролем у гострому періоді; p_1 – вірогідність різниць між досліджуваними групами в гострому періоді; $*p$ – вірогідність різниць щодо контролю і показників гострого періоду; p_2 – вірогідність різниць у басейні обох СМА; p_3 – вірогідність різниць щодо контролю і показників гострого періоду; p_4 – вірогідність різниць щодо проміжного періоду; # – недостовірність різниць між досліджуваними групами.

Аналіз результатів дослідження хворих після СГМ показав, що швидкість кровоплину в судинах головного мозку в *гострому періоді* зростала в обох групах порівняно з контролем, однак переважало зростання у групі бійців ООС – АТО. Різниця були невірогідними щодо групи контролю у потерпілих на мирній території ($p > 0,05$) на відміну від бійців ООС – АТО ($p < 0,05$), а між досліджуваними групами різниця виявилась достовірними щодо всіх судин ($p_1 < 0,05$). ПІ в обох досліджуваних групах був у межах норми і становив 1,70–1,72.

У *проміжному періоді* СГМ швидкість кровоплину в судинах інтракраніального басейну (BCA і CMA) суттєво зменшилася в обох досліджуваних групах, з перевагою у бійців ООС – АТО. ПІ зріс порівняно з

гострим періодом від 1,87 до 2,29, переважаючи в судинах лівої півкулі, однак залишався у межах норми і не вказував на вазоспазм. Різниця виявилась достовірною в обох групах щодо контролю та гострого періоду (* $p < 0,05$), а також у басейні обох СМА ($p_2 < 0,05$) і невірогідними в басейні обох ВСА ($p_2 > 0,05$). Асиметрія і порушення кровоплину в судинах головного мозку більш виражені на боці травматичного ураження.

У віддаленому періоді СГМ показники кровоплину в обох групах мали тенденцію до зниження порівняно з гострим і проміжним періодами, з перевагою у групі потерпілих на мирній території, що є свідченням перенапруження у них компенсаторних механізмів без формування мозкової дисциркуляції. Доплерівські показники були достовірно змінені щодо показників у осіб контрольної групи і травмованих обох груп у гострому періоді ($p_3 < 0,05$), однак не відрізнялись між собою (#). Порівняно з проміжним періодом вірогідність різниці спостерігалась у обох групах у басейні ВСА_d та в басейні обох СМА_d і СМА_s ($p_4 < 0,05$), проте була недостовірною у басейні ВСА_s ($p_4 > 0,05$). Пі становив від 1,98 до 2,03.

Таблиця 3

Доплерографічні показники кровоплину в судинах головного мозку після забою головного мозку легкого ступеня тяжкості у потерпілих на мирній території ($n = 119$) і бійців ООС – АТО ($n = 60$) у гострому, проміжному та віддаленому періодах ($M \pm m$; p)

Артерії	Гострий період		Проміжний період		Віддалений період	
	ЛШК, см/с	ПІ	ЛШК, см/с	ПІ	ЛШК, см/с	ПІ
ВСА _d мирні	35,80 ± 0,33, $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,68	26,88 ± 0,30, $*p < 0,05$; $p_2 < 0,05$	1,91	22,32 ± 0,33, $p_3 < 0,05$; $\#p > 0,05$	2,16
ВСА _s мирні	38,22 ± 0,34, $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,64	26,92 ± 0,31, $*p < 0,05$; $p_2 < 0,05$	2,00	23,12 ± 0,34, $p_3 < 0,05$; $\#p > 0,05$	2,20
ВСА _d бійці	38,05 ± 0,49, $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,74	25,61 ± 0,38, $*p < 0,05$; $p_2 < 0,05$	2,12	22,74 ± 0,49, $p_3 < 0,05$; $\#p > 0,05$	2,25
ВСА _s бійці	40,53 ± 0,50, $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,72	25,57 ± 0,40, $*p < 0,05$; $p_2 < 0,05$	2,20	23,23 ± 0,49, $p_3 < 0,05$; $\#p > 0,05$	2,11
СМА _d мирні	60,17 ± 0,34, $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,68	51,26 ± 0,32, $*p < 0,05$; $p_2 < 0,05$	1,91	48,15 ± 0,33, $p_3 < 0,05$; $p < 0,05$	2,16
СМА _s мирні	62,52 ± 0,33, $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,64	53,85 ± 0,31, $*p < 0,05$; $p_2 < 0,05$	2,00	50,97 ± 0,32, $p_3 < 0,05$; $p < 0,05$	2,20
СМА _d бійці	66,09 ± 0,48, $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,74	54,41 ± 0,38, $*p < 0,05$; $p_2 < 0,05$	2,12	51,26 ± 0,47, $p_3 < 0,05$; $p < 0,05$	2,25
СМА _s бійці	69,76 ± 0,49, $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$	1,72	56,14 ± 0,39, $*p < 0,05$; $p_2 < 0,05$	2,20	49,11 ± 0,48, $p_3 < 0,05$; $p < 0,05$	2,11

Примітки: p – вірогідність різниці порівняно з контролем у гострому періоді; p_1 – вірогідність різниці між досліджуваними групами в гострому періоді; $*p$ – вірогідність різниці щодо контролю і показників гострого періоду; p_2 – вірогідність різниці між досліджуваними групами; p_3 – вірогідність різниці щодо контролю, показників гострого і проміжного періодів; $\#p$ – недостовірність різниці між досліджуваними групами.

Як бачимо з табл. 3, швидкість кровоплину в судинах головного мозку у травмованих після ЗГМЛС у *гострому періоді* порівняно з показниками осіб контрольної групи зростала, як і після СГМ, з перевагою у групі бійців ООС – АТО. Різниця достовірна в обох досліджуваних групах як щодо контролю ($p < 0,05$), так і між досліджуваними групами ($p_1 < 0,05$). Пі в обох групах був у межах норми і становив 1,64–1,74.

У *проміжному періоді* швидкість кровоплину в судинах інтракраніального басейну (ВСА і СМА) в досліджуваних групах суттєво зменшилась, із перевагою у групі бійців ООС – АТО. Пі зріс порівняно з гострим періодом і становив 1,91–2,20, переважаючи в судинах лівої півкулі, однак залишався в межах норми і не вказував на вазоспазм. Різниця, як і в гострому періоді ЗГМЛС, виявилась достовірною в обох групах, як щодо контролю, так і щодо гострого періоду (* $p < 0,05$), а також між досліджуваними групами ($p_2 < 0,05$). Асиметрія і порушення кровоплину були більш виражені на боці травматичного ураження головного мозку.

У *віддаленому періоді* ЗГМЛС зміни кровоплину в обстежених судинах були вірогідними як щодо показників у осіб контрольної групи, так і щодо показників гострого та проміжного періодів ($p_3 < 0,05$) у потерпілих на мирній території і бійців ООС – АТО, не відрізнялися між досліджуваними групами в басейні обох ВСА ($\#p > 0,05$) і були вірогідними в басейні обох СМА ($p < 0,05$). Пі надалі зростав, проте зберігався у межах норми (2,11–2,25).

Отже, після легкої ЧМТ в судинах головного мозку відбуваються виражені порушення гемодинаміки, особливо в групах бійців ООС – АТО порівняно з потерпілими на мирній території. Можна припустити, що стан постійної напруги і стресогенні чинники впливали на кровоплин у судинах головного мозку, а тому травма з усіма її наслідками у бійців перебігала тяжче, ніж у потерпілих на мирній території.

Порівнюючи показники церебральної гемодинаміки між СГМ і ЗГМЛС за періодами після ЧМТ в обох групах, ми виявили вірогідність різниць у гострому періоді в басейні ВСА_s ($p < 0,05$) у групі потерпілих на мирній території та в басейні СМА_s ($p < 0,05$) – у групі бійців ООС – АТО. У проміжному періоді різниця були достовірні в басейні ВСА_d ($p < 0,05$) як у групі потерпілих на мирній території, так і в групі бійців ООС – АТО, а також у басейнах СМА_d ($p < 0,05$) і СМА_s ($p < 0,05$) в обох досліджуваних групах. У віддаленому періоді спостерігалась вірогідність різниць у басейні ВСА_d ($p < 0,05$) у групі бійців ООС – АТО і в басейні ВСА_s ($p < 0,05$) в обох досліджуваних групах, а також у басейнах СМА_d ($p < 0,05$) і СМА_s ($p < 0,05$) у групі бійців ООС – АТО.

Таким чином, застосований нами метод транскраніальної доплерографії у разі ЧМТ легкого ступеня тяжкості дав змогу оцінити особливості церебральної гемодинаміки, цереброваскулярний резерв у різні терміни після травми, виявити судинні ураження, пусковим механізмом виникнення яких, як ми вважаємо, є дисфункція вегетативних вазомоторних центрів, що призводить

до порушення тонуусу і реактивності судин головного мозку з можливістю формування згодом післятравматичної енцефалопатії, особливо у бійців ООС – АТО, а також допомагає правильно обрати тактику медикаментозної корекції, зорієнтуватися у подальшому прогнозі.

Висновки. Зміни мозкового кровообігу, виявлені методом транскраніальної доплерографії, наявні у потерпілих на мирній території та у бійців операції об'єднаних сил – антитерористичної операції після черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в гострому, проміжному та віддаленому періодах. Більш виражені зміни церебральної гемодинаміки спостерігались у групах бійців ООС – АТО порівняно з потерпілими на мирній території, як унаслідок струсу головного

мозку, так і в разі забою головного мозку легкого ступеня тяжкості. Існує залежність між показниками кровообігу головного мозку в разі ЧМТ і ступенем тяжкості травми: що тяжчий ступінь травматичного ураження, то суттєвіші зміни церебральної гемодинаміки. Асиметрія і порушення кровообігу в судинах головного мозку були більш виражені на боці травматичного ураження. Виявлені за допомогою методу транскраніальної доплерографії зміни мозкового кровообігу внаслідок черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості мають діагностичне значення та можуть слугувати в перспективі для розв'язання експертних питань і визначення профілактичних заходів запобігання травматичної хвороби головного мозку.

Список літератури

1. Аллан ПЛ, Даббінс ПА, Позняк МА. Клінічна доплерівська ультрасонографія. Львів: Медицина світу; 2001. 294 с. (Allan PL, Dabbins PA, Poznyak MA. Clinical Dopplerosonography. Lviv: WorldMedicine; 2001. 294 p.) (Ukrainian)
2. Гайдар БВ, Парфенов ВЕ, Щербук ЮА. Закрытая черепно-мозговая травма: практическая нейрохирургия. СПб, 2002: 66–102. (Gaidar BV, Parfenov VE, Shcherbuk YA. Closed craniocerebral trauma: practical neurosurgery. St. Petersburg, 2002: 66-102) (Russian)
3. Коновалов АН, Лихтерман ЛБ, Потапов АА, редактор. Черепно-мозговая травма: клиническое руководство. Москва: Медицина; 2001. Т. 2. 549 с. (Konovalov AN, Lichterman LB, Potapov AA, editors. Traumatic brain injury: clinical guide. Moscow: Medicine; 2001. Vol. 2. 549 p.) (Russian)
4. Лихтерман ЛБ. Неврология черепно-мозговой травмы. Москва: Медицина; 2009. 385 с. (Lichterman LB. Neurology of traumatic brain injury. Moscow: Medicine; 2009. 385 p.) (Russian)
5. Мякотных ВС, Таланкина НЭ, Боровкова ТА. Клинические, патофизиологические и морфологические аспекты отдаленного периода закрытой черепно-мозговой травмы. Журнал неврологии и психиатрии. 2002;102(4):61–65 (Myakotnux BC, Talankina NE, Borovkova TA. Clinical, pathophysiological and morphological aspects of the remote period of closed traumatic brain injury. Journal of Neurology and Psychiatry. 2002;102(4):61-65) (Russian)
6. Назинян АГ, Шмидт ТЕ. Возможности транскраниальной доплерографии при хронических нарушениях мозгового кровообращения. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2001;101(8):35–39 (Nazinyan AN, Schmidt TE. Possibilities of transcranial Doppler ultrasound in chronic cerebral circulatory disorders. Journal of Neurology and Psychiatry Korsakov CC. 2001;101(8):35-39) (Russian)
7. Поліщук МС, Гончарук ОМ. Закрита черепно-мозкова травма: сучасний погляд на проблему. Міжнародний медичний журнал. 2015;6:73–79 (Polishchuk ME, Goncharuk OM. Closed craniocerebral trauma: a modern look at the problem. International Medical Journal. 2015;6:73-79) (Ukrainian)
8. Яворська ВО, Черненко ІІ, Федченко ЮГ, Бондар ОБ. Стан церебральної гемодинаміки у пацієнтів з віддаленими наслідками бойової черепно-мозкової травми. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2012;4(8):33–37 (Yavorska VO, Chernenko II, Fedchenko YU, Bondar OB. State of cerebral hemodynamics in patients with long – term consequences of combat traumatic brain injury. Problems of Continuous Medical Education and Science. 2012;4(8):33-37) (Ukrainian)
9. Baars B, Ramsay T, Laureys S. Brain, conscious experience and the observing self. Trends Neurosci. 2003;26:671-675. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2003.09.015>
10. Goldstein LE, Fisher AM, Tagge CA et al. Chronic traumatic encephalopathy in blast - exposed military veterans and a blast neurotrauma mouse model. Science Transl Med. 2012;4:134-160. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004862>
11. Jimenez LL, Davis F. Traumatic brain injury and stroke. Nutrition Support for the Critically Patient: A Guide to Practice. 2004;32:529-540. <https://doi.org/10.1201/9781420039191.ch32>
12. Maas AIR, Menon DK. Traumatic brain injury: rethinking ideas and approaches. Lancet Neurology. 2012;11(1):12-13. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70267-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70267-8)
13. Norris J, Zhu C, Bornstein N, Chambers B. Vascular risk of asymptomatic carotid stenosis. Stroke. 1991;22:1485-1490. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.12.1485>
14. Zwiebel WS, Pallerito JS. Introduction to Vascular Ultrasonography Fifth Edition. Elsevier. 2010;9:174.

Стаття надійшла до редакції журналу 30.01.2020 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Особливості церебрального кровоплину у потерпілих на мирній території і бійців операції об'єднаних сил – антитерористичної операції після черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в гострому, проміжному та віддаленому періодах

В. М. Шевага, М. Г. Семчишин, Б. В. Задорожна, А. М. Задорожний

Вступ. Черепно-мозковий травматизм визначає його місце серед пріоритетних напрямів сучасної клінічної неврології. Травми головного мозку поряд із дистрофічними процесами призводять до порушення церебральної гемодинаміки та судинного тону, що є важливими чинниками в патогенезі неврологічних симптомів після черепно-мозкової травми (ЧМТ). Ступінь тяжкості травми не завжди асоціюється зі ступенем змін кровоплину, однак захворюваність і смертність від цереброваскулярних уражень зростає після ЧМТ, отриманих під час ведення бойових дій, оскільки судинна система головного мозку надто чутлива до механічних впливів та різних видів енергій (світлової, звукової, температурної, електромагнітної), які вивільняються під час вибухів мін або снарядів. Для обґрунтування актуальності дослідження важлива оцінка вивчення показників мозкової гемодинаміки як основи для патогенетично обґрунтованої корекції розладів мозкового кровоплину і створення діагностичного комплексу за легкої ЧМТ в гострому, проміжному та віддаленому періодах у обстежених хворих.

Мета. Дослідити особливості церебрального кровоплину у потерпілих на мирній території та бійців операції об'єднаних сил (ООС) – антитерористичної операції (АТО) після черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в гострому, проміжному та віддаленому періодах.

Матеріали й методи. Обстежено 262 потерпілих на мирній території (зі струсом головного мозку (СГМ) – 143, забоєм головного мозку легкого ступеня тяжкості (ЗГМЛС) – 119) та 204 бійців ООС – АТО (зі СГМ – 144, із ЗГМЛС – 60) у гострому, проміжному та віддаленому періодах. Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Вік потерпілих на мирній території 18–55 років, бійців ООС – АТО – 20–55 років. Дослідження кровоплину в судинах головного мозку проводили в гострому (5-й – 10-й день), проміжному (20-й – 30-й день) і віддаленому періодах (через 2 роки) після травми. Мозковий кровоплин досліджували в інтракраніальних відділах обох внутрішніх сонних артерій (BCA_d і BCA_s) і обох середніх мозкових артерій (CMA_d і CMA_s), які формують найбільшу ділянку кровопостачання мозку. Для диференціації станів гіперемія – вазоспазм визначали півкульний індекс (ПІ), як співвідношення показників максимальної систолічної частоти на середній мозковій артерії і на внутрішній сонній артерії, що дало можливість оцінювати виразність церебрального ангіоспазму.

Результати. Аналіз результатів дослідження показав, що в разі легкої ЧМТ у судинах головного мозку відбувалися порушення церебральної гемодинаміки в обох обстежених групах. Асиметрія і порушення кровоплину були більш виражені на боці травматичного ураження. Більш виражені зміни спостерігались у групах бійців ООС – АТО порівняно з потерпілими на мирній території. Припускаємо, що стан постійної напруги і стресогенні чинники впливали на кровоплин у судинах головного мозку, а тому травма з усіма її наслідками у бійців перебігала тяжче, ніж у потерпілих на мирній території.

Висновки. Виявлена залежність між показниками кровоплину головного мозку і ступенем тяжкості травми – що тяжчий ступінь травматичного ураження, то суттєвіші зміни церебральної гемодинаміки.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, струс головного мозку, забій головного мозку легкого ступеня тяжкості, гострий, проміжний, віддалений періоди, церебральний кровоплин, півкульний індекс, бійці ООС – АТО, потерпілі на мирній території.

Features of Cerebral Hemorrhage in the Victims of Peaceful Territory and Fighters of the Joint Forces Operation-Antiterrorist Operation After Traumatic Brain Injury of Mild Severity in Acute, Intermediate and Remote Periods

V. Shevaga, M. Semchyshyn, B. Zadorozhna, A. Zadorozhnyi

Introduction. Craniocerebral trauma determines its place among the priority areas of modern clinical neurology. Brain injuries along with dystrophic processes cause disorders of cerebral hemodynamics and vascular tone, which are significant and are important factors in the pathogenesis of neurological symptoms after trauma. The severity

of the injury is not always associated with the degree of changes in blood flow, but the incidence and mortality from cerebrovascular lesions increase after trauma received during hostilities, because the vascular system of the brain is too sensitive to mechanical influences and different energies (light, sound, temperature, electromagnetic), which are released during the explosions of mines or shells. To substantiate the relevance of the study, it is important to evaluate the study of cerebral hemodynamics as a basis for pathogenetically sound correction of cerebral blood flow disorders and the creation of a diagnostic complex in mild trauma in acute, intermediate and remote periods in the examined patients.

The aim of the study. To study the features of cerebral blood flow in the victims of peaceful territory and fighters of the Joint Forces Operation (JFO) - Antiterrorist Operation (ATO) after traumatic brain injury of mild severity in acute, intermediate and remote periods.

Materials and methods. We examined with brain injury 262 persons of peaceful territory (concussion of 143 persons, contusion of the brain injury of mild severity 119 persons) and 204 fighters of the JFO - of the ATO (concussion of 144 fighters, contusion of the brain injury of mild severity 60 fighters). The age of the persons of the peaceful territory was from 18 to 55 years, and the fighters of the JFO - of the ATO from 20 to 55 years. The study of blood flow in cerebral vessels was performed in acute (5 - 10 days), intermediate (20 - 30 days) and remote periods (after 2 years) trauma. The control group consisted of 20 practically healthy persons. The cerebral flow was studied in the intracranial departments of both internal carotid arteries and both average cerebral arteries, which form the largest blood supply zone. For differentiation of conditions hyperemia - vasospasm we defined hemispherical index, as the ratio of maximal systolic frequency in the middle cerebral and internal carotid arteries, which allowed us to evaluate the severity of cerebral angiospasm.

Results. Analysis of the results of the study showed that cerebral hemodynamic disorders occurred in cerebral vessels with brain injury of mild severity. Asymmetry and bleeding disorders were more pronounced on the traumatic side. We observed more pronounced changes in the Joint Forces Operation of the ATO combatant groups in comparison with persons of the peaceful territory. Let's assume that the state of constant pressure and stressogenic factors influenced blood flow in the vessels of the brain, and therefore the trauma in the fighters proceeded unlike in the victims of the peaceful territory.

Conclusions. The dependence between the indicators of the blood brain and the degree of severity of the injury was found, the greater degree of traumatic lesion, the more significant were the changes in cerebral hemodynamics.

Keywords: brain injury, concussion, contusion of the brain of mild severity, acute, intermediate, distant periods, cerebral circulation, hemispherical index, fighters of the operation of the combined forces - antiterrorist operation, persons of peaceful territory.

Відомості про авторів

1. Шевага Володимир Миколайович; доктор медичних наук, професор кафедри неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, тел.+380677003850.
2. Семчишин М. Г.; кандидат медичних наук, асистент кафедри реабілітації та нетрадиційної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, тел. +380503704250.
3. Задорожна Божена Володимирівна; доктор медичних наук, професор кафедри реабілітації та нетрадиційної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, тел.+380677113131, ел. пошта: bozhenazadorozhna@gmail.com.
4. Задорожний Андрій Михайлович; кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, тел.+380679920032, ел. пошта: zadorozhnyiandrii@gmail.com.

**N. R. Matkovska**

Ivano-Frankivsk National Medical University

Features of the State of Internal Organs and the Structure of Comorbidity in Deceased Persons with Alcoholic Liver Cirrhosis, Non-alcoholic Fatty Liver Disease at the Cirrhosis Stage and Alcoholic Liver Cirrhosis Associated with Insulin Resistance and Obesity

Introduction. A real problem of the present world is the study of the features of the course and management of diseases in comorbidity, which determines the individual prognosis for the patient, and has a significant impact on mortality rates at the general population level. The overwhelming majority of people with chronic non-infectious diseases have more than one pathological condition, which requires consideration of all interacting factors and risks [3]. Modern world basic recommendations focus not only on additional risk factors, but also on the association of diseases, which greatly worsen the recovery and lead to life expectancy decline. It is proved that concomitant diseases worsen not only the course of the disease, but also lead to its chronicity [4, 5]. Among the diseases that make up the polymorbid background, the diseases that have a common pathogenetic link with the underlying disorder or other dependence between them (anatomical proximity to the affected organs, causal relationship) deserve the greatest attention. However, the accidental combination of pathologies is not excluded [1, 2].

Today, the most common pathology among the chronic diffuse liver diseases is non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is diagnosed in 20-35% of the adult population, both in industrialized and developing countries [6, 9]. This disease has a long asymptomatic course. The initial manifestations of NAFLD are fatty hepatosis and steatohepatitis, often with obesity and insulin resistance. However, under adversity, the pathological process is transformed into the liver cirrhosis (LC) and may lead to hepatocellular carcinoma. The pathogenesis of NAFLD

is complex and associated with a violation of lipid and carbohydrate metabolism, the development of oxidative stress, the immune-inflammatory response, activation of fibrogenesis, apoptosis and vascular lesion. The same pathogenetic links are inherent in another, not less common, liver disease - alcoholic liver disease (ALD) [7, 8]. Often, in the initial stages of liver disorder, the combination of ALD and NAFLD is not recognized precisely because of the commonality of pathogenetic features. However, in later, advanced, stages with the development of fibrosis and LC, the combination becomes more apparent and manifests itself as systemic complications that are characteristic of each of the nosologies [10, 11]. Such comorbidity acquires the signs of a "deadly duo" characterized by irreversibility, prognostically unfavourable and progressive course.

The aim of the study. The aim of the work was to study the peculiarities of the the state of internal organs in deceased persons with alcoholic liver cirrhosis, non-alcoholic fatty liver disease at the cirrhosis stage and alcoholic liver cirrhosis associated with insulin resistance and obesity on the basis of analysis of protocols of pathoanatomical research.

Materials and methods. 216 protocols of the pathoanatomical study of patients with liver cirrhosis (LC) at the pathoanatomical department of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital for the period of 2005-2018 have been analysed. The average age of patients was (54.0 ± 13.4) years: women - (46.3 ± 8.1) years, men - (58.9 ± 12.3) years, the average duration of the disease - (6.3 ± 1.7) years. By age, the patients were distributed

as follows: 79 young people (53 of them were men, 26 women), 103 middle-aged (76 men, 27 women), 34 elderly (23 men, 11 women). Among the deceased were: 69 (31.9 %) patients with alcoholic liver cirrhosis (ALC), (Group I), 42 (19.4 %) patients with NAFLD at the cirrhosis stage (Group II) and 105 (48.6 %) persons with ALC associated with insulin resistance and obesity (Group III).

The ALD was diagnosed according to the Adapted clinical guideline "Alcoholic liver disease" (State Expert Centre of the Ministry of Health of Ukraine, Ukrainian Gastroenterological Association, Kyiv, 2014) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated November 6, 2014, No. 826 of the protocol on medical care in the specialty "Alcoholic Hepatitis".

NAFLD was diagnosed according to the Adapted clinical guidelines "Non-alcoholic fatty liver disease" and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated November 6, 2014 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care: non-alcoholic steatohepatitis", Recommendations of the European Association for the Study of Liver (EASL), insulin resistance and obesity was diagnosed according to the European Association for the Study of Diabetes (EASD), the European Association for the Study of Obesity (EASO).

According to the C. G. Child - R. N. Pugh score, among the patients of Group I with stage A, there were 6 (8.7 %) persons (Group IA), with stage B - 9 (13.0 %) persons (Group IB), with stage C - 54 (78.3 %) persons (Group IC); in Group II with stage A were 14 (42.9 %) persons (Group IIA), with stage B - 19 (45.2 %) persons (Group IIB), with stage C - 9 (11.9 %) patients (Group IIC); in Group III with stage A were 28 (26.6 %) persons (Group IIIA), with stage B - 34 (32.4 %) persons (Group IIIB), with stage C - 43 (41.0 %) persons (Group IIIC).

Exclusion criteria were the patients with detected LC of viral, toxic (except alcoholic), autoimmune genesis and metabolic diseases of the liver. Statistical processing of the obtained results was carried out using the software package Statistica v. 12.0, StatSoft, USA and Microsoft Excel. The parameters of parametric statistics - the arithmetic average (M) and the standard deviation (SD), were used. To determine the significance of the differences between the Groups in the distribution, close to normal, Fisher's exact test was used. Statistically significant differences were considered at $p < 0.05$.

Results and discussion. In all patients who died, according to the medical documentation, the signs of portal hypertension, hepatosplenomegaly, cytolytic, hepatodepressive, mesenchymal-inflammatory syndrome were revealed. Among the manifestations of hepatic hyperazotemia were hepatopulmonary syndrome in all patients, liver encephalopathy - in 91.7 % (198 out of 216) and hepatorenal syndrome - in 82.4 % (178 out of 216) of cases in patients with subcompensation and decompensation. The significant difference of the detection frequency of the hepatorenal syndrome in Class B compared with Class A in Groups I, II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. Signs of cholestasis syndrome were

found in 81.0 % (175 out of 216) of persons who died (table). The significant difference of the detection frequency of the cholestatic syndrome in Group IIIA compared with Group IA was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the cholestatic syndrome in Class B compared with Class A in Group III was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the cholestatic syndrome in Class C compared with Class B in Groups I and II, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the hepatorenal syndrome and the cholestatic syndrome in Class C compared with Class A in Groups I, II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$.

All patients with decompensation and 45.2 % (28 out of 62) of persons with subcompensation had ascites, and 14.7 % of patients with decompensation had ascites-peritonitis. The significant difference of the detection frequency of the ascite in Class B compared with Class A in Groups II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the ascite in Class C compared with Class A in Groups I, II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the ascite in Class C compared with Class B in Groups I, II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the ascites-peritonitis in Class C compared with Class A in Group III was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the ascites-peritonitis in Class C compared with Class B in Group III was detected, $p < 0.05$.

Fatty digestive necrosis was diagnosed in 22.2 % (48 of 216) persons, lipodystrophy of the pancreas was in 33.3 %, 42.8, 61.1, 44.4, 52.6, 73.5, 42.6, 66.6 and 77.3 % of persons of IA, IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups respectively, atrophy of the pancreas - in 14.3 %, 16.7, 11.1, 21.1, 32.3, 27, 44.4 and 60.4 % of persons in IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively. The significant difference of the detection frequency of the atrophy of the pancreas in Class C compared with Class B in Groups I and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. Pancreonecrosis was diagnosed in all patients with ALD in stages A and B, and in 16.7 % (3 out of 18) and 2.9 % (1 out of 34) of patients with combination of ALD and insulin resistance and obesity in stages A and B. The significant difference of the detection frequency of fat necrosis of the omentum and pancreatic necrosis in Class C compared with Class B in Group I was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the pancreatic necrosis in Groups IIA and IIIA compared with Group IA was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the pancreatic necrosis in Class B compared with Class A in Group II was detected, $p < 0.05$.

**Division of detected pathoanatomical changes of internal organs depending
on the stage of decompensation of liver cirrhosis (n; %; p)**

Pathoanatomical changes of internal organs	LC class by C. G. Childe - R. N. Pugh score								
	IA, n = 6	IB, n = 9	IC, n = 54	IIA, n = 14	IIB, n = 19	IIC, n = 9	IIIA, n = 18	IIIB, n = 34	IIIC, n = 53
	abs/%	abs/%	abs/%	abs/%	abs/%	abs/%	abs/%	abs/%	abs/%
Cardiovascular system:									
-hydropericardium	3/50	9/100 ^o	54/100 [#]	11/78.6	19/100	9/100	18/100*	34/100	53/100
-hypertensive illness	-	3/33.3	0/0 ^o	9/64.3*	14/73.7	6/66.6	16/88.9*	29/85.3	34/64.6 ^{#o}
-IHD	-	-	4/7.4	11/78.6*	13/68.4	9/100	14/77.8*	27/79.4	53/100 ^{#o}
-atrial fibrillation	-	-	-	4/28.6	4/21.1	4/44.4	6/33.3	11/32.3	8/15.1 ^o
-extrasystole	2/33.3	4/44.4	29/53.7	5/35.7	6/31.6	5/55.5	7/38.9	19/55.9	34/64.1 [#]
-ischemic stroke in history	-	-	-	2/14.3	3/15.8	2/22.2	4/22.2	7/20.6	6/11.3
-myocardial infarction in history	-	-	-	4/28.6	4/21.1	2/22.2	4/22.2	5/14.7	6/11.3
-chronic venous insufficiency of the lower extremities vessels	-	1/11.1	11/20.4	1/7.1	3/15.8	3/33.3	3/16.7	5/14.7	21/39.6 ^o
-atherosclerosis of the coronary arteries									
--lipidosis	1/16.7	2/22.2	13/24.1	12/85.7*	17/89.5	9/100	16/88.9*	31/91.2	53/100
--atheromatous plaque	-	-	-	9/64.3*	13/68.4	8/88.9	12/66.7*	26/76.5	48/90.6 [#]
--complicated atherosclerotic plaque	-	-	-	2/14.3	3/15.8	2/22.2	5/27.8	10/29.4	17/32.1
--coronary artery stenosis by 10 %	-	-	-	3/21.4	6/31.6	3/33.3	5/27.8	11/32.3	21/39.6
--coronary artery stenosis by 30 %	-	-	-	2/14.3	3/15.8	2/22.2	3/16.7	6/17.6	13/24.5
--coronary artery stenosis by 50 %	-	-	-	1/7.1	2/10.5	1/11.1	2/11.1	5/14.7	7/13.2
--coronary artery stenosis by 90 %	-	-	-	-	2/10.5	-	3/16.7	4/11.8	0/0 ^{#o}
- atherosclerosis of ileum arteries									
--lipidosis	-	2/22.2	26/48.1 [#]	2/14.3	5/26.3	6/66.7 ^{#o}	3/16.7	10/29.4	32/60.4 ^{#o}
--atheromatous plaque	-	-	-	1/7.1	3/15.8	3/33.3	3/16.7	6/17.6	20/37.7 ^o
--complicated atheromatous plaque	-	-	-	-	2/10.5	1/11.1	1/5.5	4/11.8	7/13.2
-atherosclerosis of the aorta									
--lipidosis	2/33.3	4/44.4	25/46.3	14/100*	19/100	9/100	18/100*	34/100	53/100
--atheromatous plaque	-	2/22.2	16/29.6	10/71.4*	15/78.9	7/77.8	11/61.1*	28/82.3	46/85.2 [#]
--complicated atherosclerotic plaque	-	-	-	2/14.3	4/21.1	2/22.2	4/22.2	9/26.5	16/30.2
-closure of the valve									
--aortal	-	1/11.1	1/1.8	1/7.1	3/15.8	2/22.2	2/11.1	6/17.4	16/30.2
--mitral	-	-	1/1.8	1/7.1	2/10.5	1/11.1	3/16.7	6/17.4	12/22.6
-Ischemic abdominal syndrome	-	-	-	-	1/5.3	1/11.1	2/11.1	5/14.7	8/15.1
-Obliterating atherosclerosis of the lower extremities vessels	-	-	-	1/7.1	3/15.8	3/33.3	3/16.7	9/26.5	23/43.4 [#]
-Atherosclerosis of the vessels of the base of the brain									
--lipidosis	-	-	2/3.7	7/50*	8/42.1	9/100 ^{#o}	10/55.5*	27/79.4	51/96.2 ^{#o}
--atheromatous plaque	-	-	-	3/21.4	4/21.1	5/55.5	5/27.8	14/41.2	37/69.8 ^{#o}
-carotid arteriostenosis by 20 %	-	-	-	-	1/5.3	1/11.1	-	2/5.9	7/13.2
-the size of the left ventricle, (M ± SD)	1.59± 0.14	1.62± 0.15	1.53± 0.12	1.94± 0.16*	2.15± 0.19*	2.08± 0.17*	2.29± 0.16*	2.25± 0.20*	2.14± 0.21*
-the size of the right ventricle, (M ± SD)	0.38± 0.03	0.38± 0.03	0.37± 0.03	0.41± 0.03	0.40± 0.03	0.41± 0.03	0.41± 0.03	0.42± 0.04	0.43± 0.04
Respiratory system:									
-hydrothorax	2/33.3	5/55.5	54/100 ^{#o}	9/64.3	16/84.2	9/100 [#]	13/72.2	31/91.2	53/100 [#]
-pulmonary edema	2/33.3	4/44.4	54/100 ^{#o}	8/57.1	16/84.2	9/100 [#]	11/61.1	28/82.3	53/100 ^{#o}
-pulmonary emphysema	-	-	3/5.5	2/14.3	3/15.8	2/22.2	5/27.8	11/32.3	19/35.8
-pneumonia	-	1/11.1	13/24.1	-	2/10.5	3/33.3	-	6/17.4	22/41.5 ^{#o}
-pleurisy	-	-	5/9.2	-	1/5.3	2/22.2	1/5.5	3/8.8	15/28.3 ^{#o}
-chronic bronchitis	-	2/22.2	18/33.3	2/14.3	6/31.6	9/100 ^{#o}	5/27.8	17/50	53/100 ^{#o}
Digestive system:									
-portal hypertension	6/100	9/100	54/100	14/100	19/100	9/100	18/100	34/100	53/100
-cytolytic syndrome	6/100	9/100	54/100	14/100	19/100	9/100	18/100	34/100	53/100
-hepatodepressive syndrome	6/100	9/100	54/100	14/100	19/100	9/100	18/100	34/100	53/100
-mesenchymal inflammatory syndrome	6/100	9/100	54/100	14/100	19/100	9/100	18/100	34/100	53/100
-hepatorenal syndrome	-	9/100 ^o	54/100 [#]	-	19/100 ^o	9/100 [#]	-	34/100 ^o	53/100 [#]
-cholestatic syndrome	-	4/44.4	54/100 ^{#o}	5/35.7	7/36.8	9/100 ^{#o}	11/61.1*	32/94.1 ^o	53/100 [#]
-ascite	-	3/33.3	54/100 ^{#o}	-	6/31.6 ^o	9/100 ^{#o}	-	19/55.9 ^o	53/100 ^{#o}

-ascites-peritonitis	-	-	4/7.4	-	-	2/22.2	-	-	11/20.7 [°]
-fat necrosis of the omentum	6/100	9/100	7/12.9 [°]	-	2/10.5	2/22.2	3/16.7	5/14.7	14/26.4
-splenomegaly	6/100	9/100	54/100	14/100	19/100	9/100	18/100	34/100	53/100
-exomphalos	-	-	13/24.1	-	4/21.1	4/44.4 [#]	-	6/17.4	24/45.3 [°]
-esophageal varices									
Grade I	2/33.3	6/66.6	4/7.4	10/71.4	4/21.1 [°]	0/0 [#]	13/72.2	7/20.6 [°]	0/0 [°]
Grade II	1/16.7	3/33.3	21/38.9	4/28.6	12/63.1 [°]	2/22.2 [°]	5/27.8	18/52.9	17/32.1 [°]
Grade III	-	-	29/53.7 [°]	-	3/15.8	6/66.6 [°]	-	9/26.5 [°]	36/67.9 [°]
--with bleeding	-	5/55.5 [°]	24/44.4 [#]	-	7/36.8 [°]	5/55.5 [#]	-	15/44.1 [°]	32/60.4 [#]
- gastric varices	-	4/44.4	21/38.9 [#]	6/42.8	8/42.1	6/66.6	11/61.1 [*]	19/55.9	48/90.6 [°]
--with bleeding	-	-	13/24.1	-	2/10.5	3/33.3	-	9/26.5 [°]	19/35.8 [#]
-chronic gastroduodenitis	6/100	9/100	54/100	14/100	19/100	9/100	18/100	34/100	53/100
-erosive gastroduodenitis	-	2/22.2	54/100 [°]	-	12/63.1 [°]	9/100 [°]	-	27/79.4 [°]	53/100 [°]
-peptic ulcer of the duodenal bulb	1/16.7	2/22.2	9/16.7	2/14.3	3/15.8	4/44.4	3/16.7	6/17.4	7/13.2
-peptic ulcer of the stomach	-	1/11.1	2/3.7	-	2/10.5	1/11.1	1/5.5	4/11.8	4/7.5
-chronic hemorrhoids	1/16.7	2/22.2	24/44.4	2/14.3	6/31.6	4/44.4	4/22.2	11/32.3	31/58.5 [°]
- hemorrhoidal veins bleeding	-	-	4/7.4	-	-	1/11.1	-	3/8.8	7/13.2
-chronic pancreatitis	6/100	9/100	54/100	14/100	19/100	9/100	18/100	34/100	53/100
-pancreatic necrosis	6/100	9/100	0/0 [°]	0/0 [*]	0/0 [°]	-	3/16.7 [*]	1/2.9	0/0 [#]
-lipodistrophy of the pancreas	2/33.3	4/44.4	23/42.6	7/42.8	10/52.6	6/66.6	11/61.1	25/73.5	41/77.3
-atrophy of the pancreas	-	1/11.1	27/50 [°]	2/14.3	4/21.1	4/44.4	3/16.7	11/32.3	32/60.4 [°]
- gallstone disease	-	1/11.1	8/14.8	2/14.3	3/15.8	2/22.2	4/22.2	9/26.5	17/32.1
-chronic cholecystitis	6/100	9/100	54/100	14/100	19/100	9/100	18/100	34/100	53/100
-cholangitis	-	-	2/3.7	-	-	2/22.2	-	1/2.9	15/28.3 [°]
-gallbladder hypotonia	1/16.7	2/22.2	11/20.4	3/21.4	4/21.1	2/22.2	4/22.2	12/35.3	19/35.8
-hepatocellular carcinoma	-	-	-	-	-	-	-	-	6/11.3 [°]
Endocrine disorders:									
-diabetes mellitus I	-	-	-	-	-	-	-	1/2.9	2/3.8
-diabetes mellitus II	-	-	1/1.8	2/14.3	3/15.8	3/33.3	8/44.4	13/38.2	19/35.8
-thyroiditis	-	-	4/7.4	2/14.3	4/21.1	3/33.3	4/22.2	10/29.4	19/35.8
Urinary system:									
-chronic pyelonephritis	-	1/11.1	12/22.2	3/21.4	4/21.1	3/33.3	4/22.2	9/26.5	20/37.7
-kidney cyst	-	-	3/5.5	1/7.1	1/5.3	3/33.3	3/16.7	7/20.6	22/41.5 [°]
-CKD in the history	-	-	54/100 [°]	2/14.3	7/36.8	9/100 [°]	6/33.3	16/47	53/100 [°]
Nervous System:									
-encephalopathy	4/66.6	9/100	54/100	10/71.4	19/100 [°]	9/100	15/83.3	34/100 [°]	53/100 [#]
-alcoholic delirium in the history	1/16.7	2/22.2	16/29.6	-	-	-	3/16.7	6/17.6	20/37.7 [°]

* - the significant difference of the detection frequency of pathoanatomical changes in Groups II and III compared with Group I of the corresponding C. G. Child - R. N. Pugh Classes, $p < 0.05$; [°] - the significant difference of the detection frequency of pathoanatomical changes of Class B compared with Class A in Groups I, II and III, respectively, $p < 0.05$; # - the significant difference of the detection frequency of pathoanatomical changes of Class C compared with Class A in Groups I, II and III, respectively, $p < 0.05$; - the significant difference of the detection frequency of pathoanatomical changes of Class C compared with Class B in Groups I, II and III, respectively, $p < 0.05$.

Varicose veins of the esophagus were detected in 97.2 % (210 out of 216) patients: the first degree - in 33.3 %, 71.4, 72.2, 66.6, 21.1, 20.6 and 7.4 % of persons in IA, IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC Groups, respectively; second degree - in 16.7 %, 28.6, 27.8, 33.3, 63.1, 52.9, 38.9, 22.2 and 32.1 % of people of IA, IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups respectively; the third degree - in 15.8 %, 26.5, 53.7, 66.6 and 67.9 % of persons of IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively. The significant difference of the detection frequency of the Grade I esophageal varices in Class B compared with Class A in Groups II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the Grade I esophageal varices in Class C compared with Class A in Groups II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the Grade II esophageal varices in Class B compared with Class A in Group II was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the Grade II esophageal varices in Class C compared with Class B in Groups II and III, respectively,

was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the Grade III esophageal varices in Class B compared with Class A in Group III was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the Grade III esophageal varices in Class C compared with Class A in Groups I, II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the Grade III esophageal varices in Class C compared with Class B in Groups II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$.

The varicose veins of the stomach were in 42.8 %, 61.1, 44.4, 42.1, 55.9, 38.9, 66.6 and 90.6 % of the patients in IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively. The significant difference of the detection frequency of the gastric varices in Group IIIA compared with Group IA was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the gastric varices in Class C compared with Class A in Groups I and III, respectively, was detected, $p < 0.05$.

Bleeding from varicose veins of the esophagus was detected in 55.5 %, 36.8, 44.1, 44.4, 55.5 and 60.4 % of persons

of IB, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively. The significant difference of the detection frequency of the esophageal varices with bleeding in Class B compared with Class A in Groups I, II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the esophageal varices with bleeding in Class C compared with Class A in Groups I, II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. Bleeding from the stomach veins was in 10.5 %, 26.5, 24.1, 33.3, and 35.8 % of the patients of IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively. The significant difference of the detection frequency of the gastric varices with bleeding in Class B compared with Class A in Group III was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the gastric varices with bleeding in Class C compared with Class A in Group III was detected, $p < 0.05$.

Bleeding from hemorrhoidal veins was in 8.8 %, 7.4, 11.1 and 13.2 % of persons of IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively.

Concomitant diseases with lesions of the gastrointestinal tract were the following: chronic gastroduodenitis in all patients who died, erosive gastroduodenitis in 22.2, 63.1, 79.4 % of people of IB, IIB, IIIB Groups, respectively and in all deceased patients with decompensation; peptic ulcer of the duodenal bulb - in 16.7 %, 14.3, 16.7, 22.2, 15.8, 17.4, 16.7, 44.4 and 13.2 % of persons IA, IIA, IB, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups respectively; peptic ulcer of the stomach - in 5.5 %, 11.1, 10.5, 11.8, 3.7, 11.1 and 7.5 % of people of IIIA, IB, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively; chronic hemorrhoids - in 16.7 %, 14.3, 22.2, 22.2, 31.6, 32.3, 44.4, 44.4 and 58.5 % of people with IA, IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC and IIIC Groups, respectively; exomphalos was in persons with subcompensation and decompensation in 28.7 % (51 out of 178) cases; chronic pancreatitis and chronic cholecystitis were found in all patients who died; gallstone disease was in 14.3 %, 22.2, 11.1, 15.8, 26.5, 14.8, 22.2 and 32.1 % of persons of IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively; gallbladder cholangitis was detected in 2.9 %, 3.7, 22.2 and 28.3 % of persons of IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively; gallbladder hypotonia was in 16.7 %, 21.4, 22.2, 22.2, 21.1, 35.3, 20.4, 22.2 and 35.8 % of cases in IA, IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups respectively. In 11.3 % (6 out of 53) persons of Group IIIC hepatocellular carcinoma was diagnosed. The significant difference of the detection frequency of the erosive gastroduodenitis, the pancreatic necrosis and the atrophy of the pancreas in Class C compared with Class A in Groups I and III, respectively, was detected, $p < 0.05$.

The significant difference of the detection frequency of the erosive gastroduodenitis in Class C compared with Class B in Groups I, II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the erosive gastroduodenitis in Class B compared with Class A in Groups II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the exomphalos, the Grade I esophageal varices, the gastric varices, the chronic hemorrhoids, the cholangitis

and the hepatocellular carcinoma in Class C compared with Class B in Group III was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the exomphalos in Class C compared with Class A in Groups II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the chronic hemorrhoids and the cholangitis in Class C compared with Class A in Group III was detected, $p < 0.05$.

Among the diseases of the endocrine system, there was type I diabetes mellitus in 2.9 and 3.8 % of the patients of IIIB and IIIC Groups, respectively; type II diabetes mellitus - in 14.3 %, 44.4, 15.8, 38.2, 1.8, 33.3 and 35.8 % of people in IIA, IIIA, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively; thyroiditis - in 14.3 %, 22.2, 21.1, 29.4, 7.4, 33.3 and 35.8 % of people in IIA, IIIA, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively.

Concomitant diseases of the urinary tract organs were: chronic pyelonephritis in 21.4 %, 22.2, 11.1, 21.1, 26.5, 22.2, 33.3 and 37.7 % of persons of IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups respectively; kidney cysts - in 7.1 %, 16.7, 5.3, 20.6, 5.5, 33.3 and 41.5 % of patients of IIA, IIIA, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups respectively; chronic kidney disease (CKD) according to the acts was diagnosed in 14.3 %, 33.3, 36.8, 47.0 % of people of IIA, IIIA, IIB, IIIB Groups, respectively, and in all patients with the stage of decompensation. The significant difference of the detection frequency of the kidney cyst in Class C compared with Class A in Group III was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the kidney cyst in Class C compared with Class B in Group III was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the CKD in the history in Class C compared with Class A in Groups I, II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the CKD in the history in Class C compared with Class B in Groups I, II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$.

Among the disorders of the respiratory system in the deceased patients were: hydrothorax - in 33.3 %, 64.3, 72.2, 55.5, 84.2, 91.2 % of cases in IA, IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively; the pulmonary oedema - in 33.3 %, 57.1, 61.1, 44.4, 84.2, 91.2 % of persons in IA, IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB Groups, respectively and in all deceased patients with the stage of decompensation; lung emphysema was detected in 14.3 %, 27.8, 15.8, 32.3, 5.5, 22.2 and 35.8 % of patients in IIA, IIIA, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively; pneumonia - in 11.1 %, 10.5, 17.4, 24.1, 33.3 and 41.5 % of patients with the stage of subcompensation and decompensation; pleurisy - in 5.5 %, 5.3, 8.8, 9.2, 22.2 and 28.3 % of people in IIIA, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively; chronic bronchitis - in 14.3 %, 27.8, 22.2, 31.6, 50.0, 33.3, 100.0 and 100.0 % of cases in IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively. The significant difference of the detection frequency of the hydrothorax and the pulmonary edema in Class C compared with Class A in Groups I, II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$.

The significant difference of the detection frequency of the hydrothorax in Class C compared with Class B in Group I was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the pulmonary edema in Class C compared with Class B in Groups I and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the pneumonia and the pleurisy in Class C compared with Class A in Group III was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the pneumonia and the pleurisy in Class C compared with Class B in Group III was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the chronic bronchitis in Class C compared with Class A in Groups II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the chronic bronchitis in Class C compared with Class B in Groups II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$.

Medical impression also included the disorders of the central nervous system, among which were: encephalopathy - in 66.6 %, 71.4, 83.3 % of people of IA, IIA, IIIA Groups, respectively, and in all patients with subcompensation and decompensation; alcoholic delirium - in 16.7 %, 16.7, 22.2, 17.6, 29.6 and 37.7 % of persons of IA, IIIA, IB, IIIB, IC and IIIC Groups, respectively. The significant difference of the detection frequency of the encephalopathy in Class B compared with Class A in Groups II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the encephalopathy in Class C compared with Class A in Group III was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the alcoholic delirium in the history in Class C compared with Class B in Group III was detected, $p < 0.05$.

Special attention should be paid to the analysis of changes in the cardiovascular system. In particular, hydropericardium as a manifestation of cirrhotic cardiac decompensation was observed in 50.0, 78.6 % of patients in IA, IIA Groups, respectively, and in all deceased patients of other Groups. The significant difference of the detection frequency of the hydropericardium in Class C compared with Class A in Group I was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the hydropericardium in Class B compared with Class A in Group I was detected, $p < 0.05$. When comparing the size of the left ventricle in the deceased people, a significant increase in the Groups II and III ($p < 0.05$) was noticed, however, the size of the right ventricle did not differ in persons with different stages of compensation ($p > 0.05$).

Hypertension was concomitant in 64.3 %, 88.9, 33.3, 73.7, 85.3, 66.6 and 64.6 % of cases in IIA, IIIA, IB, IIIB, IIIC and IIIC Groups, respectively; people of IIA, IIIA, IIB, IIIB and IC Groups respectively ischemic heart disease (IHD) - in 78.6 %, 77.8, 68.4, 79.4, 7.4 % of people of IIA, IIIA, IIB, IIIB and IC Groups, respectively and in all persons of IIC, IIIC Groups who died. The significant difference of the detection frequency of the hypertensive illness and the IHD in Groups IIA and IIIA

compared with Group IA was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the hypertensive illness and the IHD in Class C compared with Class A in Group III was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the hypertensive illness in Class C compared with Class B in Groups I and III, respectively, was detected, $p < 0.05$.

The violations of the rhythm by atrial fibrillation type were recorded in the acts of pathological anatomical examination in 28.6 %, 33.3, 21.1, 32.3, 44.4 and 15.1 % of persons in IIA, IIIA, IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups; according to the extrasystole type - in 33.3 %, 35.7, 38.9, 44.4, 31.6, 55.9, 53.7, 55.5 and 64.1 % of persons of IA, IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively. The significant difference of the detection frequency of the atrial fibrillation and chronic venous insufficiency of the lower extremities vessels in Class C compared with Class B in Group III was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the extrasystole in Class C compared with Class A in Group III was detected, $p < 0.05$.

The history of the deceased patients included an ischemic stroke in 14.3 %, 22.2, 15.8, 20.6, 22.2 and 11.3 % of cases in IIA, IIIA, IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups, respectively, myocardial infarction - in 28.6 %, 22.2, 21.1, 14.7, 22.2 and 11.3 % of cases in IIA, IIIA, IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups, respectively. Chronic venous insufficiency was in 7.1 %, 16.7, 11.1, 15.8, 14.7, 20.4, 33.3 and 39.6 % of persons in IA, IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively. The significant difference of the detection frequency of the chronic venous insufficiency of the lower extremities vessels in Class C compared with Class B in Group III was detected, $p < 0.05$.

The obliterating atherosclerosis of the lower limb vessels was observed in 7.1 %, 16.7, 15.8, 26.5, 33.3 and 43.4 % of the deceased of IIA, IIIA, IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups, respectively. The significant difference of the detection frequency of obliterating atherosclerosis of the lower extremities vessels in Class C compared with Class A in Group III was detected, $p < 0.05$.

Ischemic abdominal syndrome was diagnosed in 11.1 %, 5.3, 14.7, 11.1 and 15.1 % of people of IIIA, IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups, respectively.

Changes in the bloodstream were characterized by significant atherosclerotic lesions, especially in the deceased of Groups II and III. In particular, atherosclerosis of the coronary arteries at the stage of lipoidosis was in 16.7 %, 85.7, 88.9, 22.2, 89.5, 91.2, 24.1 % of persons of IA, стопчик, абзац, 5, рядок 6 - IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC Groups, respectively, and in all deceased of IIC and IIIC Groups; at the stage of an atheromatous plaque - in 64.3 %, 66.7, 68.4, 76.5, 88.9 and 90.6 % of persons in IIA, IIIA, IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups, respectively; at the stage of complicated atherosclerotic plaque - in 14.3 %, 27.8, 15.8, 29.4, 22.2 and 32.1 % of persons of IIA, IIIA, IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups, respectively. People of Groups II and III had the narrowing of coronary arteries, mostly of the left. In particular, the narrowing of the coronary artery by 10 % was in 21.4 %, 27.8, 31.6,

32.3, 33.3 and 39.6 % of patients in IIA, IIIA, IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups, respectively; by 30 % - in 14.3 %, 16.7, 15.8, 17.6, 22.2 and 24.5 % of persons in IIA, IIIA, IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups, respectively; by 50 % - in 7.1 %, 11.1, 10.5, 14.7, 11.1 and 13.2 % of persons of IIA, IIIA, IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups, respectively; by 90 % - in 16.7 %, 10.5 and 11.8 % of the people of IIIA, IIB and IIIB Groups, respectively. Atherosclerotic changes in the iliac artery were manifested by lipoidosis in 14.3 %, 16.7, 22.2, 26.3, 29.4, 48.1, 66.7 and 60.4 % of cases in IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively; atheromatous plaques - in 7.1 %, 16.7, 15.8, 17.6, 33.3 and 37.7 % of patients in IIA, IIIA, IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups, respectively; complicated atheromatous plaques - in 5.5 %, 10.5, 11.8, 11.1 and 13.2 % of people of IIIA, IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups, respectively.

The aortic atherosclerosis was recorded at the stage of lipoidosis in 33.3 %, 44.4 and 46.3 % of the people of IA, IB and IC Groups, respectively, and in all patients of Groups II and III; at the stage of atheromatous plaque - in 71.4 %, 61.1, 22.2, 89.5, 82.3, 29.6, 77.8 and 85.2 % of patients in IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC, IIC in IIIC Groups, respectively; at the stage of the complicated atheromatous plaque - in 14.3 %, 22.2, 21.1, 26.5, 22.2 and 30.2 % of people in IIA, IIIA, IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups, respectively.

The changes in the valves of the heart were also detected. In particular, the sclerosis of the aortic valve was in 7.1%, 11.1, 11.1, 15.8, 17.4, 1.8, 22.2 and 30.2 % of patients of IIA, IIIA, IB, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively; the mitral valve sclerosis - in 7.1 %, 16.7, 10.5, 17.4, 1.8, 11.1 and 22.6 % of people in IIA, IIIA, IIIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively. The atherosclerosis of the base of the brain vessels at the stage of lipoidosis was found in 50.0 %, 55.5, 42.1, 79.4, 3.7, 100.0 and 96.2 % of persons in IIA, IIIA, IIB, IIIB, IC, IIC and IIIC Groups, respectively; at the stage of atheromatous plaque - in 21.4 %, 27.8, 21.1, 41.2, 55.5 and 69.8 % of persons of IIA, IIIA, IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups, respectively. The narrowing of the common carotid artery by 20 % was revealed in 5.3 %, 5.9, 11.1 and 13.2 %, of cases in IIB, IIIB, IIC and IIIC Groups, respectively. The significant difference of the detection frequency of the lipoidosis and atheromatous plaque of the coronary arteries and aorta, the lipoidosis of the brain base vessels in Groups IIA and IIIA compared with Group IA was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the coronary arteries atheromatous plaque and the coronary artery stenosis by 90.0 % in Class C compared with Class A in Group III was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the ileum arteries lipoidosis in Class C compared with Class A in Groups I, II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the ileum arteries lipoidosis in Class C compared with Class B in Groups II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the coronary artery stenosis by 90.0%, atheromatous

plaque of the ileum arteries and the atheromatous plaque of the brain base vessels in Class C compared with Class B in Group III was detected, $p < 0.05$.

The significant difference of the detection frequency of the vessels of the brain base lipoidosis in Class C compared with Class A in Group II was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the vessels of the brain base lipoidosis and atheromatous plaque in Class C compared with Class A in Group III was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the vessels of the brain base lipoidosis in Class C compared with Class A in Group II was detected, $p < 0.05$. The significant difference of the detection frequency of the lipoidosis of the brain base vessels in Class C compared with Class B in Groups II and III, respectively, was detected, $p < 0.05$.

The indicators of the size of the left ventricle were 1.22, 1.33 and 1.36 times higher in Groups IIA, IIB, IIC compared to patients of Groups IA, IB, IC, respectively ($p < 0.05$). The indicators of the size of the left ventricle were 1.44, 1.39 and 1.40 times higher in Groups IIIA, IIIB, IIIC compared to patients of Groups IA, IB, IC, respectively ($p < 0.05$). When comparing the indicators of the size of the right ventricle in Groups II and III compared to patients of Group I, depending on the compensation of the disease, no significant difference was found between the indices ($p > 0.05$).

The analysis of the pathoanatomical study maps of the deceased from LC was carried out. In all cases the signs of portal hypertension, hepatosplenomegaly, cytolytic, hepatodepressive, mesenchymal inflammatory, hepatopulmonary syndromes were revealed. All persons with subcompensation and decompensation had hepatotoxic syndrome. More than 80 % had symptoms of cholestasis, more than 90 % of people suffered from the liver encephalopathy. The disturbances in the digestive, respiratory, urinary, cardiovascular, endocrine and nervous systems were revealed.

All persons with decompensation, and about half of people with subcompensation had ascites. More than 70 % of those who suffered from fatty necrosis of the gland had pancreatic necrosis and peritonitis ascites. Lipodystrophy and atrophy of the pancreas were more pronounced in people with NAFLD and ALD associated with insulin resistance and obesity. The degree of severity of varicose veins of the esophagus and stomach corresponded to the degree of LC compensation; bleedings were observed in persons with stages B and C, especially in those who had a combination of ALD and insulin resistance and obesity. Concomitant diseases were chronic pancreatitis, chronic cholecystitis and chronic gastroduodenitis. 66.1 % of patients with subcompensation and all people with decompensation had erosive gastroduodenitis, 39.3 % of patients suffered from chronic hemorrhoids, 26.8 % of persons had gallbladder hypotonia, 21.3 % of people had gallstone disease, in 17.1 % of people was ulcer of duodenal bulb, 6.9 % of people had stomach ulcer, 9.3 % of people suffered from cholangitis. Hepatocellular carcinoma was detected in 5.3% of patients of Group III.

All patients suffered from respiratory system disorders. More pronounced changes were observed in those who combined ALD and insulin resistance and obesity: hydrothorax was in all persons with stage C, in 46.7 % of the patients of IA+B Group, in 75.7 % of patients of IIA+B Group and in 84.6 % in IIIA+B Group; the pulmonary edema was in all persons with stage C, in 40.0 % of people in IA+B Group, in 72.7 % of persons in IIA+B Group and in 75.0 % in IIIA+B Group; emphysema was in 4.3 % in Group I, 16.7 % in Group II and 33.3 % in Group III; pleurisy was in 7.2 and 7.1 % in Groups I and II with decompensation respectively and in 18.1 % in Group III; pneumonia was in the deceased with stages of subcompensation and decompensation in 22.2 % in IB+C Group, in 17.9 % of persons in IIB+C Group and in 32.2 % of persons in IIIB+C Group; chronic bronchitis was in one third of all patients of Group I, in 40.5 % in Group II and 57.1 % in Group III.

Atherosclerotic changes in the vascular bed were more pronounced in persons of Group II and especially of Group III, and were accompanied by more frequent development of complicated atherosclerotic plaque with narrowing of the lumen of the coronary and carotid arteries. Also people of Groups II and III had more often sclerosis of the aortic and mitral valve of the heart. Ischemic stroke was anamnestically recorded in cards of the deceased of Group II in 16.7 %, in Group III - in 16.2 %, myocardial infarction - in 23.8 % of patients of Group II and in 14.3 % in Group III. Among the concomitant diseases were: hypertension in 4.3, 69.0, 75.2 % of people in Groups I, II and III, respectively; coronary artery disease in 5.8, 78.6, 89.5 % of persons of Groups I, II and III, respectively; chronic venous insufficiency of the lower extremities vessels in 17.4, 16.7 and 27.6 % of persons in Groups I, II and III, respectively; obliterating atherosclerosis of the lower limbs vessels in 16.7 and 33.3 % of persons in II and III Groups, respectively; ischemic abdominal syndrome in 9.5 and 14.3 % of people in Groups II and III, respectively.

People who died from LC had rhythm disturbances; atrial fibrillation was in one third of all persons of Group II and in 18.1 % of Group III; ectopic heartbeat was in half of patients in Group I, in 38.1 and 39.0 % in Groups II and

III, respectively. Among disorders of the urinary system, chronic pyelonephritis was detected in 25.9 %, kidney cysts - in 18.5 %, chronic kidney disease - in 25.0 % in Groups II and III (stage A), 43.4 % in Groups II and III (stage B) and all persons with stage C. Among the endocrine disorders were: type II diabetes mellitus in 19.0 % of patients of Group II and in 38.1 % of Group III, thyroiditis was found in 21.3 % of cases, preferably in combination of ALD and insulin resistance and obesity. Encephalopathy was in 76.3 % of patients with stage A and in all persons with stages B and C. Alcoholic delirium was in the history of one third of people in Groups I and III, respectively.

Analyzing the features of internal organs disorders and the structure of concomitant pathology in the deceased persons with ALD at the stage of cirrhosis of the liver associated with insulin resistance and obesity, it was revealed that along with the characteristic syndromes of liver cirrhosis (portal hypertension, hepatosplenomegaly, cytolytic, hepatodepressive, mesenchymal inflammatory, hepatopulmonary, hepatorenal, cholestatic, hepatic encephalopathy), disorders of the organs of the digestive, respiratory, urinary, cardiovascular, endocrine and nervous systems were more pronounced. With increasing decompensation of the disease, the number of concomitant pathologies increased. Each deceased with a combination of ALD and insulin resistance and obesity at the stage of subcompensation had more than four concomitant diseases, and at the stage of decompensation – more than six concomitant diseases. They had significant systemic atherosclerotic lesions of the vascular bed, which led to the development of acute vascular adverse events for one third of people. In 5.3 % of people with a combination of ALD and insulin resistance and obesity, hepatocellular carcinoma was detected.

Conclusions. In deceased persons with alcoholic liver disease at the stage of cirrhosis of the liver with insulin resistance and obesity the disorders of the organs of the digestive, respiratory, urinary, cardiovascular, endocrine and nervous systems were more pronounced. They had significant systemic atherosclerotic lesions of the vascular bed, which led to the development of acute vascular adverse events for one third of people.

References

1. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення перше). Львівський клінічний вісник. 2015;4(12):56–64 (Abrahamovych OO, Fayura OP, Abrahamovych OO. Comorbidity: a modern view on the problem; classification (first notice). Lviv Clinical Bulletin. 2015;4(12):56-64) (Ukrainian) <https://doi.org/10.25040/lkv2015.04.056>
2. Гудков РА, Коновалов ОЕ. Коморбидность, мультиморбидность, полипатии – три взгляда на сочетанную патологию. Вестник РУДН. Медицина. 2015;1:39–45 (Gudkov RA, Konovalov OE. Comorbidity, multimorbidity, polyopathies - three views on combined pathology. RUDN. Journal of Medicine. 2015;1:39-45) (Russian).
3. Мельник ПС, Дзюба ОМ, Кудренко МВ, Дуднюк СВ, Чепелевська ЛА, Слабкий ГО. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 р. МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». К.: МБЦ «Медінформ»; 2018. 458 с. (Melnik PS, Dziuba OM, Kudrenko MV, Dudnyk SV, Chepelevska LA, Slabkyi HO. Annual report on the health status of the population, the sanitary and epidemiological situation and the results of the Ukrainian health care system, 2017. Ministry of health of Ukraine, GA "Ukrainian Institute of Strategic Studies Ministry of Health of Ukraine". Kyiv; 2018. 458 p.) (Ukrainian).
4. Фадєєнко ГД, Несен АО. Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх хвороб. Український терапевтичний журнал. 2015;2:7–15 (Fadenko DG, Nessen AO. Comorbidity and integrative role of therapy of internal diseases. Ukrainian Therapeutic Journal. 2015;2:7-15) (Ukrainian).

5. Шарабчиев ЮТ, Антипов ВВ, Антипова СИ. Коморбидность – актуальная научная и научно-практическая проблема медицины XXI века. Медицинские новости. 2014;8:6–11 (Sharabchiev UT, Antipov VV, Antipov SI. Comorbidity is a topical scientific and practical problem of 21st century medicine. Medical news. 2014;8:6-11) (Russian).
6. Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2015;35:2072-2078. <https://doi.org/10.1111/liv.12798>
7. Parikh NS, Navi BB, Schneider Y, Jesudian A, Kamel H. Association Between Cirrhosis and Stroke in a Nationally Representative Cohort. *JAMA Neurology.* 2017;74(8):927-932. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0923>
8. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, Roerecke. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Review* [Internet]. 2010 Jul. [cited 2019 Jan 17]; 29(4):437-445. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x>. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x>
9. Schiavo L, Busetto L, Cesaretti M, Zelber-Sagi Sh, Deutsch L, Iannelli A. Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(30):3330-3346. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3330>
10. Wu WKK, Zhang L, Chan MTV. Autophagy, NAFLD and NAFLD-Related HCC. *Obesity, Fatty Liver and Liver Cancer.* 2018;127-128. https://doi.org/10.1007/978-981-10-8684-7_10
11. Tsai MC, Yang TW, Wang CC, Wang YT, Sung WW, Tseng MH et al. Favorable clinical outcome of nonalcoholic liver cirrhosis patients with coronary artery disease: A population-based study. *World J Gastroenterol.* 2018;24(31):3547-3555. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i31.3547>

Стаття надійшла до редакції журналу 22.01.2020 р.

Conflict of interest

The author of this article claims that there is no conflict of interest.

Features of the State of Internal Organs and the Structure of Comorbidity in Deceased Persons with Alcoholic Liver Cirrhosis, Non-alcoholic Fatty Liver Disease at the Cirrhosis Stage and Alcoholic Liver Cirrhosis Associated with Insulin Resistance and Obesity

N. Matkovska

Introduction. Today, the most common pathologies among the chronic diffuse liver diseases is non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease.

The aim of the study. The aim of the work was to study the peculiarities of the the state of internal organs in deceased persons with alcoholic liver cirrhosis (ALC), NAFLD at the cirrhosis stage and ALC associated with insulin resistance (IR) and obesity on the basis of analysis of protocols of pathoanatomical research.

Materials and methods. 216 protocols of the pathoanatomical study of patients with liver cirrhosis (LC). Among the deceased were: 69 (31.9 %) patients with ALC, 42 (19.4 %) patients with NAFLD at the cirrhosis stage and 105 (48.6 %) persons with ALC associated with IR and obesity.

Results. In deceased persons with ALC associated with IR and obesity, it was revealed that disorders of the organs of the digestive, respiratory, urinary, cardiovascular, endocrine and nervous systems were more pronounced. Each deceased with a combination of ALD and IR and obesity at the stage of subcompensation, had more than four, and at the stage of decompensation - more than six concomitant diseases. They had significant systemic atherosclerotic lesions (SAL) of the vascular bed. In 5.3 % of people with ALC associated with IR and obesity, hepatocellular carcinoma was detected.

Conclusions. In deceased persons with ALC with IR and obesity the disorders of the organs of the digestive, respiratory, urinary, cardiovascular, endocrine and nervous systems were more pronounced. They had significant SAL of the vascular bed, which led to the development of acute vascular adverse events for one third of people.

Keywords: comorbidity, non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis, alcoholic.

Особливості стану внутрішніх органів і структура коморбідних уражень у померлих із алкогольним цирозом печінки, неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії цирозу та з алкогольним цирозом печінки, асоційованим з інсулінорезистентністю та ожирінням

Н. Р. Матковська

Вступ. Вивчення особливостей перебігу хвороб та курації хворих за умов коморбідності є загальносвітовою проблемою сьогодення, що не тільки визначає індивідуальний прогноз для хворого, але й суттєво впливає на показники смертності на загальнопопуляційному рівні. Більшість людей із хронічними неінфекційними недугами мають більш ніж одну хворобу, що потребує врахування усіх взаємодіючих чинників та ризиків. Сучасні базові світові рекомендації зосереджуються не лише на додаткових чинниках ризику, але й на асоціації хвороб, що значно погіршують умови одужання і призводять до скорочення тривалості життя. Доведено, що супутні хвороби не лише погіршують перебіг основної недуги, але й призводять до її хронізації. Серед коморбідних хвороб на найбільшу увагу заслуговують ті, що мають спільні патогенетичні ланки з основною недугою, чи іншу залежність між ними (анатомічна близькість уражених органів, причинно-наслідковий зв'язок). Але не виключається і випадкове поєднання хвороб.

Сьогодні найчастішим ураженням серед хронічних дифузних хвороб печінки визнано неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), яка виявляється у 20,0–35,0 % дорослого населення як у індустріально розвинутих країнах, так і в країнах, що розвиваються. Хвороба тривалий час має безсимптомний перебіг. Початковими проявами НАЖХП є жировий гепатоз і стеатогепатит з інсулінорезистентністю та ожирінням. Проте за несприятливих умов патологічний процес трансформується у цироз печінки (ЦП) та може призвести до виникнення гепатоцелюлярної карциноми. Патогенез НАЖХП складний і асоційований із порушенням ліпідного та вуглеводного обміну, виникненням оксидативного стресу, імунно-запальної відповіді, активацією фіброзогенезу й апоптозу, ураженням судинного русла. Такі ж патогенетичні ланки властиві іншій поширеній хворобі печінки – алкогольній хворобі печінки (АХП). Часто на початкових стадіях ураження печінки поєднання АХП та НАЖХП не розпізнається саме через спільність патогенетичних механізмів. Проте на більш пізніх, заавансованих стадіях із виникненням фіброзу та ЦП поєднання стає більш очевидним і виявляється системними ускладненнями, характерними для кожної з нозологій. Така коморбідність набуває ознак «смертельного дуєту», що характеризується незворотністю, негативним і прогностично несприятливим перебігом.

Мета. З'ясувати особливості змін внутрішніх органів і структури коморбідних уражень у померлих із алкогольним цирозом печінки (АЦП), НАЖХП на стадії цирозу та АЦП, асоційованим із інсулінорезистентністю та ожирінням, на основі аналізу протоколів патолого-анатомічного дослідження.

Матеріали й методи. Проаналізовано 216 протоколів патолого-анатомічного дослідження померлих на ЦП на базі патолого-анатомічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні за період 2005–2018 рр. (серед них 64 жінки та 152 чоловіка). Середній вік хворих становив $(54,0 \pm 13,4)$ років: жінок – $(46,3 \pm 8,1)$ років, чоловіків – $(58,9 \pm 12,3)$ років, середня тривалість хвороби – $(6,3 \pm 1,7)$ року. Хворих розподілено за віком: 79 померлих були молодого віку (26 жінок, 53 чоловіки), 103 – середнього віку (27 жінок, 76 чоловіків), 34 – похилого віку (11 жінок, 23 чоловіки). Серед померлих було 69 (31,9 %) хворих на АЦП (І група), 42 (19,4 %) – на НАЖХП на стадії ЦП (ІІ група) та 105 (48,6 %) – із поєднанням АЦП та інсулінорезистентності й ожиріння (ІІІ група).

АХП діагностували відповідно до адаптованої клінічної настанови «Алкогольна хвороба печінки» (Державний експертний центр МОЗ України, Українська гастроентерологічна асоціація, Київ, 2014) та Наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. згідно з протоколом надання медичної допомоги за спеціальністю «Алкогольний гепатит». НАЖХП діагностували відповідно до адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» та Наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит», Рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), інсулінову резистентність і ожиріння діагностували відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO).

Відповідно до критеріїв С. G. Child – R. N. Pugh серед померлих І групи зі стадією А було 6 (8,7 %) хворих (ІА група), зі стадією В – 9 (13,0 %) хворих (ІВ група), зі стадією С – 54 (78,3 %) хворих (ІС група); серед померлих ІІ групи зі стадією А було 14 (42,9 %) хворих (ІІА група), зі стадією В – 19 (45,2 %) хворих (ІІВ група), зі стадією С – 9 (11,9 %) хворих (ІІС група); серед померлих ІІІ групи зі стадією А було 28 (26,6 %) хворих (ІІІА група), зі стадією В – 34 (32,4 %) хворих (ІІІВ група), зі стадією С – 43 (41,0 %) хворих (ІІІС група).

Критеріями виключення були померлі з виявленим ЦП вірусного, токсичного (окрім алкогольного), аутоімунного генезу, метаболічними хворобами печінки.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета програмного забезпечення Statistica v. 12.0, StatSoft, США та Microsoft Exel. Використовували показники параметричної статистики – середнє арифметичне значення (М) і стандартне відхилення (SD). Для визначення значущості відмінностей між групами під час розподілу, близького до нормального, використовували точний критерій Р. Фішера. Статистично значущим вважали відмінності за $p < 0,05$.

Результати. У всіх померлих виявлено ознаки портальної гіпертензії, гепатоспленомегалії, цитолізного, гепатодепресивного, мезенхімально-запального, гепатопульмонального синдромів. У всіх померлих із субкомпенсацією і декомпенсацією був гепаторенальний синдром. Понад 80,0 % мали ознаки холестазу, понад 90,0 % – печінкову енцефалопатію.

Були ураження серцево-судинної системи, органів дихання, травлення, сечовиділення, ендокринної і нервової систем.

Атеросклерозні зміни судинного русла більш виражені у померлих II, і, особливо, III групи. Вони супроводжувалися частішим виникненням ускладненої атеросклерозної бляшки, звуженням просвіту вільцевих і сонної артерій. У померлих II і III груп частіше виявляли склерозування мітрального клапана та клапана аорти. Анамнестично ішемічний інсульт зазначений у картах 16,7 % померлих II групи, 16,2 % III групи, інфаркт міокарда – у 23,8 % померлих II групи та у 14,3 % III групи. Серед супутніх хвороб – гіпертонічна хвороба (у 4,3, 69,0 і 75,2 % померлих I, II і III груп відповідно); ішемічна хвороба серця (у 5,8, 78,6 і 89,5 % померлих I, II та III груп відповідно); хронічна венозна недостатність судин нижніх кінцівок (у 17,4, 16,7 та 27,6 % померлих I, II і III груп відповідно); облітеративний атеросклероз судин нижніх кінцівок (у 16,7 і 33,3 % померлих II і III груп відповідно); ішемічний абдомінальний синдром (у 9,5 і 14,3 % померлих II і III груп відповідно).

У померлих на ЦП виявляли порушення ритму, зокрема, фібриляція передсердь була у третини померлих II групи та у 18,1 % III групи; екстрасистоля була у половини померлих I групи, у 38,1 і 39,0 % померлих II і III груп відповідно.

У всіх померлих виявлено ураження дихальної системи. Більш виражені зміни спостерігали у померлих за поєднання АХП та інсулінорезистентності й ожиріння: гідроторакс був у всіх померлих зі стадією С, у 46,7 % – ІА+В групи, у 75,7 % – ІА+В групи та у 84,6 % ІІА+В групи; набряк легень був у всіх померлих зі стадією С, у 40,0 % – ІА+В групи, у 72,7 % – ІА+В групи та у 75,0 % ІІА+В групи; емфізема легень була у 4,3 % померлих I групи, у 16,7 % – II групи та у 33,3 % – III групи; плеврит був у 7,2 і 7,1 % померлих I і II груп із декомпенсацією відповідно та у 18,1 % померлих III групи; пневмонія була у померлих зі стадіями субкомпенсації та декомпенсації, з яких у 22,2 % померлих – ІВ+С групи, у 17,9 % – ІІВ+С групи та у 32,2 % – ІІІВ+С групи; хронічний бронхіт – у третини померлих I групи, у 40,5 % – II групи та у 57,1 % – III групи.

Асцит був у всіх померлих із декомпенсацією, а у померлих із субкомпенсацією – близько у половини. Понад 70,0 % померлих із жировими некрозами чіпця мали панкреонекроз і асцит-перитоніт. Ліподистрофія та атрофія підшлункової залози були більш виражені у померлих із НАЖХП і за поєднання АХП з інсулінорезистентністю та ожирінням. Ступінь вираженості варикозно розширених вен стравоходу та шлунка відповідав ступеню компенсації ЦП, а кровотечі спостерігались у померлих зі стадіями В і С та частіше виникали за поєднання АХП та інсулінорезистентності й ожиріння. Супутніми хворобами у всіх померлих були хронічний панкреатит, хронічний холецистит, хронічний гастродуоденіт. У 66,1 % померлих із субкомпенсацією та у всіх із декомпенсацією виявлено ерозивний гастродуоденіт, у 39,3 % – хронічний геморой, у 26,8 % – гіпотонію жовчного міхура, у 21,3 % – жовчно-кам'яну хворобу, у 17,1 % – виразку цибулини дванадцятипалої кишки, у 9,3 % – холангіт, у 6,9 % – виразку шлунка, у 5,3 % померлих III групи – гепатоцелюлярну карциному.

Цукровий діабет 2-го типу діагностований у 19,0 % померлих II групи та у 38,1 % померлих III групи, тиреоїдит – у 21,3 % померлих, переважно за поєднання АХП та інсулінорезистентності й ожиріння.

Діагностика уражень сечовидільної системи дала змогу виявити хронічний пієлонефрит у 25,9 % померлих, кісту нирок – у 18,5 %, хронічну хворобу нирок – у 25,0 % померлих II і III груп зі стадією А, у 43,4 % померлих II та III груп зі стадією В та у всіх померлих зі стадією С.

Енцефалопатія була у 76,3 % померлих зі стадією А та у всіх померлих зі стадіями В і С. Алкогольний делірій у анамнезі був у третини померлих I і III груп відповідно.

Аналіз особливостей і структури коморбідних уражень внутрішніх органів у померлих із АХП на стадії ЦП за поєднання з інсулінорезистентністю та ожирінням показав, що крім характерних для ЦП синдромів (портальної гіпертензії, гепатоспленомегалії, цитолізного, гепатодепресивного, мезенхімально-запального, гепатопульмонального, холестаза, печінкової енцефалопатії) частіше були ураження систем органів травлення, дихання, сечовиділення, а також серцево-судинної, ендокринної та нервової систем. У них виявлено значні системні атеросклерозні ураження судинного русла, що у третини померлих призвели до виникнення гострих судинних несприятливих подій. У 5,3 % померлих із поєднанням АХП на стадії ЦП та інсулінорезистентності й ожиріння виявлено гепатоцелюлярну карциному.

Висновки. У померлих із АХП на стадії ЦП за поєднання з інсулінорезистентністю і ожирінням частіше констатували ураження систем органів травлення, дихання, сечовиділення, а також серцево-судинної, ендокринної і нервової систем. У них виявлено значні системні атеросклеротичні ураження судинного русла, що у третини призвели до виникнення гострих судинних несприятливих подій.

Ключові слова: коморбідність, неалкогольна жирова хвороба печінки, алкогольний цироз печінки.

Information about the author

Матковська Наталія Романівна; Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра терапії і сімейної медицини Навчально-наукового інституту післядипломної освіти (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; +38 (034) 2-255-32-69; кандидат медичних наук, доцент, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Кропивницького, 16; +38 050 66 55 067, nmail4you@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9924-2127>).



**O. P. Fayura¹, M. O. Abrahamovych¹,
O. O. Abrahamovych¹, L. R. Fayura²**

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

² Institute of Cell Biology of the National Academy
of Sciences of Ukraine

Redox Homeostasis Index as a Criterion for Differentiated Inclusion of Antioxidants to the Complex Treatment of Patients with Liver Cirrhosis of Different Severity and Evaluation of Its Effectiveness

Introduction. It is known that the features of occurrence, course and severity of the internal organs diseases are largely determined by the oxidative stress - the redox homeostasis imbalance with the prooxidants system prevalence, which realizes its pathogenetic mechanism through the endothelial dysfunction [1, 2, 6, 7]. Liver cirrhosis (LC) is not an exception. However, the enzymatic and non-enzymatic mechanisms of protection of the organism from the oxidative stress, which should create a kind of "shield" for the cells [23, 24] in the cirrhotic patients, are weakened [23]. Among the protective substances, there are vitamins, especially A, C, E, as well as microelements, including selenium [11, 14, 31]. But the reactive oxygen species (ROS) in the cirrhotic patients are not sufficiently neutralized with all the pathological consequences of this. Taking into account the important role of oxidative stress among the etiological and pathogenetic mechanisms of the occurrence and course of the disease, the pharmacological impact on it deserves priority in the complex treatment of the cirrhotic patients, requiring treating it as one of the main "targets".

The efficacy of the treatment of the cirrhotic patients largely determines the correctness of the redox homeostasis assessment, definition of the variant and severity of the pro- and antioxidants ratio disorders in it, allowing to include the necessary drugs to the treatment complex differentially.

The aim of the study. To characterize the redox homeostasis index (RHI) as a criterion for the differential inclusion of the antioxidants to the complex treatment of patients with liver cirrhosis of different severity and evaluation of its effectiveness.

Materials and methods. The study was conducted in three steps. With the preliminary stratification by the

presence of LC (Order of the Ministry of Health (MOH) of Ukraine N 271 dated June 13, 2005 "On approval of Protocols for the Medical Care Provision on the Specialty "Gastroenterology") and in the accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the relevant laws of Ukraine, 75 patients (23 women (30.7 %), 52 men (69.3 %) of average age - 47.2 ± 10.4 years) were involved in the randomized study, for whom the complex clinical-laboratory-instrumental examination and inpatient treatment (sub-item 1.11, item 4 of the above-mentioned Order N 271 dated June 13, 2005) at Lviv Regional Hepatology Center, established on the basis of the Department of Internal Medicine N 1 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University and the Gastroenterology Department of the Municipal Nonprofit Enterprise of Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital" after obtaining the written consent for the study.

LC of alcoholic genesis was identified in 50 patients (66.7 %), hepatitis C virus - in six patients (8.0 %). In 25.3 % of cases (19 people), the mixed etiology of LC, namely combined, was diagnosed. It was impossible to identify the cause of LC in one patient (1.3 %).

The stratification of patients with LC, depending on its severity, was determined according to the criteria of C. H. Child - R. N. Pugh. 19 (25.3 %) patients (3 women (33.3 %), 16 men (84.2 %) of average age - 43.8 ± 9.9 years) belonged to class A, 29 (38.7 %) patients (9 women (31.0 %), 20 men (69.0 %) of average age - 45.6 ± 9.4 years) - class B, 27 (36.0 %) patients (11 women (40.7 %), 16 men (59.3 %) of average age - 51.3 ± 10.8 years) - class C.

The indices of redox homeostasis were determined by the content of malondialdehyde (MDA) and catalase

(CAT). To determine the MDA content, we used a method based on the activation of lipid peroxidation by ferric ions (Fe^{2+}) (Sigma-Aldrich reagents, USA) to the amount that can be recorded spectrophotometrically. In the conditions of high temperature and acidic environment, MDA reacts with 2-thiobarbituric acid, forming a colored trimethylene complex with a maximum absorption peak of 532 nm [4]. To determine the content of CAT, we used a method based on the ability of hydrogen peroxide (H_2O_2) to form a stable colored complex with molybdenum salts (Sigma-Aldrich reagents, USA). The color intensity of molybdenum peroxide compounds depends on the amount of H_2O_2 in solution, because CAT, decomposing H_2O_2 , reduces the color intensity of the sample [3].

We proposed to calculate a comprehensive parameter of the pro- and antioxidants system status - RHI - the CAT to MDA contents ratio. Reduced RHI (<7.6) was considered as the indicator of redox homeostasis abnormality with the prooxidant system predominance, value within 7.6-18.1 - balance in the redox homeostasis system, increased (>18.1) - indicator of the antioxidant system excessive activity.

The first step of our study was to determine the RHI to detect the disorders of redox homeostasis in patients with different LC severity degrees before the treatment, i.e. obtaining the information about the presence of patients with reduced, normal and increased values, which allows us to recommend the modification of standard complex treatment using antioxidants (medicine containing retinol palmitate (vitamin A) 100 000 MO and α -tocopherol acetate (vitamin E) 0.1 g - 1 capsule per os once a day after meals daily, ascorbic acid 0.05 g - 2 tablets per os once a day after meals daily, selenium 0.0002 g - 1 tablet per os once a day after meals daily for two months) only for patients with reduced RHI.

The second step of the study was devoted to the determination of RHI after a course of complex differentiated treatment of the same patients with LC of varying severity.

The third step of the study was to compare the RHI obtained after the course of complex differentiated treatment of patients with LC varying severity degrees with the values of the RHI prior to treatment.

The actual material was processed on a personal computer in Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 and R Commander v. 2.4-4 using descriptive statistics. Each parameter was tested for normality of distribution. Student's (William Sealy Gossett's) t-test was used to compare the samples with normal distribution, three or more groups were compared by ANOVA (using J. Tukey's range test). The H. B. Mann - D. R. Whitney criterion was used to compare the samples with abnormal distribution. Comparison of three and more groups was provided using W. Kruskal - W.A. Wallis (using O. J. Dunn's test). The results obtained are presented in the form of Me [25.0 %; 75.0 %]. The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results and discussion. The results of the first step of the study devoted to the determination of RHI for the redox homeostasis disorders detection in patients with

different LC severity degrees before the treatment made it possible to distinguish the patients with its reduced within the reference ranges and increased values, being described in table 1, and modify their standard complex treatment with antioxidant administration only for the patients with RHI <7.6 .

Table 1

Redox homeostasis index in patients with liver cirrhosis of different severity degrees before the treatment (n; %; Me (25.0 %; 75.0 %); p)

LC severity classes according to the criteria of C. H. Child - R. N. Pugh		RHI					
		<7.6		7.6-18.1		>18.1	
		n	%	n	%	n	%
A; n = 19		11	57.9	3	15.8	5	26.3
Me (25.0 %; 75.0 %)		3.3 (1.7; 3.9)		10.7 (9.5; 12.9)		22.4 (22.1; 24.0)	
B; n = 29		28	96.6	1	3.4	0	0.0
Me (25.0 %; 75.0 %)		1.8 (0.8; 3.9)		14.0		-	
C; n = 27		27	100.0	0	0.0	0	0.0
Me (25.0 %; 75.0 %)		0.8 (0.5; 1.5)		-		-	
Total (n = 75)		66	88	4	5.3	5	6.7
Me (25.0 %; 75.0 %)		1.4 (0.7; 3.5)		12.4 (10.1; 14.3)		22.4 (22.1; 24.0)	
Significance (%), p	AvsB	0.02		>0.05		-	
	BvsC	> 0.05		-		-	
	AvsC	0.008		-		-	
Significance (Me (25.0 %; 75.0 %), p)	AvsB	>0.05		>0.05		-	
	BvsC	0.0006		-		-	
	AvsC	0.0007		-		-	

It was found that RHI less than the reference values was found in 66 cirrhotic patients (88.0 % of all 75 patients enrolled in the study), being 1.4 (0.7; 3.5), and taking into account the severity criteria of C. G Child - R. N. Pugh - in 11 out of 19 (57.9 %) patients of class A (3.3 (1.7; 3.9)), in 28 out of 29 (96.6 %) of class B (1.8 (0.8; 3.9)), in 27 out of 27 (100.0 %) patients of class C (0.8 (0.5; 1.5)), with a significant difference between the frequencies in classes A and B ($p = 0.02$), A and C ($p = 0.008$), and between the percentile values in classes B and C, A and C ($p = 0.0006$; $p = 0.0007$), that is, the incidence of RHI lower than the reference values increases, and its absolute value decreases in parallel with the LC severity increase.

RHI within the reference values was detected in only four cirrhotic patients (5.3 % of all 75 patients enrolled in the study), being 12.4 (10.1; 14.3), and taking into account the severity criteria of C. G. Child - R. N. Pugh - in three (15.8 %) of 19 patients of class A (10.7 (9.5; 12.9)), in one (3.4 %) of 29 patients of class B (14.0), and in none of class C, that is, the incidence of RHI within the reference values tends to decrease with the LC severity increase.

RHI higher than the reference values was found only in five cirrhotic patients of class A (6.7 % of all 75 patients enrolled in the study and 26.3 % of all 19 patients of this class), being 22.4 (22.1; 24.0), that may indicate a subclinical disorder of redox homeostasis with the antioxidant system enhanced activation in them.

The results obtained indicate that the overwhelming majority of the cirrhotic patients (71 persons, which is 94.7 % of all involved in the study) have the redox homeostasis disorders, among which, the patients with the signs of prooxidant system prevalence and the impaired antioxidant system activity are predominant (66 persons, which is 88.0 % of all 75 patients enrolled in the study), as well as the incidence of which significantly increases, and the value of RHI decreases with the LC severity increases.

Since the redox homeostasis disorders with the antioxidant system activity attenuation signs have been diagnosed in the overwhelming majority of the cirrhotic patients, determining the features, onset of the disease and the syntropic comorbid lesions severity increase, its medication adjustment is needed.

It should be noted that the liver is the main organ that stores α -tocopherol [16] - the main liposoluble antioxidant in the body, which acts by disrupting the chain structure of compounds that occur in case of lipid peroxidation [12], inactivating peroxide radicals, that were synthesized, with the formation of tocopheroxyl radical. Tocopherol acts as a non-competitive inhibitor of cyclooxygenase, a suppressor of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor β [5], causes the tumor necrosis factor α synthesis decrease in patients with alcoholic hepatitis [18], as well as hepatic stellatae cells activation prevention in patients with chronic hepatitis C [20]. Oxidative stress in patients with liver damage causes the vitamin E secretion into the plasma decrease even before its content decreases in the liver [19, 25, 32], in particular, it concerns the patients who consume alcohol in large amounts, and vitamin E content negatively correlated with the consumed ethanol amount increase and the concentration of oxidized lipoperoxides. Thus, the plasma α -tocopherol content decrease may also reflect the pro-oxidant effect of alcohol in the liver. M. Cankurtaran et al. [13] found a correlation between the decreased vitamin E content, increased triglyceride content, and sonographic findings in the liver, which are negative prognostic factors for the transformation of steatohepatitis to LC. The importance of the vitamin E antioxidant properties in the prevention of fibrosis was first proven in animal studies [34] and soon - clinically confirmed [17]. J. Kaur et al. [21] have shown that the use of vitamin E can restore redox status, prevent the oxidative stress occurrence, reduce apoptosis, and can be used as a promising tool in

the comprehensive treatment of ethanol-induced liver disease [21]. It was found that the vitamin E use contributed to the reduction of MDA content in serum and increase the content of serum nitric oxide, vitamin C and the activity of antioxidants - erythrocyte superoxide dismutase, CAT in patients undergoing hemodialysis [10, 15, 29, 33].

Ascorbic acid is the most potent intracellular and extracellular water-soluble antioxidant capable to absorb almost all physiologically important ROS by inactivating superoxide, hydroxyl anions and peroxide radical, hypochlorite and singlet oxygen [28]. Ascorbic acid is an important cofactor in enzymatic reactions that are involved in many biochemical processes, as an electron donor, being a free radical scavenger [26]. Vitamin C alone or in synergy with other substances reduces lipid peroxidation directly or indirectly through the regeneration of vitamin E [8]. It was found that the level of the vitamin C content in serum in case of alcoholic liver disease severity increases [19]. However, it has also been found that ascorbic acid in large doses induces pro-fibrotic effects [27, 29, 32], becoming a pro-oxidant and causing iron-mediated damage of liver cells [9].

Therefore, vitamins C, E have a synergistic antioxidant effect. However, vitamin C in cells can play both pro- and antioxidant roles, and the administration of large doses of ascorbate in patients with hypovitaminosis E enhances the pro-oxidant effect of vitamin C twice. In turn, the pronounced antioxidant effect of vitamin C is found only in the case of its combination with α -tocopherol, since the latter eliminates the free radicals formed in the reactions of ascorbate-stimulating lipid peroxidation. At the same time, vitamin E is rapidly destroyed in case of ascorbic acid insufficient amount. The antioxidant effect of α -tocopherol is enhanced by the enough amount of vitamin A, which helps to eliminate ROS, preventing the occurrence of lipid peroxidation in biomembranes. However, vitamin A is easily oxidized by oxygen and consumed relatively quickly. This process is autocatalytic with the formation of free radicals. Vitamin E has a stabilizing effect on retinol and β -carotene, preventing their oxidative degradation. In other words, vitamin A dose increase, should be combined with taking tocopherol, and taking tocopherol with vitamin A administration. Also, vitamin E should be used in combination with vitamin C. Thus, the effectiveness of vitamins-antioxidants depends on the fact if they are used solitary or in combination with each other, at least because the vitamins A and C that are administered separately can cause a pro-oxidant effect on the body tissues.

Selenium is an important antioxidant-microelement in human organism. In recent years, the study of its content has aroused the great interest because of the important role of selenoprotein antioxidants in an organism's protection against the oxidative stress, triggered by the ROS and reactive nitrogen compounds excess. Also it is an important component of antioxidant enzymes such as glutathione peroxidase, thioredoxin reductase and iodothyronine diiodinases [22, 30].

Therefore, taking into account the results of the first step of the study and the information provided, the standard comprehensive treatment, that was prescribed for all patients with different LC severity degrees, was modified

by the inclusion of the antioxidant medicine containing retinol palmitate (vitamin A) 100 000 MO and α -tocopherol acetate (vitamin E) 0.1 g - 1 capsule per os once a day after meals daily, ascorbic acid 0.05 g - 2 tablets per os once a day after meals daily, selenium 0,0002 - 1 tablet per os once a day after meals daily within two months only for 66 patients with reduced RHI.

The results of the second step of the study, devoted to the determination of RHI after a course of complex differentiated treatment of the same patients with different LC severity severity, are shown in tables 2-4.

Table 2

Redox homeostasis index in patients with liver cirrhosis of different severity degree after the treatment with an index of less than 7.6 before the treatment (*n*; %; Me (25.0 %; 75.0 %); *p*)

LC severity classes according to the criteria of C. H. Child - R. N. Pugh		RHI					
		<7.6		7.6-18.1		>18.1	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
A; <i>n</i> = 11		10	90.9	1	9.1	0	0,0
Me (25.0 %; 75.0 %)		4.6 (2.9;6.4)		9.9		-	
B; <i>n</i> = 28		16	57.1	12	42.9	0	0,0
Me (25.0 %; 75.0 %)		4.6 (3.5;6.4)		10.2 (9.3;11.8)		-	
C; <i>n</i> = 27		26	96.3	1	3.7	0	0,0
Me (25.0 %; 75.0 %)		2.2 (1.7;3.7)		9.7		-	
Total (<i>n</i> = 66)		52	78.8	14	21.2	0	0,0
Me (25.0 %; 75.0 %)		3.4 (2.1; 5.6)		9.9 (9.4; 11.0)		-	
Significance (%), <i>p</i>	AvsB	0.03		>0.05		-	
	BvsC	0.004		>0.05		-	
	AvsC	>0.05		-		-	
Significance (Me (25.0 %; 75.0 %), <i>p</i>)	AvsB	>0.05		-		-	
	BvsC	0.002		-		-	
	AvsC	0,03		-		-	

It was found that RHI less than the reference values after treatment was found in 52 cirrhotic patients, being 3.4 (2.1; 5.6), and taking into account the severity criteria according to C. G. Child - R. N. Pugh, - in ten (90.9 %) patients of class A (4.6 (2.9; 6.4)), in 16 (57.1 %) patients of class B (4.6 (3.5; 6.4)), in 26 (96.3 %) patients of class C (2.2 (1.7;

3.7)), with the significant difference between the frequencies in classes A and B ($p = 0.03$), B and C ($p = 0.004$), as well as between the percentile values in classes A and C, B and C ($p = 0.03$; $p = 0.002$), meaning that the frequency of cases of RHI less than the reference values is the largest, and its absolute value is the smallest in the patients of class C.

In the patients with reduced RHI pre-treatment value, this index after treatment was found within the reference values in 14 patients being 9.9 (9.4; 11.0). Based on the severity criteria according to C. G. Child - R. N. Pugh, this parameter was seen in one (9.1 %) patient of class A (9.9), in 12 (42.9 %) patients of class B (10.2 (9.3; 11.8)), and in one (3.7 %) patient of class C (9.9), so RHI mostly has been returning to the reference values in patients of class B, and rarely - in patients of class C.

In the cirrhotic patients with a reduced RHI pre-treatment value, this parameter after the treatment did not exceed the reference values in any patient.

Table 3

Redox homeostasis index in patients with liver cirrhosis of different severity degree after the treatment with an index of 7.6-18.1 before the treatment (*n*; %; Me (25.0 %; 75.0 %); *p*)

LC severity classes according to the criteria of C. H. Child - R. N. Pugh		RHI					
		<7.6		7.6-18.1		>18.1	
		<i>N</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
A; <i>n</i> = 3		0	0.0	1	33.3	2	66.7
Me (25.0 %; 75.0 %)		-		14.6		23.4 (21.9; 24.9)	
B; <i>n</i> = 1		0	0.0	0	0.0	1	100.0
Me (25.0 %; 75.0 %)		-		-		30.3	
C; <i>n</i> = 0		0	0.0	0	0.0	0	0.0
Me (25.0 %; 75.0 %)		-		-		-	
Total (<i>n</i> = 4)		0	0.0	1	25.0	3	75.0
Me (25.0 %; 75.0 %)		-		14.6		26.4 (23.4; 28.3)	
Significance (%), <i>p</i>	AvsB	-		-		>0.05	
	BvsC	-		-		-	
	AvsC	-		-		-	
Significance (Me (25.0 %; 75.0 %), <i>p</i>)	AvsB	-		-		-	
	BvsC	-		-		-	
	AvsC	-		-		-	

It was found that out of four patients with RHI within the reference values before the treatment, its reduction after treatment was not detected in any patient.

RHI within the reference values was found in one person of class A, taking into account the severity criteria according to C. G. Child - R. N. Pugh with the value of 14.6.

RHI more than the reference values after treatment was in three patients, being 26.4 (23.4; 28.3), and taking into account the severity criteria according to C. G. Child - R. N. Pugh, - in two patients of class A (23.4 (21.9; 24.9)) and one patient from class B (30.3).

Table 4

Redox homeostasis index in patients with liver cirrhosis of different severity degree after the treatment with an index of more than 18.1 before the treatment (n; %; Me (25.0 %; 75.0 %); p)

LC severity classes according to the criteria of C. H. Child - R. N. Pugh		RHI					
		<7.6		7.6-18.1		>18.1	
		n	%	n	%	n	%
A; n = 5		0	0.0	0	0.0	5	100.0
Me (25.0 %; 75.0 %)		-		-		39.1 (38.8; 42.3)	
B; n = 0		0	0.0	0	0.0	0	0.0
Me (25.0 %; 75.0 %)		-		-		-	
C; n = 0		0	0.0	0	0.0	0	0.0
Me (25.0 %; 75.0 %)		-		-		-	
Total (n = 5)		0	0.0	0	0.0	5	100.0
Me (25.0 %; 75.0 %)		-		0.0		39.1 (38.8; 42.3)	
Significance (%), p	AvsB	-		-		-	
	BvsC	-		-		-	
	AvsC	-		-		-	
Significance (Me (25.0 %; 75.0 %), p)	AvsB	-		-		-	
	BvsC	-		-		-	
	AvsC	-		-		-	

In all five patients belonging to class A, based on the severity criteria of C. G. Child - R. N. Pugh RHI was 39.1 (38.8; 42.3), indicating that the antioxidant protection system was overactive in this category of patients.

The results obtained indicate that the complex differentiated treatment, estimated by the RHI, has an effect on redox

homeostasis, which differs depending on the values of the RHI before the treatment and LC severity.

According to the results of the third step of the study, dedicated to the comparison of RHI values after the course of complex differentiated treatment of the patients with different LC severity degrees and the obtained RHI values before the treatment, it was found that the number of patients with RHI <7.6 after treatment became reliably (by 18.7 %; $p = 0.01$) less (from 66 patients before the treatment to 52 patients after the treatment), and its absolute value was significantly greater as in total (1.4 (0.7; 3.5); 3.4 (2.1; 5.6); $p < 0.001$), as taking into account the LC severity criteria of C. G. Child - R. N. Pugh - in patients of class A (3.3 (1.7; 3.9); 4.6 (2.9; 6.4); $p = 0.03$), B (1.8 (0.8; 3.9); 4.6 (3.5; 6.4); $p = 0.0005$)) and C (0.8 (0.5; 1.5); 2.2 (1.7; 3.7); $p < 0.001$)).

RHI being 9.9 (9.4; 11.0) showed the normalization of redox homeostasis after the differentiated complex treatment in 14 patients from this group.

The results obtained indicate the feasibility of prescribing the antioxidants as a part of standard complex treatment, the efficacy of which is confirmed by the RHI positive dynamics.

Assessing the dynamics of RHI in four cirrhotic patients with its pre-treatment values within 7.6-18.1, we found that after the treatment the decreased RHI was not detected in any patient, within the normal ranges - in one patient of class A (14.6), and more than the reference values - in three (two patients of class A and one patient of class B, taking into account the severity criteria according to C. G. Child - R. N. Pugh), being 26.4 (23.4; 28.3).

Estimating the dynamics of RHI more than 18.1 before the treatment, in all five patients who were in class A, according to the severity criteria of C. H. Child - R. N. Pugh, we found that RHI after the treatment significantly increased (22.4 (22.1; 24.0); 39.1 (38.8; 42.3); $p = 0.02$), indicating the permanent hyperactivity of the antioxidant protection system in this category of patients.

Conclusions. The redox homeostasis index is an important criterion for assessment of the state of redox homeostasis in patients with cirrhosis of varying severity, which has established that the overwhelming (94.7 %) of them are disorders of redox homeostasis, among which the patients with signs of prooxidants system prevalence and antioxidant system weakening are dominant (88.0 %), and the incidence of which significantly increases, as well as the value of the redox homeostasis index decreases with the liver cirrhosis severity increase; the redox homeostasis index allows to determine the feasibility of including the antioxidants in their comprehensive treatment, as well as to determine its effectiveness, which depends on its indicators for the treatment and severity of liver cirrhosis and is the lowest in patients at the stage of decompensation of the disease.

References

1. Абрагамович МО, Абрагамович ОО. Класифікація цирозу печінки: ретроспективний погляд на проблему та сучасне її вирішення з урахуванням синтропічних ко- та поліморбідних уражень хворого. Медицина транспорту України. 2013;2:10–16 (Abrahamovych MO, Abrahamovych OO. Classification of liver cirrhosis: retrospective view on a problem and its modern solution taking into account the syntropic co- and polymorbid lesions of the patient. Med Transport Ukr. 2013;2:10-16) (Ukrainian).
2. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Толопко СЯ, Ферко МР. Уміст деяких ендотеліязалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму. Львівський клінічний вісник. 2019;4(28): 18–27 (Abrahamovych MO, Abrahamovych OO, Fayura OP, Tolopko SYa, Ferko MR. Content of Some Endothelium-Dependent Vasoactive Substances in the Blood of Patients, Depending on the Liver Cirrhosis Severity and the Organism's Redox System State. Lviv Clinical Bulletin. 2019;4(28):19-27) (Ukrainian) <https://doi.org/10.25040/lkv2019.04.014>
3. Корольюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1983;10:16–18 (Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IH, Tokarev VE. A method for determining the catalase activity. Laboratory Business. 1983;10:16-18) (Russian).
4. Тимирбулатов РР, Селезнев ЕИ. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. Лабораторное дело. 1981;4:209–211 (Timirbulatov RR, Seleznev EI. A method of increasing the intensity of free radical oxidation of lipid-containing blood components and its diagnostic value. Laboratory Business. 1981;4:209-211) (Russian).
5. Abdelazim SA, Darwish HA, Ali SA, Rizk MZ, Kadry MO. Potential antifibrotic and angiostatic impact of idebenone, carnosine and vitamin E in nano-sized titanium dioxide-induced liver injury. Cell Physiol Biochem. 2015;35:2402-2411. <https://doi.org/10.1159/000374041>
6. Abrahamovych O, Abrahamovych M, Tolopko S, Fayura O, Ferko M. Character and Frequency of the Variations of Coand Polymorbid Syntropic Extrahepatic Lesions and Their Dependence on the Hepatopulmonary Syndrome Severity Degree in Cirrhotic Patients. Georgian Medical News. 2016;11(260):34-41.
7. Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Dovhan YP, Ferko MR, Tolopko SYa, Fayura OP. Ultrasound Doppler-flowmetric signs of portal hypertension in patients with liver cirrhosis, complicated with edematous-ascitic syndrome. Gastroenterologia Polska. 2013;20(4):139-142.
8. Adikwu E, Deo O. Hepatoprotective effect of vitamin C (ascorbic acid). Pharmacol Pharm. 2013;4:84-92. <https://doi.org/10.4236/pp.2013.41012>
9. Abudu N, Miller JJ, Attaelmannan M, Levinson SS. Vitamins in human arteriosclerosis with emphasis on vitamin C and vitamin E. Clin Chim Acta. 2004;339:11-25. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.09.018>
10. Bhogade RB, Suryakar AN, Joshi NG. Effect of vitamin E supplementation on oxidative stress in hemodialysis patients. Indian J Clin Biochem. 2008;23:233-237. <https://doi.org/10.1007/s12291-008-0052-0>
11. Burk RF, Hill KE, Motley AK, Byrne DW, Norsworthy BK. Selenium deficiency occurs in some patients with moderate-to-severe cirrhosis and can be corrected by administration of selenate but not selenomethionine: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2015;102:1126-1133. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110932>
12. Burton GW, Ingold KU. Autooxidation of biological molecules. The antioxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidants in vitro. J Am Chem Soc. 1981;103:6472-6477. <https://doi.org/10.1021/ja00411a035>
13. Cankurtaran M, Kav T, Yavuz B, Shorbagi A, Halil M, Coskun T, Arslan S. Serum vitamin-E levels and its relation to clinical features in nonalcoholic fatty liver disease with elevated ALT levels. Acta Gastroenterol Belg. 2006;69:5-11.
14. Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. World J Gastroenterol. 2014;20(25):8082-8091. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8082>
15. Deger Y, Yur F, Ertekin A, Mert N, Dede S, Mert H. Protective effect of alpha-tocopherol on oxidative stress in experimental pulmonary fibrosis in rats. Cell Biochem Funct. 2007;25(6):633-637. <https://doi.org/10.1002/cbf.1362>
16. Di Sario A, Candelaresi C, Omenetti A, Benedetti A. Vitamin E in chronic liver diseases and liver fibrosis. Vitam Horm. 2007;76:551-573. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(07\)76021-1](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(07)76021-1)
17. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2003;98:2485-2490. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08699.x>
18. Hill DB, Devalaraja R, Joshi-Barve S, Barve S, McClain CJ. Antioxidants attenuate nuclear factor-kappa B activation and tumor necrosis factor-alpha production in alcoholic hepatitis patient monocytes and rat Kupffer cells, in vitro. Clin Biochem. 1999;32:563-570. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(99\)00056-9](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(99)00056-9)
19. Hosomi A, Arita M, Sato Y, Kiyose C, Ueda T, Igarashi O et al. Affinity for α -tocopherol transfer protein as a determinant of the biological activities of vitamin E analogs. FEBS Lett. 1997;409:105-108. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)00499-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)00499-7)
20. Houghlum K, Venkataramani A, Lyche K, Chojkier M. A pilot study of the effects of d-alpha-tocopherol on hepatic stellate cell activation in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 1997;113:1069-1073. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v113.pm9322499>
21. Kaur J, Shalini S, Bansal MP. Influence of vitamin E on alcohol-induced changes in antioxidant defenses in mice liver. Toxicol Mech Methods. 2010; 20:82-89. <https://doi.org/10.3109/15376510903559950>
22. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigo R. Characterization of mammalian selenoproteomes. Science. 2003;300:1439-1443. <https://doi.org/10.1126/science.1083516>
23. Mari M, Colell A, Morales A, VonMontfort C, Garcia-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Redox control of liver function in health and disease. Antioxid Redox Signal. 2010;12:1295-1331. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2634>
24. Mari M, Morales A, Colell A, Garcia-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant. Antioxid Redox Signal. 2009;11:2685-2700. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2695>
25. Masalkar PD, Abhang SA. Oxidative stress and antioxidant status in patients with alcoholic liver disease. Clin Chim Acta. 2005;355:61-65. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.12.012>

26. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:18-35. <https://doi.org/10.1080/07315724.2003.10719272>
27. Park JK, Ki MR, Lee HR, Hong IH, Ji AR, Ishigami A. Vitamin C deficiency attenuates liver fibrosis by way of up-regulated peroxisome proliferator-activated receptor- γ expression in senescence marker protein 30 knockout mice. *Hepatology.* 2010;51:1766-1777. <https://doi.org/10.1002/hep.23499>
28. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr.* 1995;62:1315-1321. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.6.1315S>
29. Singal AK, Jampana SC, Weinman SA. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver Int.* 2011;31(10):1432-1448. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02604.x>
30. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharm.* 2003;57:134-144. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(03\)00035-0](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(03)00035-0)
31. Tinggi U. Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environ Health Prev Med.* 2008;13:102-108. <https://doi.org/10.1007/s12199-007-0019-4>
32. Weiskirchen R. Hepatoprotective and Anti-fibrotic Agents: It's Time to Take the Next Step. *Front Pharmacol.* 2016;6:303. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00303>
33. Yazar E, Konyalioglu S, Col R, Osman Birdane Y, Levent Bas A, Elmas M. Effects of vitamin E and prednisolone on some oxidative stress markers in endotoxemic rabbits. *Revue Méd Vét.* 2004;155(11):538-542.
34. Zhang M, Song G, Minuk GY. Effects of hepatic stimulator substance, herbal medicine, selenium/vitamin E, and ciprofloxacin on cirrhosis in the rat. 1996;110:1150-1155.

Стаття надійшла до редакції журналу 23.01.2020 р.

Conflict of interest

The authors of this article argue that there is no conflict of interest.

Індекс редокс-гомеостазу як критерій диференційованого включення антиоксидантів до комплексного лікування хворих на цироз печінки різного ступеня тяжкості та оцінки його ефективності

О. П. Фаюра, М. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович, Л. Р. Фаюра

Вступ. Перебіг цирозу печінки (ЦП) характеризується появою і наростанням тяжкості синтропічних коморбідних уражень, спричинених порушенням редокс-гомеостазу з перевагою у системі прооксидантів, який і реалізує свій патогенетичний механізм через порушення ендотеліальної функції. Із огляду на важливу роль оксидативного стресу серед етіологічних і патогенетичних механізмів виникнення та перебігу недуги, у комплексному лікуванні хворих на ЦП фармакологічний вплив на нього є пріоритетним і вимагає трактувати його як одну з головних «мішеней».

Мета. Охарактеризувати індекс редокс-гомеостазу (ІРГ) як критерій диференційованого включення антиоксидантів до комплексного лікування хворих на цироз печінки різного ступеня тяжкості та оцінювання його ефективності.

Матеріали й методи. Дослідження проведено у три кроки. Після отримання письмової згоди на проведення обстеження до дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП залучено 75 хворих (23 жінки (30,7 %), 52 чоловіки (69,3 %), середній вік – $47,2 \pm 10,4$ років), які перебували на комплексному клінічно-лабораторно-інструментальному обстеженні та стаціонарному лікуванні у Львівському обласному гепатологічному центрі. Серед показників редокс-гомеостазу визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) і каталази (КАТ), за результатами співвідношення яких запропоновано визначати ІРГ. Зменшене значення ІРГ ($<7,6$) – показник порушення редокс-гомеостазу з перевагою у системі прооксидантів, значення в межах 7,6–18,1 – баланс у системі редокс-гомеостазу, збільшене ($>18,1$) – показник надмірної активності антиоксидантної системи.

Перший крок дослідження присвячений визначенню ІРГ для виявлення порушень редокс-гомеостазу у хворих на ЦП різного ступеня тяжкості до початку терапії, тобто отриманню інформації про наявність хворих зі зменшеними, нормальними та збільшеними його значеннями, що дозволяє рекомендувати модифікацію стандартного комплексного лікування призначенням антиоксидантів (лікарський засіб, який містить ретинолу пальмітату (вітаміну А) 100000 МО та α -токоферолу ацетату (вітаміну Е) 0,1 г – по 1 капсулі 1 раз на день, внутрішньо після їди щодня, аскорбінову кислоту 0,05 г – по 2 табл. раз на день, внутрішньо після їди щодня, селен 0,0002 г – по 1 табл. 1 раз на день, внутрішньо після їди щодня упродовж двох місяців) тільки хворим

зі зменшеним ІРГ. Другий крок дослідження присвячений визначенню ІРГ після курсу комплексного диференційованого лікування цих же хворих на ЦП різного ступеня тяжкості. Третій крок дослідження передбачав порівняння показників ІРГ, отриманих після проведеного курсу комплексного диференційованого лікування хворих на ЦП різного ступеня тяжкості, з показниками у них ІРГ до початку лікування.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері у програмах Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 та R Commander v. 2.4-4. Отримані результати у випадку нормального розподілу представлені у вигляді Me [25,0 %; 75,0 %]. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати. У більшості хворих на ЦП (71 особа, що становить 94,7 % усіх, залучених у дослідження) є порушення редокс-гомеостазу, серед яких домінують хворі (66 осіб, що становить 88,0 % усіх, залучених у дослідження) із ознаками переважання у системі прооксидантів та послаблення активності антиоксидантної системи, частота випадків яких достовірно збільшується, а значення ІРГ зменшується з наростанням тяжкості ЦП. Оскільки порушення редокс-гомеостазу з ознаками послаблення активності антиоксидантної системи діагностовані у більшості хворих на ЦП, а вони визначають великою мірою особливості перебігу недуги та появу і наростання тяжкості синтропічних коморбідних уражень, потрібне його медикаментозне коригування. Індекс редокс-гомеостазу дозволяє визначити доцільність включення антиоксидантів до комплексного лікування, а також з'ясувати його ефективність, яка залежить від його показників до лікування і тяжкості цирозу печінки та є найменшою у хворих на стадії декомпенсації недуги. Виявлено, що після проведення комплексного, модифікованого нами диференційованого стандартного лікування з використанням антиоксидантів ІРГ збільшується у хворих із первинним його зменшенням, результатом чого стає поліпшення стану редокс-системи, що найбільше виражено у хворих класу В, а найменше – класу С за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

Висновки. Індекс редокс-гомеостазу є важливим критерієм оцінювання стану редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки різного ступеня тяжкості, дає змогу визначити доцільність включення антиоксидантів до комплексного лікування, а також з'ясувати його ефективність, що є найменшою у хворих на стадії декомпенсації недуги.

Ключові слова: цироз печінки, оксидативний стрес, антиоксиданти, редокс-гомеостаз, вітаміни.

Redox Homeostasis Index as a Criterion for Differentiated Inclusion of Antioxidants in Complex Treatment of the Patients with Liver Cirrhosis of Different Severity Degrees and Evaluation of Its Effectiveness

O. Fayura, M. Abrahamovych, O. Abrahamovych, L. Fayura

Introduction. The course of liver cirrhosis (LC) is determined by the appearance and increase of the severity of syntropic comorbid lesions caused by the redox homeostasis disorders with the prooxidants system activity predominance and realization of its pathogenetic mechanism through the endothelial dysfunction. Due to the important role of oxidative stress among the etiologic and pathogenetic mechanisms of the LC onset and course, the pharmacological impact on it in the complex treatment deserves priority, being one of the main "targets".

The aim of the study. To characterize the redox homeostasis index (RHI) as a criterion for the differentiated inclusion of antioxidants in the complex treatment of the patients with liver cirrhosis of different severity degree and evaluation of its effectiveness.

Materials and methods. The study was conducted in three steps. After obtaining the written consent to conduct the survey, 75 patients (23 women (30.7 %), 52 men (69.3 %), mean age - 47.2 ± 10.4 years) were enrolled in a randomized trial with preliminary stratification by the presence of LC. All of them underwent the complex clinical-laboratory-instrumental examination and inpatient treatment at Lviv Regional Hepatology Center. The state of redox homeostasis was evaluated by the malondialdehyde (MDA) and catalase (CAT) levels determining, and, on the basis of the received results, we proposed to calculate RHI. Reduced RHI (<7.6) was considered an indicator of redox homeostasis abnormality with a predominance in the prooxidant system, a value within 7.6-18.1 - a balance in the redox homeostasis system, increased (>18.1) - an indicator of the antioxidant system excessive activity.

The first step of our study was to determine the RHI to detect the disorders of redox homeostasis in patients with different severity degrees before the treatment, i.e. obtaining the information about the presence of patients with reduced, normal and increased values, which allows us to recommend the modification of standard complex treatment

using antioxidants (medicine containing retinol palmitate (vitamin A) 100 000 MO and α -tocopherol acetate (vitamin E) 0.1 g - 1 capsule per os once a day after meals daily, ascorbic acid 0.05 g - 2 tablets per os once a day after meals daily, selenium 0,0002 g - 1 tablet per os once a day after meals daily for two months) only for patients with reduced RHI. The second step of the study was devoted to the determination of RHI after a course of complex differentiated treatment of the same patients with LC of varying severity. The third step of the study was to compare the RHI obtained after the course of complex differentiated treatment of patients with LC varying severity degrees with the values of the RHI prior to treatment. The actual material was processed on a personal computer in Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 and R Commander v. 2.4-4. The results obtained were presented as Me [25.0 %; 75.0 %]. The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results. The overwhelming majority of patients with LC (71 persons, representing 94.7 % of all those involved in the study) have disorders of redox homeostasis, among which patients with the signs of the prooxidant system prevalence and the antioxidant system activity attenuation are predominant (66 persons, accounting for 88.0 % of all those involved in the study), and the incidence of them significantly increases, as well as the value of RHI decreases with LC decompensation. Since redox homeostasis disorders with the signs of attenuation of the antioxidant system activity have been diagnosed in the vast majority of patients with LC, and they determine to a large extent the features of the disease as well as the onset and severity increase of syntropic comorbid lesions, its medication adjustment is needed. RHI allows to determine the feasibility of including the antioxidants in their comprehensive treatment, as well as to determine its effectiveness, which depends on its indicators for the treatment and severity of liver cirrhosis and is the lowest in patients at the stage of decompensation of the disease. It is revealed that after the administering of the complex, differentiated standard treatment, modified by us, with the use of antioxidants RHI increases in patients with its primary decrease, which results in an improvement of the redox system state, which is the most pronounced in patients of class B, and the least - of class C by the criteria of C. G. Child - R. N. Pugh.

Conclusions. The redox homeostasis index is an important criterion for assessment of the state of redox homeostasis in patients with liver cirrhosis of different severity, that allows to determine the feasibility of including the antioxidants in their complex treatment, as well as to determine its effectiveness, which is the lowest in patients with decompensated liver cirrhosis.

Keywords: liver cirrhosis, oxidative stress, antioxidants, redox homeostasis, vitamins.

Information about the authors

1. Fayura Oksana Petrivna; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (69 Pekarska Street, Lviv, 79010; +38 (032) 236-84-19); Master of Medicine, Assistant Professor; 79067, 7 Poludneva Street, Lviv, 79067; + 38 096 814 17 49, +38 (032) 271-27-65; fayurchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1122-9030>
2. Abrahamovych Orest Ostapovych; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Internal Medicine N 1 (69 Pekarska Street, Lviv, 79010; +38 (032) 276-97-63); Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department; 8 Lytovska Street, Lviv, 79034; + 38 050 665 29 95, +38 (032) 270-44-20; docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>
3. Abrahamovych Maryana Orestivna; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Family Medicine (69 Pekarska Street, Lviv, 79010; +38 (032) 236-84-19); Doctor of Medical Sciences, Professor; 8 Lytovska Street, Lviv, 79034; +38 050 500 74 77, +38 (032) 270-44-20; marjana2003@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2827-7170>
4. Fayura Lyubov Romanivna; Institute of Cell Biology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Department of Molecular Genetics and Biotechnology (14/16 Drahomanova Street, Lviv, 79005; +38 (032) 261-21-08); PhD, Senior Researcher; 7 Poludneva Street, Lviv, 79067; + 38 096 579 99 14, +38 (032) 271-27-65; fayural@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7129-1122>

**T. Shulaia¹, N. Kiladze², A. Miriamidze³**¹ Medical Center "Marjani"² Tbilisi State Medical University³ Pathology Research Center

S. Spitz nevus - Clinical, Dermatoscopic and Histological Features Correlation - Cases Report

Introduction. S. Spitz nevus is a benign melanocytic neoplasm composed from spindled or epitheloid new melanocytes mostly appearing in the pediatric age and described previously as juvenile melanoma. In accordance with the literature, the majority of cases are observed in the first two decades of life mainly in fair-skinned persons representing about 1.0 % of all childhood melanocytic nevi. The S. Spitz nevus was first described in 1948 by Sophie Spitz as benign juvenile melanoma with good prognosis but histological resemblance with melanoma and bears her name [8]. It may mimic melanoma at clinical, dermatoscopic and histopathological levels being today the subject of discussion and one of the most difficult questions among the pigmented lesions both for dermatologists and morphologists. As a result, there are contradictions regarding the appropriate therapy and prognosis.

The aim of the study. To describe the correlations between the clinical, dermatoscopic and pathomorphological features of S. Spitz nevi in three clinical cases.

Materials and methods. The content analysis, bibliosemantic method of studying the actual scientific researches concerning non-invasive methods of S. Spitz nevus evaluation was used. The study was carried out in the following scientific databases: PubMed-NCBI, Medline, Cochran Library, EMBASE, ReseachGate by keywords: S. Spitz nevi, dermatoscopy, correlation with morphological examination. Digital dermatoscopic images were captured using Dermatoscope (DermLite DL3) mounted on the digital camera Galaxy S-4 Samsung Corporation) using the ultrasound gel for immersion dermatoscopy. All images were evaluated in accordance with algorithm of H. Kittler.

Results and discussion. Dermatoscopy is the appropriate and helpful method for diagnosing S. Spitz nevus, but together with this the histopathological and immunohistochemical examinations are still needed to rule out malignancy, especially for uncommon or atypical dermatoscopic patterns.

S. Spitz nevus clinically is presented as a solitary, pink, red or brown papule most commonly located on the face

or extremities and characterized by an initially rapid growth. The other clinical characteristic feature is size, thus they are usually less than 1.0 cm in diameter, larger size is considered as abnormal. They may be pigmented when colours ranging from tan to dark brown or even black, but typically they are from pink to red because of limited melanin content and increased vascularity.

Clinically the most often features are symmetry, smooth, dome-shaped and hairless surface, and well-demarcated borders. Both genders are equally affected. However, because of few specific clinical features, it is often difficult to make a correct diagnosis of S. Spitz nevus with only eyes, sometimes it is clinically mistaken with other skin tumors such as hemangioma, verruca vulgaris, dermatofibroma, etc. Dermatoscopy became very helpful in S. Spitz nevus diagnosis accuracy and its most typical variants determining and thus does not generally pose any problems of interpretation, especially in the pediatric age [2]. On the other hand, the diagnosis of atypical forms is more complicated, due to the morphologic overlap with atypical S. Spitz tumor and spitzoid melanoma [5]. Dermatoscopic features of these varieties were described in a few studies [1, 7] and attempt to offer a modern classification on dermatoscopy of S. Spitz nevi was done in the works of A. Lallas et al. [6].

Histopathologically, the S. Spitz nevus may be classified as functional, intradermal in the majority of cases, compound. Histopathologically, S. Spitz nevus is neoplastic proliferation of melanocytes with large nuclei, prominent nucleoli, and abundant ground-glass cytoplasm, arranged in nests. Nests are equally sized, shaped, and spaced at the junction, arranged perpendicular and parallel to the skin surface [4]. Melanin pigment is common within spindle cells and dermal melanophages.

The management of S. Spitz nevus is still controversial. Age is one of the most important factors because the incidence of malignant melanoma increases with age. According to dermatoscopic morphology of S. Spitz nevi and management guidelines by 2017 British Association of Dermatologists [6], surgical excision should be reserved for suspicious lesions in children at 12 years of age and

older and for all suspicious neoplasm with an atypical pattern when malignant melanoma cannot be excluded in children of all ages. Clinical and dermatoscopic follow-up should be continued until these neoplasms maintain the typical features of common nevi or disappear [7].

Descriptions of clinical cases: in this report we discuss 3 different cases of S. Spitz nevi. The patients were at the age of 7 to 11 years old, had unremarkable medical histories and rapid growth of elements in the last period.

Case 1: a 7-year-old boy with skin phototype 2, presented with an elevated firm reddish-brown papule, 4.0 mm in diameter, located on the dorsal surface of the left ankle with a hyperkeratosis surface. One year ago, the lesion had started as a 2.0 mm flat brown lesion and 2 months ago the lesion had increased rapidly in extension and became a 4.0 mm structure. The boy was otherwise healthy, with no history of trauma and sunburn. His medical history was unremarkable and no such lesions had been found in other family members. The digital dermatoscopy examination was provided and S. Spitz nevus was diagnosed. The lesion was excised for histopathologic examination.

Dermatoscopic picture: pattern of brown globules located symmetrically on the periphery and reddish or skin-color structureless areas in the center are best interpreted as a S. Spitz nevus, peripheral clods/globules indicated horizontal growth of the lesion (figure 1).

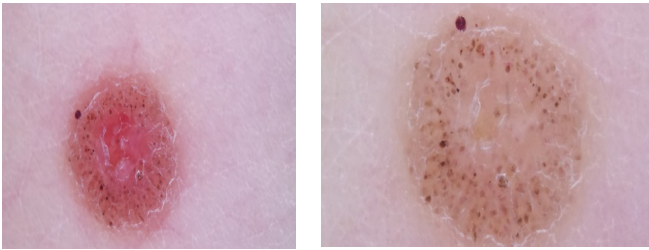


Figure 1. Dermoscopy, magnification 30x

Histomorphological result: epidermis, dermis and subcutaneous tissue of the samples were studied. Epidermal hyperplasia, hypergranulosis and hyperkeratosis were observed. Epidermal melanocytes were arranged in nests, nests of melanocytes within the epidermis were elongated and vertically oriented. There were clefts between the nests of melanocytes and keratinocytes. Melanocytic nests were discrete and cohesive. Nests of melanocytes predominated over solitary melanocytes; melanin incontinence was seen in some sites. Melanocytes became smaller in deeper layers; also there were no mitotic figures and ulceration (figure 2).

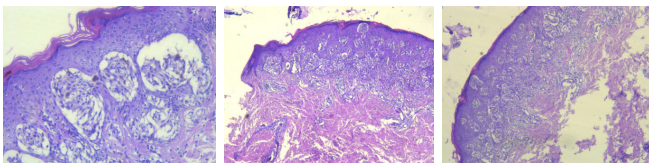


Figure 2. Histopathology: nests of fusiform cells in the epidermal base and in the dermis. Nests of melanocytes within the epidermis are elongated and vertically oriented

Dermatoscopic/dermatopathologic correlation: brown clods located on the periphery of the element corresponded to accumulations of melanin in melanocytes in the epidermal-dermal junction.

Case 2: 7-year-old boy with skin phototype 2, presented with a dark gray-blue semicircular nodule of 8.0-8.0 mm in diameter located at the base of the left thumb. His mother first noticed its appearance at the age of 2-3 years, since then it has been "undulating", but constantly increasing. Over the past 2 months the size of the element has increased dramatically and it has risen above the skin level and solid with palpation (figure 3).



Figure 3. Clinical appearance. Hyperchromic nodule of 8 mm in diameter

Dermatoscopic picture: the pattern of polarising-specific white-grey reticular lines well visible in the central part and black structureless area; since white lines are clues to melanoma, the lesion needs to be excised to exclude that possibility (figure 4).



Figure 4. Dermoscopy, magnification 30x

Histomorphological examination: the material studied is epidermis, dermis and subcutaneous tissue. At the dermo-epidermal junction and in the dermis itself, there were elongated ("spindle") and round-shaped ("epithelioid") cells with budlike and solid-trabecular structures. In the

nuclei of some cells the prominent nucleoli, and focally, figures of mitosis were found. There were no evidence of proliferation in the epidermis of these cells. However, there is a picture of distribution in subcutaneous tissue (figure 5).

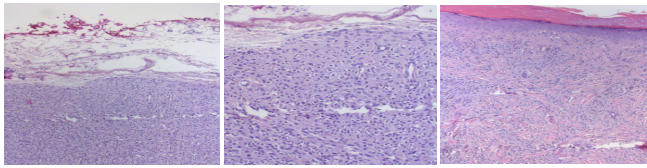


Figure 5. Histopathology. presence of elongated ("spindle") and round-shaped ("epithelioid") cells with budlike and solid-trabecular structures. In the nuclei of a part of the cells, we find nuclei, and focally, mitosis figures

Immunohistochemical staining results of the lesion: the majority of epithelioid cells were HMB-45-positive and Ki67 positive <5.0 % of cells (figures 6, 7).

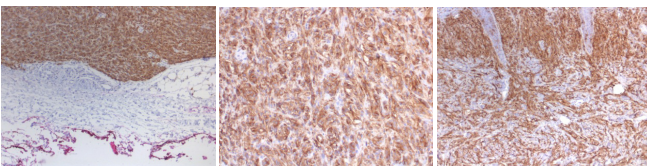


Figure 6. Immunohistochemical Analysis HMB 45

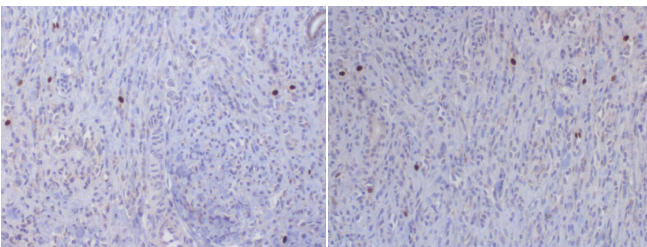


Figure 7. Immunohistochemical Analysis Ki67 <5.0 %

Dermatoscopic/dermatopathologic correlation: white-grey lines that were seen under polarized dermoscopy, could be seen in scars, dermatofibromas, basal cell carcinomas, and also in melanomas and S. Spitz nevi. These structures correlate histopathologically with altered collagen in the dermis (fibrosis). The brief ringent properties of collagen bundles cause rapid randomization of polarized light. This is the reason collagen appears bright white and more conspicuous under polarized dermoscopy [9]. The dark, structureless region corresponds to melanin-filled melanocytes.

Case 3: 11-year-old girl with skin phototype 2, presented with a redish-brown semicircular nodule of 7.0-7.0 mm in diameter at the tip of the nose. Mother first noticed its appearance at the age of 6-7 years, since then the node has constantly increased in size. During the last 2 years it increased rapidly in extension and became elevated above the skin. At the first examination, the biopsy was proposed to confirm the diagnosis, which the parents refused. Follow-up examinations were performed every 3 and 6 months.

Dermatoscopic picture: a pigmented reticular pattern recognized during the initial examination. Based on our observation no changes has been found, only the size was enlarged. Over time the lesion became stable thus showing the homogeneous pattern. The progressive decrease of pigmentation or the complete involution of the lesion could be the last evolution stage (figures 8-12).



Figure 8. Previous photos brought by parents



Figure 9. Clinical and dermatoscopy images 04.2018. Initial examination

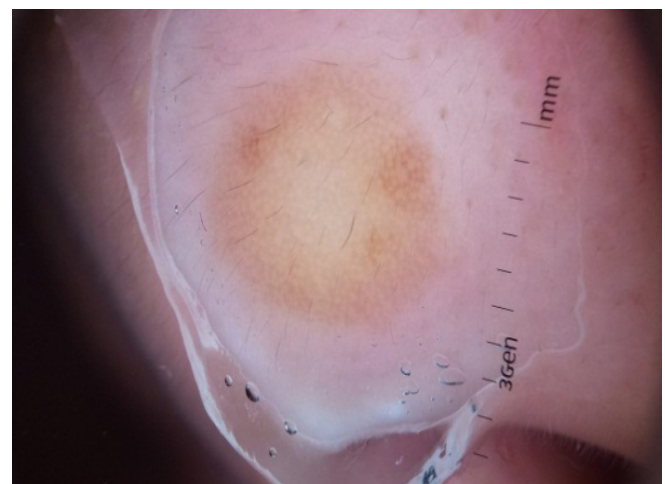


Figure 10. Dermatoscopy 09.2018



Figure 11. Dermatoscopy 12.2018



Figure 12. Clinical and dermatoscopy images 04.2019

Conclusions. There are many contradictions in the diagnosis and management of S. Spitz nevus due to its peculiar clinical, dermatoscopic and histomorphological features. Dermatoscopy has emerged as an important tool in the evaluation of patients with such lesions, but it is still necessary to perform a biopsy or excision for cases with suspicious clinical manifestations or atypical dermatoscopic patterns. As well the short-term follow-up is helpful and should be continued until these neoplasms maintain the typical features of common nevi or disappear.

References

1. Argenziano G, Scalvenzi M, Brunetti B et al. Dermatoscopic pitfalls in differentiating pigmented Spitz naevi from cutaneous melanomas. *Br J Dermatol.* 1999;141(5):788-793. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.03150.x>
2. Argenziano G, Soyer HP, Ferrara G et al. Superficial black network: an additional dermatoscopic clue for the diagnosis of spindle and/or epithelioid cell nevus. *Dermatology* 2001;203:333-335. <https://doi.org/10.1159/000051784>
3. Emiroglu N, Yildiz P, Biyik OD et al. Evolution of Spitz nevi. *PediatrDermatol* 2017;34(4):438-445. <https://doi.org/10.1111/pde.13184>
4. Dal Pozzo V, Benelli C, Restano L. Clinical review of 247 case records of Spitz Nevus (epithelioid cell and/or spindle cell nevus). *Dermatology.* 1997;194:20-25. <https://doi.org/10.1159/000246051>
5. Ferrara G, Cavicchini S, Corradin MT. Hypopigmented atypical spitzoid neoplasms (atypical Spitz nevi, atypical Spitz tumors, spitzoid melanoma): a clinicopathological update. *Dermatol Pract Concept.* 2015;5(1):45-52. <https://doi.org/10.5826/dpc.050106>
6. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D et al. Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol* 2017;177(3):645-655. <https://doi.org/10.1111/bjd.15339>
7. Moscarella E, Lallas A, Kyrgidis A. Clinical and dermoscopic features of atypical Spitz tumors: a multicenter, retrospective, case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5):777-784. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.018>
8. Spitz S. Melanomas of childhood. *Am J Pathol.* 1948;24:591-609.
9. Verzi AE, Quan VL, Walton KE, Martini MC, Marghoob AA, Garfield EM et al. The diagnostic value and histologic correlate of distinct patterns of shiny white streaks for the diagnosis of melanoma: A retrospective, case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:913-919. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.021>

Стаття надійшла до редакції журналу 28.01.2020 р.

Conflict of interest

The authors of this article argue that there is no conflict of interest.

Невус С. Шпітц – клінічні й дерматоскопічні особливості та кореляція з патоморфологічними показниками – клінічні випадки

Т. Шулаїа, Н. Кіладзе, А. Міріамідзе

Вступ. Невус С. Шпітц – доброякісний меланоцитарний новоутвір, що складається з веретеноподібних або епітеліодних неомеланоцитів. Здебільшого з'являється в дитячому віці й раніше був описаний як ювенільна меланома. Відповідно до інформації, отриманої з сучасних джерел, більшість випадків виявляється у перші два десятиліття життя, переважно у світлошкірих людей, становить близько 1,0 % усіх меланоцитарних невусів дитячого віку. Невус С. Шпітц уперше був описаний у 1948 р. Софі Шпітц як доброякісна ювенільна меланома зі сприятливим прогнозом, але гістологічною подібністю з меланою. Невус С. Шпітц може імітувати меланому на клінічному, дерматоскопічному та гістопатологічному рівнях, що й досі є предметом обговорення та одним із найскладніших питань серед пігментованих уражень як для дерматологів, так і для морфологів, із огляду на численні суперечності щодо лікування та прогнозу.

Мета. Описати кореляцію між клінічними, дерматоскопічними та патоморфологічними особливостями невусів С. Шпітц у трьох клінічних випадках.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно невусу С. Шпітц. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації: PubMed-NCBI, Medline, Cochrane Library, EMBASE, ResearchGate за ключовими словами: невус С. Шпітц, дерматоскопія, кореляція з патоморфологічними показниками. Описано три клінічні випадки. Для цифрової дерматоскопії використано дерматоскоп DermLite DL3 із вмонтованою цифровою камерою Galaxy S-4 Samsung Corporation, для іммерсійної дерматоскопії – гель для ультразвукового дослідження. Всі отримані зображення оцінені згідно з алгоритмом Х. Кіттлера.

Результати. Дерматоскопія є актуальним і корисним методом діагностики невусу С. Шпітц, хоча разом з нею потрібно проводити гістопатологічні та імуногістохімічні дослідження для виключення злоякісності, особливо у випадках їх незвичайної або атипичної дерматоскопічної структури.

Невус С. Шпітц клінічно представлений у вигляді одиночної рожевої, червоної або коричневої папули, найчастіше на обличчі або кінцівках, що спочатку характеризується швидкими темпами росту. Іншою характерною клінічною ознакою є розмір. Зазвичай вони менші ніж 1,0 см у діаметрі, більший розмір вважається нетиповим. Можуть пігментуватися, набуваючи відтінків від засмаги до темно-коричневого або навіть чорного, але зазвичай – від рожевого до червоного, що пов'язується з невеликим умістом меланіну та посиленою васкуляризацією. Клінічно найчастіше ознаками є симетрія, гладка, куполоподібна та безволоса поверхня, а також добре окреслені межі. Відмінностей за статеву приналежністю немає. Однак через нечисленні специфічні клінічні особливості часто важко поставити правильний діагноз невусу С. Шпітц неозброєним оком, ототожнюючи його з іншими пухлинами шкіри, такими як гемангіома, бородавка, дерматофіброма. Дерматоскопія дуже помічна для точної діагностики невусу С. Шпітц та його найбільш типових варіантів. Проте тактика ведення таких хворих суперечлива. Відповідно до їх дерматоскопічної морфології та керівних принципів Британської асоціації дерматологів 2017 р. хірургічне висічення слід проводити у випадках підозрілих уражень у дітей віком від 12 років і старших, а також усіх підозрілих атипичних новоутворів, якщо неможливо виключити наявність злоякісної меланоми, у дітей будь-якого віку. Здійснено опис і обговорення трьох різних випадків невусів С. Шпітц. Хворі віком від 7 до 11 років мали необтяжений анамнез і швидкий темп росту утворів за останній період.

Висновки. У діагностиці та лікуванні невусу С. Шпітц існує багато суперечностей із огляду на особливості його специфічних клінічних, дерматоскопічних та гістоморфологічних показників. Дерматоскопія стала важливим інструментом для оцінки таких уражень, хоча у всіх випадках утворень із підозрілими клінічними проявами або атипичними дерматоскопічними ознаками все ж потрібно проводити біопсію або висічення утвору. Окрім цього, важливим є короткотривале спостереження за хворими, яке слід продовжувати, доки ці новоутвори не набудуть типових ознак звичайних невусів або не зникнуть.

Ключові слова: невус С. Шпітц, дерматоскопія, гістоморфологічне дослідження.

S. Spitz Nevus - Clinical-Dermatoscopic and Histological Features Correlation - Cases Report

T. Shulaia, N. Kiladze, A. Miriamidze

Introduction. S. Spitz nevus is a benign melanocytic neoplasm composed from spindled or epithelioid new melanocytes mostly appearing in the pediatric age and described previously as juvenile melanoma. In accordance with the literature the majority of cases are observed in the first two decades of life mainly in fair-skinned persons representing about 1.0 % of all childhood melanocytic nevi. The S. Spitz nevus was first described in 1948 by Sophie Spitz as benign juvenile melanoma with good prognosis but histological resemblance with melanoma and bears her name. It may mimic melanoma at clinical, dermatoscopic and histopathological levels being today the subject of discussion and one of the most difficult questions among the pigmented lesions both for dermatologists and morphologists. As a result, there are contradictions regarding the appropriate therapy and prognosis.

The aim of the study. To describe the correlations between the clinical, dermatoscopic and pathomorphological features of S. Spitz nevi in three clinical cases.

Materials and methods. The content analysis, bibliosemantic method of studying the actual scientific researches concerning non-invasive methods of S. Spitz nevus evaluation were used. The study was carried out in the following scientific databases: PubMed-NCBI, Medline, Cochrane Library, EMBASE, ResearchGate by keywords: S. Spitz nevus, dermatoscopy, correlation with morphological examination. Three clinical cases were described. Digital dermatoscopic images were captured using Dermatoscope (DermLite DL3) mounted on the digital camera Galaxy S-4 Samsung Corporation) using the ultrasound gel for immersion dermatoscopy. All images were evaluated in accordance with algorithm of H. Kittler.

Results. Dermoscopy is the appropriate and helpful method for diagnosing S. Spitz nevus, but together with this the histopathological and immunohistochemical examinations are still needed to rule out malignancy, especially for uncommon or atypical dermatoscopic patterns. S. Spitz nevus clinically is presented as a solitary, pink, red or brown papule most commonly located on the face or extremities and characterized by an initially rapid growth. The other clinical characteristic feature is size, thus they are usually less than 1.0 cm in diameter, larger size is considered as abnormal. They may be pigmented when colours ranging from tan to dark brown or even black, but typically they are from pink to red because of limited melanin content and increased vascularity. Clinically the most often features are symmetry, smooth, dome-shaped and hairless surface, and well-demarcated borders. Both genders are equally affected. However, because of few specific clinical features, it is often difficult to make a correct diagnosis of S. Spitz nevus with naked eyes, sometimes it is clinically mistaken with other skin tumors such as hemangioma, verruca vulgaris, dermatofibroma, etc. Dermoscopy became very helpful in S. Spitz nevus diagnosis accuracy and its most typical variants determining. The management of S. Spitz nevus is still controversial. According to dermatoscopic morphology of S. Spitz nevi and management guidelines by 2017 British Association of Dermatologists, surgical excision should be reserved for suspicious lesions in children at 12 years of age and older and for all suspicious neoplasm with an atypical pattern when malignant melanoma cannot be excluded in children of all ages. Clinical and dermatoscopic follow-up should be continued until these neoplasms maintain the typical features of common nevi or disappear. In this report we discuss 3 different cases of S. Spitz nevi. The patients were at the age of 7 to 11 years old, had unremarkable medical histories and rapid growth of elements in the last period.

Conclusions. There are many contradictions in the diagnosis and management of S. Spitz nevus due to its peculiar clinical, dermatoscopic and histomorphological features. Dermoscopy has emerged as an important tool in the evaluation of patients with such lesions, but it is still necessary to perform a biopsy or excision for cases with suspicious clinical manifestations or atypical dermatoscopic patterns. As well the short-term follow-up is helpful and should be continued until these neoplasms maintain the typical features of common nevi or disappear.

Keywords: S. Spitz nevus, dermoscopy, histomorphological examination.

Information about the authors

1. Teona Shulaia, MD, Medical center "Marjani", physician, (3 Ateni str., 0179, Tbilisi, Georgia; 4 Kipshidze str. 0179, Tbilisi, Georgia, phone + (955) 599 10 32 31; e-mail: t_shulaia@yahoo.com)
2. Natalia Kiladze, MD PhD, Tbilisi State Medical University, Department of Dermato-Venerology, professor (33 Vazha Pshavela Ave, 0169, Tbilisi, Georgia; 62 I.Chavchavadze Ave, 0179, Tbilisi, Georgia, phone +(995) 599 24 20 56, e-mail: natakiladze@yahoo.com)
3. Armaz Miriamidze, MD, PhD, Medical Center "Pathology Research Center", 5 Lubiana str, 0159, Tbilisi, Georgia, +(995 32) 2475960; 37 Iv. Javakhishvili str., phone +(995) 591273090, e-mail: armazil@yahoo.com)

ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

I. Загальні вимоги

1. До друку приймаються завершені наукові статті, що раніше не публікувалися, за всіма напрямками клінічної медицини та фармації, описи клінічних випадків з практики, лекції, огляди літератури, рецензії, короткі повідомлення тощо, які не перебувають на розгляді до друку в інших редакціях.

2. Мова: українська, англійська, німецька, російська.

3. У наукових статтях мусить бути (див.: Бюлетень ВАК України. – 2003. – № 1. – С. 2):

3.1. Формулювання проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

3.2. Аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання поставленої проблеми; виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;

3.3. Вказання мети статті та завдань;

3.4. Виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

3.5. Висновки і перспективи подальших досліджень у цьому напрямі.

II. Вимоги до написання та оформлення статей

1. У заголовку статті:

1.1. Назва рубрики, для якої призначається стаття;

1.2. Індекс УДК (у лівому верхньому куті);

1.3. Назва статті (коротка, конкретна, без аббревіатур);

1.4. Ініціали та прізвище автора (-ів), місце праці. Якщо автори працюють у різних закладах – персоніфікувати їх позначками 1, 2, 3...;

1.5. Фотографія (електронна, кольорова, на білому тлі, з роздільною здатністю 500 dpi) першого автора, якщо тільки два автори – дві фотографії.

2. Вимоги до написання тексту статті:

2.1. Оригінальна стаття має містити виділені жирним шрифтом такі розділи: 1) вступ (актуальність проблеми); 2) мета дослідження; 3) матеріали й методи дослідження (із вказанням способу (-ів) статистичного опрацювання матеріалу); 4) результати дослідження та їх обговорення; 5) висновки; 6) список літератури;

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.carestatement.org>), до оформлення рандомізованих досліджень – стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

2.2. Усі позначення мір, одиниці фізичних величин подавати за Міжнародною системою одиниць (СІ), терміни – за Міжнародною анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб – за МКХ Х перегляду, назви фармакологічних лікарських засобів (ЛЗ) – з малої літери за діючою речовиною згідно з Державною Фармакопеею (XXI);

2.3. В експериментальних фрагментах дослідження вказати про дотримання «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин»;

2.4. Якщо є клінічні роботи, вказати, чи відповідала методика їх проведення Гельсінкській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. і погоджена з Етичною комісією;

2.5. Текст друкувати на стандартному аркуші (формат А4 210,0 x 297,0 мм) у редакторі Microsoft Word, шрифтом Times New Roman Cyr, кегль 14, інтерліньяж 1,5 інтервалу; поля верхнє, нижнє, праве, лівє – 2,0 см;

2.6. За умови частого вживання назви хвороби, органа або методу після першого їх написання доцільно утворити аббревіатуру;

2.7. Не використовувати примусовий і ручний перенос слів. Обов'язкова нумерація сторінок. Посилання на використану літературу в тексті позначати цифрою у квадратних дужках, у разі зазначення конкретних сторінок у цитованому виданні вказувати, що це саме номери сторінок, а не номер позиції в списку літератури, наприклад: [1, с. 20];

2.8. Таблиці подаються безпосередньо в тексті після абзаців, де на них уміщено посилання. Кожна таблиця має мати заголовок мовою статті (без аббревіатур), який потрібно писати в окремому рядку по центру над таблицею. Над заголовком також у окремому рядку праворуч пишеться слово «Таблиця» та її порядковий номер (арабськими цифрами). Примітки та виноски до таблиць потрібно друкувати під ними;

2.9. Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.», уміщуються в тексті після посилання на них та нумеруються за порядком посилання. Фотографії пацієнтів уміщуються з їхньої письмової згоди. Підписи мають бути набрані окремо від рисунка, вміщені безпосередньо під ним і починаються зі слова «Рис.» та його порядкового номера (арабськими цифрами). Розмір кегля тексту на ілюстраціях – не більше 8, на звороті ілюстрації простим м'яким олівцем вказати: порядковий номер розміщення в тексті, прізвище першого автора, назву роботи, позначки «верх», «низ». Якщо рисунок чи таблиця не можуть бути вставлені в текст, на полях рукопису вручну навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик із номером таблиці чи рисунка. Хімічні та математичні формули вдруковувати або вписувати. Структурні формули оформляти як рисунки.

3. Список використаної літератури за алфавітом – літературні джерела спочатку кирилицею, з дослівним їх перекладом англійською мовою (перекладену інформацію взяти у круглі дужки), а потім латиницею в оригіналі (оформляти за ванкувер стиль (vancouver style)).

Див. «Міжнародні правила цитування та посилання в наукових роботах: методичні рекомендації». Автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузева, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету

України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»; Українська бібліотечна асоціація. Київ: УБА, 2016. 117 с.

Скорочення слів і словосполучень наводити за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах у бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11–78 та 7.12–77), а також за ДСТУ 3582–97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі». У списку літератури оригінальних праць (за останніх п'ять–вісім років) – до 15 джерел, у оглядах – до 50 джерел (50,0 % не менш ніж п'ятирічної давності). Кожне джерело починати з окремого рядка. Посилання на бібліографічні джерела (номер) у тексті подавати у квадратних дужках. За вірогідність списку літератури відповідає автор.

4. Анотації писати структуровані, зі вказанням актуальності (вступу), мети, матеріалів і методів дослідження, результатів дослідження, висновків, ключових слів. Якщо стаття українською мовою, то коротке (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків) резюме українською та російською мовами, а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків до 3 000 знаків) резюме англійською чи німецькою мовами; якщо російською – короткі резюме російською та українською мовами (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків), а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків, до 3 000 знаків) англійською чи німецькою мовами; якщо статті англійською чи німецькою мовами – короткі резюме англійською чи німецькою мовами (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків), а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків, до 3 000 знаків) російською та українською мовами;

4.1. Ключові слова (від 3 до 10 слів чи словосполучень мовами анотацій).

5. Обсяг оригінальної статті 10–20 стор., оглядової, проблемної – до 30 стор., коротких повідомлень – 7–10 стор. Більші за обсягом статті приймаються до розгляду лише на підставі рішення редколегії.

6. Статті, надіслані до друку українською, російською та німецькою мовами, після остаточного редагування потрібно перекласти англійською мовою для online публікації на сайті часопису.

7. У кінці статті подають **інформацію щодо конфлікту інтересів** (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) **та участі кожного автора у написанні статті** (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

8. Вказувати **адреси, номери телефонів, e-mail** усіх авторів, а також, за наявності, постійний цифровий ідентифікатор **ORCID ID**.

III. Вимоги до порядку подання статті до редакції

1. Лист-клопотання з підписом керівника.

2. Два примірники авторського оригіналу тесту статті (формат А4 з одного боку аркуша). Другий примірник власноруч підписаний автором (-ми) з візою керівника установи, в якій її виконано, на право публікування. Додати ксерокопії авторських свідоцтв, патентів, посвідчень на рацпропозиції, які згадуються в рукописі.

3. Електронний варіант (на магнітному носії або надісланий e-mail). Один без переносів текстовий файл на CD-R або DVD-R (зі швидкістю запису мін. 4x) повинен мати формат Microsoft Word 2003. Назву файлу вказувати латинськими літерами відповідно до прізвища першого автора і зазначити на обкладинці диска. Якщо є графічний файл на диску, то ілюстрації, фотографії подавати окремими файлами у форматі TIFF, JPEG, CDR із роздільною здатністю зображення не менш ніж 500 dpi, формули – в форматі Microsoft Equation, графіки та діаграми за допомогою Microsoft Graph та Excel. Рисунки (ескізи, діаграми, графіки, схеми, креслення, карти тощо) у чорно-білому варіанті або у відтінках сірого, за потреби – кольорові; тло – біле, без рамки.

4. Висновок Експертної комісії про можливість публікування (згідно з «Положенням про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування», Київ, 1992).

5. Заповнений **бланк ліцензійних умов** використання наукової статті (додаток 1).

6. Відомості про автора(-ів) на окремому аркуші (й у файлі після статті на магнітному носії, який потрібно продублювати в каталозі COPY): прізвище, повні ім'я, по батькові, науковий ступінь і звання, професійна посада, адреса, телефон, факс, e-mail, за наявності – постійний цифровий ідентифікатор **ORCID ID**.

До уваги авторів

1. Статті, що не відповідають викладеним вище вимогам, редакція не приймає, оригінали, не прийняті до опублікування, авторам не повертаються.

2. Усі статті рецензуються експертами за науковими напрямками. Редакція залишає за собою право на їх наукове і літературне редагування. За потреби праця може бути повернена авторам для доопрацювання.

3. Автор(-и) несе (-уть) повну відповідальність за зміст і вірогідність публікації, а рекламодавці – за зміст реклами.

4. Гонорар авторам не виплачується, після публікації всі авторські права належать редакції, без її дозволу передрук праць заборонено.

5. Публікації матеріалів у журналі платні: одна сторінка у форматі А4 (29 рядків з інтервалом 1,5) – 4,0 \$ США за курсом НБУ + 4,0 \$ США (за курсом НБУ) за індекс DOI статті, отриманий через Crossref. Оплата здійснюється після їх рецензування, про що авторів повідомляють додатково. Кошти перераховуються згідно з виставленим рахунком.

Матеріали до редакції можуть надходити:

1. Надсиланням поштою на адресу: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», І поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Некрасова, 4, м. Львів, 79010, Україна.

2. Пересиланням e-mail на адресу: «lkvisnyk@gmail.com».

3. Передаванням відповідальному секретареві доц. Абрагамович Уляні Орестівні в офіс «ЛКВ» за адресою: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», І поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Некрасова, 4, м. Львів 79010, Україна.

REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES

I. General requirements for the works

1. For the print are accepted complete unpublished previously scientific articles in all areas of clinical medicine and pharmacy, descriptions of clinical cases from practice, lectures, literature and other reviews, short reports, etc., which are not pending for publication in other editions.

2. Language of works: Ukrainian, Russian, English and German.

3. Scientific articles must include:

- 3.1.** Stating of the problem in general and its connection with the important scientific or practical tasks;
- 3.2.** Analysis of the recent researches and publications initiating the solution of the described problem; singling out the unsolved earlier parts of the general problem, to which the article is devoted;
- 3.3.** Indication of the aim and the tasks of the article;
- 3.4.** Presentation of the main materials of the research with a thorough reasoning of the obtained scientific results;
- 3.5.** Conclusions and prospects for further research in this area.

II. Requirements for the writing and arrangement of the scientific articles

1. In the headline of the article:

- 1.1. Name of rubric** for which the article is assigned;
- 1.2. Title of the article** (short, specific, without abbreviations);
- 1.3. The initials and surname of the author (-s)**, place of work. If the authors work at different establishments - they should be personalized with marks 1, 2, 3 ...;
- 1.4. Photographs** (electronic, color, on white background, with a resolution of 500 dpi) of the first author, if there are only two authors - two photographs;

2. Requirements to the writing of the text:

2.1. Original article should consist of the following sections highlighted in semi-bold: 1) introduction (actuality of the problem); 2) aim of the research; 3) material and methods used in the study with specifying the method (-s) of the statistical processing of the material; 3) results of the research and their discussion; 4) conclusions; 5) references.

Other articles (clinical observations, lectures, reviews, articles on history of medicine, etc.) can be designed differently.

Clinical case reporting requirements are regulated by the CARE standard (<http://www.carestatement.org>), randomized trials reporting requirements - by the CONSORT standard (<http://www.consort-statement.org>). Standards and guidelines for all types of medical research and branches of medicine can be found at <http://www.equator-network.org>.

2.2. All the denotations of measures, physical quantity units should be presented according to the International System of Units (SI), terms - according to the International Anatomical and Histological Nomenclature, diseases - according to the ICD-10, names of pharmaceutical drugs (PD) - beginning with the small letter (active substance) according to the State Pharmacopoeia (XXI).

2.3. In experimental fragments of the research it should be stated about the compliance with "The rules of conducting the works using experimental animals".

2.4. If there are the clinical works, it should be stated whether the methodology of their conduction complied with the Helsinki Declaration (1975), its revision in 1983 and coordinated with the Ethics Committee.

2.5. The text should be printed on a standard sheet (format A4 210.0×297.0 mm) in Microsoft Word editor, typed Times New Roman Cyr, size 14, leading to 1,5 intervals; upper, lower, right, left fields - 2.0 cm.

2.6. Provided the name of the disease, organ or method that is frequently used, after its initial use it is practical to create an abbreviation and further to write it in the text.

2.7. Do not use the forced and manual word wrapping. Pages should be numbered. References in the text have to be indicated by a figure in square brackets, in case it refers to the specific pages in the cited edition, it should be indicated that these are the page numbers, and not the number of the position in the list of references, for example [1, p. 20].

2.8. Tables are to be presented directly in the text after the paragraphs which contains the link to them. Each table must have a title written in a language of work (without abbreviations), which should be written in a separate line through the center above the table. Above the headline to the right, also in a separate line, the word "Table" and its ordinal number (in Arabic figures) has to be written. Notes and footnotes to the tables are to be printed below them.

2.9. All the illustrative materials (photographs, drawings, sketches, diagrams, graphs, etc.) should be marked as "Fig." and should be located in the text after the link on them and are to be numbered in the same order as they are mentioned in the article. Patients' photographs are to be submitted after signing of their written consent. Chemical and mathematical formulas have to be typed in or inserted. Structural formulas should be executed as pictures. Captions should be typed separately from the figures and numbered according to the numbers of the figures, placed directly under them and should start with the word "Fig." and its ordinal number (using Arabic figures). The type size of the text on illustrations should be no bigger than 8, numbered on the back of the illustration using a soft ordinary pencil, and the following information should be indicated: the ordinal number of place in the text, the surname of the first author, paper title, labels "top", "bottom". If the figure or table, for whatever reason cannot be inserted into the text, it is advisable to place a square with the number of table or figure by hand in the margins of the script in front of the place of their desired location.

3. Reference list in alphabetical order (using Vancouver style)

In the references of the original works (for the last five to eight years) - up to 15 sources, in reviews - up to 50 sources (50.0 % written not more than five years ago). Each source should be written on a separate line. Links to the bibliographical sources (number) in the text have to be written in square brackets. Author is responsible for the authenticity of the bibliographic data.

4. Annotations in two languages (structured, dividing into the actuality (background), aim, material and methods of the research, results of the research, conclusions, keywords). If the article is in Ukrainian so the short (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) abstract in Ukrainian and Russian and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) English or German abstract; if in Russian - short abstracts in Ukrainian and Russian (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) English or German abstract; if in English or German - short abstracts in English or German (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) Ukrainian or Russian abstract is needed;

4.1. Keywords (from 3 to 10 words or word-combination in the language of annotation).

5. The volume of the original article 10–20 p., of the review, topical article - up to 30 p., of short reports - 7-10 p. The articles larger in volume are accepted for consideration only on the basis of the decision of the editorial board.

6. Articles sent for printing in Ukrainian, Russian and German, after the final editing, should be translated into English for online publication on the journal's website.

7. At the end of the article, the **information about the conflicts of interest** (for example, the work is done with the support of the company N) **and the participation of each author in writing the article** (the concept and design of the research; the collection of material; processing of material; statistical processing of data; writing text; editing, etc.) must be noticed.

8. Address, phone number, e-mail of one of the authors to be published in the journal (optionally) with the pointing **ORCID ID** if available.

III. Requirements for submission of the work to the editorial office

1. Request letter signed by the director;

2. Two copies of the author's original text of the article (A4 format on one side of a sheet). The second copy personally signed by the author (-s) with a countersignature of the head of the institution in which it was carried out confirming the right for publication. Also have to be added – copies of the certificates of authorship, patents, and certificates registering rationalization proposals, which are mentioned in the script;

3. Electronic version of the work (on magnetic medium or sent by e-mail). One text file on the CD-R or DVD-R (with writing speed of min. 4x) must be formatted into Microsoft Word 2003. The name of the file should be written in Latin letters according to the first author's surname and noted on the cover of the disc. If there is an image file on a disk, then illustrations, photographs are to be submitted in separate files in TIFF, JPEG, CDR format with image resolution no less than 500 dpi, formulas - formatted in Microsoft Equation, graphs and charts - in Microsoft Graph and Excel. Figures (sketches, diagrams, graphs, charts, drawings, maps, etc.) in black and white variant or in a grayscale; if needed - in color, background - white, without a frame;

4. Conclusion of the Committee of Experts on the possibility of publication (according to the "Regulations on the procedure for preparing materials for open publishing". Kyiv, 1992);

5. The completed **form for licensing terms** of use of a scientific article (appendix 1).

6. Information about the author(-s) on a separate sheet (and in the file after the article that has to be duplicated in the COPY directory): surname, full name, paternal name, scientific degree and title, professional status, address, phone number, fax, e-mail, **ORCID ID** if available.

For the authors' attention

1. Works that do not meet the above requirements are not accepted by the editorial offices, the originals, which were not accepted for publication cannot be returned to the authors;

2. All the articles are reviewed incognito by the experts of the different scientific direction. Editors reserve the right for their scientific and literary editing. If necessary, work may be returned to the authors for correcting

3. Author(-s) is (are) fully responsible for the content and authenticity of the publication, and advertisers - for the advertising content;

4. Honorarium is not paid to the author, after publishing the editorial office has all the copyrights, without its permission the reprint of works is prohibited;

5. Publication of the materials in the journal is paid: one page in A4 format (29 lines at interval of 1.5) - \$ 4.0 at the rate of the National Bank of Ukraine + \$ 4.0 USD (at the rate of National Bank of Ukraine) for the article's DOI index received using CrossRef.

Materials can be sent to the editorial office by:

1. Sending by mail to the address: editorial office of the journal "Lviv Clinical Bulletin", ground floor of the therapeutic clinic of Lviv Regional Clinical Hospital, 4 Nekrasova Street, Lviv 79010, Ukraine.

2. Forwarding using e-mail address: "lkvisnyk@gmail.com".

3. Hanging over to the executive secretary - Associate Professor Abrahamovych Ulyana Orestivna, office "LCB", address: editorial office of the journal "Lviv Clinical Bulletin", ground floor of the therapeutic clinic of Lviv Regional Clinical Hospital, 4 Nekrasova Street, Lviv, 79010, Ukraine.