

Аналіз причин смертності хворих на алкогольний цироз печінки у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки

Н.Р. Матковська

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

На сьогодні доведено, що близько 10% смертей серед осіб молодого і середнього віку пов'язані саме із вживанням спиртних напоїв. Алкоголь посідає третє місце серед причин смертності у молодих осіб після тютюнопаління та артеріальної гіпертензії та друге місце серед причин трансплантації печінки в Європі. В Україні смертність внаслідок алкогольної хвороби печінки (АХП) посіла друге місце у структурі причин смерті від хвороб органів травлення.

Мета дослідження: вивчення особливостей причин смерті осіб з АХП на стадії цирозу при поєднанні з неалкогольною хворобою печінки (НАЖХП) на підставі аналізу протоколів патологоанатомічного дослідження.

Матеріали та методи. Проаналізовано 216 протоколів патологоанатомічного дослідження померлих внаслідок цирозу печінки (ЦП).

Результати. Виявлено, що особи, які зловживали алкоголем, померли на стадії субкомпенсації та компенсації ЦП від панкреонекрозу, а на стадії декомпенсації – від шлунково-кишкової кровотечі (ШКК) (більше половини хворих), печінкової і печінково-ниркової недостатності та сепсису. Причинами смерті осіб з НАЖХП на стадіях компенсації та субкомпенсації стали інфаркт міокарда, кардіогенний шок, тромбоемболія легеневої артерії, мезентеріальний тромбоз та інсульт головного мозку, а на стадії декомпенсації у більшості – печінкова та печінково-ниркова недостатність. В осіб із поєднанням АХП та НАЖХП на стадії цирозу причинами смерті стали на стадії компенсації інфаркт міокарда, кардіогенний шок, тромбоемболія легеневої артерії, мезентеріальний тромбоз, інсульт головного мозку та панкреонекроз, на стадії субкомпенсації до таких причин приєдналися ШКК та сепсис, а на стадії декомпенсації – інфаркт міокарда, кардіогенний шок, тромбоемболія легеневої артерії, мезентеріальний тромбоз, інсульт головного мозку, печінкова та печінково-ниркова недостатність, ШКК, сепсис та гепатоцелюлярна карцинома (5,7% осіб).

Заключення. У пацієнтів з неалкогольною хворобою печінки (НАЖХП) на стадіях компенсації та субкомпенсації цирозу печінки частіше виникають гострі серцево-судинні летальні наслідки порівняно з пацієнтами з алкогольною хворобою печінки (АХП). В осіб у разі поєднання АХП та НАЖХП, окрім гострих серцево-судинних летальних наслідків, частіше виникає септичний стан та печінково-ниркова недостатність, а також у них виявлено гепатоцелюлярну карциному.

Ключові слова: алкогольна хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, причини смерті.

Analysis of causes of death in patients with alcoholic liver cirrhosis associated with non-alcoholic fatty liver disease

N.R. Matkovska

Today, it has been proven that about 10% of deaths among young and middle-aged people relate to the consumption of alcoholic beverages. Alcohol is ranked third among the causes of mortality in young people after tobacco and arterial hypertension, and second place – among the causes of liver transplantation in Europe. In Ukraine, mortality due to alcoholic liver disease (ALD) has taken second place in the structure of causes of death from diseases of the digestive system.

The objective: to study the peculiarities of the causes of death in patients with ALD at the stage of liver cirrhosis (LC) associated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) on the basis of the analysis of pathoanatomical research protocols.

Materials and methods. 216 protocols of the pathoanatomical study of the patients who died from LC have been analyzed.

Results. It was found that people who abused alcohol died at the stage of subcompensation and compensation from pancreatic necrosis, and at the stage of decompensation – from the gastrointestinal bleeding (GIB) (more than half patients), hepatic, hepatic-renal insufficiency (HRI) and sepsis. The causes of death of people with NAFLD at the stages of compensation and subcompensation were myocardial infarction, cardiogenic shock, pulmonary embolism, mesenteric thrombosis and brain stroke; and in the stage of decompensation in most cases the hepatic and HRI were detected. In patients with a combination of ALD disease and NAFLD at the stage of LC, the causes of death were the following disorders at the stage of compensating: myocardial infarction, cardiogenic shock, pulmonary embolism, mesenteric thrombosis, brain stroke and pancreatic necrosis; at the stage of subcompensation, apart from the mentioned disorders, were: GIB and sepsis, and at the stage of decompensation there were myocardial infarction, cardiogenic shock, pulmonary embolism, mesenteric thrombosis, brain stroke, hepatic and HRI, GIB, sepsis, and hepatocellular carcinoma (5.7% of patients).

Conclusions. Patients with NAFLD at the stages of compensation and subcompensation of LC are more likely to have acute cardiovascular mortality than patients with ALD. Patients with a combination of ALD and NAFLD, in addition to acute cardiovascular mortality, have more often septicemia and HRI, and hepatocellular carcinoma is diagnosed.

Key words: liver cirrhosis, alcoholic, non-alcoholic fatty liver disease, cause of death.

Анализ причин смертности у больных алкогольным циррозом печени при сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени

Н.Р. Матковская

На сегодня доказано, что около 10% смертей среди лиц молодого и среднего возраста связаны именно с употреблением спиртных напитков. Алкоголь занимает третье место среди причин смертности молодых людей после курения и артериальной гипертензии и второе место среди причин трансплантации печени в Европе. В Украине смертность вследствие алкогольной болезни печени (АБП) заняла второе место в структуре причин смерти от болезней органов пищеварения.

Цель исследования: изучение особенностей причин смерти лиц с АБП на стадии цирроза при сочетании с неалкогольной болезнью печени (НАЖБП) на основе анализа протоколов патологоанатомического исследования.

Матеріали та методи. Проаналізовано 216 протоколів патологоанатомічного дослідження умерлих від циррозу печінки (ЦП).

Результати. Виявлено, що лица, які зловживали алкоголем, умерли на стадії субкомпенсації та компенсації ЦП від панкреонекрозу, а на стадії декомпенсації – від желудочно-кишкового кровотечення (ЖКК) (більше половини больних), печеночної та печеночно-почечної недостаточності та сепсиса. Причинами смерті лиц з НАЖБП на стадіях компенсації та субкомпенсації були інфаркт міокарда, кардіогенний шок, тромбоемболія легочної артерії, мезентеріальний тромбоз і інсульт головного мозку, а на стадії декомпенсації в більшості – печеночна та печеночно-почечна недостаточність. У лиц з поєднанням АБП та НАЖБП на стадії циррозу причинами смерті стали на стадії компенсації інфаркт міокарда, кардіогенний шок, тромбоемболія легочної артерії, мезентеріальний тромбоз, інсульт головного мозку та панкреонекроз, на стадії субкомпенсації ж до таких причин приєдналися ЖКК та сепсис, а на стадії декомпенсації були інфаркт міокарда, кардіогенний шок, тромбоемболія легочної артерії, мезентеріальний тромбоз, інсульт головного мозку, печеночна та печеночно-почечна недостаточність, ЖКК, сепсис та гепатоцелюлярна карцинома (5,7% умерлих).

Заключення. У пацієнтів з неалкогольною хворобою печінки (НАЖБП) на стадіях компенсації та субкомпенсації циррозу печінки частіше виникають гострі серцево-судинні летальні исходи порівняно з пацієнтами з алкогольною хворобою печінки (АБП). У лиц при поєднанні АБП та НАЖБП, крім гострих серцево-судинних летальних исходів, частіше виникає септичне стан і печеночно-почечна недостаточність, а також у них виявлена гепатоцелюлярна карцинома.

Ключові слова: алкогольна хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, причини смерті.

Показники смертності населення України є одними з найвищих в Європі та світі. Спостерігається не лише збереження незадовільних показників загального коефіцієнту та інтенсивності смертності, але й їх підвищення. Показник середньої очікуваної тривалості життя є низьким, а за європейськими стандартами – дуже низьким, відстає від більшості розвинутих країн іноді більше ніж на 10, а у чоловіків – майже на 15 років [3, 15, 18]. Серед причин, що впливають на такі показники, є зростання захворюваності на неінфекційні хвороби. За даними ВООЗ, щороку від них помирає 41 млн осіб, що становить 71% усіх випадків смерті у світі; з них щороку помирає 15 млн осіб віком від 30 до 69 років.

Провідне місце за поширеністю та рівнем смертності серед неінфекційних хвороб належить серцево-судинним хворобам (інсульт, інфаркт) та злоякісним новоутворенням [22]. Неінфекційні хвороби є результатом впливу комбінації генетичних, фізіологічних, екологічних та поведінкових факторів. Серед останніх – вживання тютюну, відсутність фізичної активності, нерациональне харчування, зловживання алкоголем. На сьогодні доведено, що близько 10% смертей серед осіб молодого і середнього віку пов'язані саме із вживанням спиртних напоїв. Алкоголь посідає третє місце серед причин смертності у молодих осіб після тютюнопаління та артеріальної гіпертензії та друге місце серед причин трансплантації печінки в Європі [1, 2, 19]. В Україні смертність внаслідок алкогольної хвороби печінки (АХП) посіла друге місце у структурі причин смерті через захворювання органів травлення [7, 12].

Останніми роками привертає увагу зростання поширеності іншого захворювання печінки – неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Вона реєструється у 20–35% дорослого населення як в індустріально розвинутих країнах, так і в країнах, що розвиваються [10, 14, 17]. Така поширеність зумовлена тим, що захворювання тривалий час має безсимптомний перебіг у вигляді жирового гепатозу, який при несприятливих умовах прогресує до стеатогепатиту та, в подальшому, трансформується у цироз печінки (ЦП) [4, 6, 11, 13]. У хворих на НАЖХП, відповідно до літературних даних, є підвищений ризик виникнення гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [5, 9, 16]. Прогностично несприятливим вважається поєднання НАЖХП з іншими патологіями [8, 20, 21]. Публікацій щодо аналізу смертності хворих на АХП у поєднанні з НАЖХП не знайдено.

Мета дослідження: вивчення особливостей причин смерті осіб з АХП на стадії цирозу у поєднанні з НАЖХП на підставі аналізу протоколів патологоанатомічного дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано 216 протоколів патологоанатомічного дослідження померлих на ЦП на базі патологоанатомічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні за період 2005–2018 рр. Середній вік хворих становив 54±13,4 року: жінок – 46,3±8,1 року, чоловіків – 58,9±12,3 року, середня тривалість захворювання – 6,3±1,7 року.

За віком хворих розподілено наступним чином: 79 осіб молодого віку (з них чоловіків – 53, жінок – 26), 103 особи середнього віку (76 чоловіків, 27 жінок), 34 особи похилого віку (чоловіків – 23, жінок – 11). Серед померлих було 69 (31,9%) осіб з АХП (І група), 42 (19,4%) особи з НАЖХП (ІІ група) та 105 (48,6%) осіб з поєднанням АХП та НАЖХП (ІІІ група).

Відповідно до критеріїв Чайлда-П'ю серед померлих І групи зі стадією А було 6 (8,7%) осіб (ІА група), зі стадією В – 9 (13,0%) осіб, (ІВ група), зі стадією С – 54 (78,3%) особи (ІС група); серед померлих ІІ групи зі стадією А було 14 (42,9%) осіб (ІІА група), зі стадією В – 19 (45,2%) осіб, (ІІВ група), зі стадією С – 9 (11,9%) осіб (ІІС група); серед померлих ІІІ групи зі стадією А було 18 (17,1%) осіб (ІІІА група), зі стадією В – 34 (32,4%) особи (ІІІВ група), зі стадією С – 53 (50,5%) особи (ІІІС група).

Для визначення індексу маси тіла (ІМТ) використовували формулу:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}.$$

Показник жирового депо визначали за допомогою каліпера Беста (товщина шкірно-жирової складки над трицепсом – ТШЖСТ).

Критерії виключення:

- померлі з виявленим ЦП вірусного, токсичного (окрім алкогольного), аутоімунного генезу,
- наявність метаболічних захворювань печінки.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою пакета програмного забезпечення Statistica v. 12.0, StatSoft, США та Microsoft Excel. Були використані показники параметричної статистики – середнє арифметичне значення (М) і стандартне відхилення (SD). Для визначення значущості відмінностей між групами під час розподілу, близькому до нормального, використовували t-критерій Стьюдента. Статистично значущим вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами дослідження встановлено, що ІМТ у осіб ІА+В, ІІА+В, ІІІА+В груп достовірно відрізнявся і становив 21,43±1,62 кг/м², 33,54±2,93 кг/м² та 29,57±2,41 кг/м² відповідно ($p < 0,05$). В осіб ІС, ІІС, ІІІС груп такий показник становив 18,23±1,46 кг/м², 26,72±2,65 кг/м² та 19,14±1,57 кг/м² відповідно. Виявлена достовірна відмінність між показниками ІМТ ІІС групи та ІС, ІІС груп ($p < 0,05$). ТШЖСТ у померлих усіх груп знижувалася від стадії А до стадії С. Показник ТШЖСТ достовірно відрізнявся між групами ІА+В, ІІА+В, ІІІА+В і становив 13,47±0,92 мм, 22,97±1,49 мм та 18,54±1,31 мм ($p < 0,05$). ТШЖСТ у померлих ІІС групи становив 12,26±0,87 мм і достовірно відрізнявся від таких показників ІС (6,79±0,43 мм) та ІІС (7,04±0,38 мм) груп ($p < 0,05$).

Причини смерті у хворих на алкогольний цироз печінки у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки, абс. число (%)

Причини смерті	Клас ЦП за критеріями Чайлда-П'ю								
	А			В			С		
	I група, n=6	II група, n=14	III група, n=18	I група, n=9	II група, n=19	III група, n=34	I група, n=54	II група, n=9	III група, n=53
Панкреонекроз	6/100	-	3/16,7	9/100	-	1/2,9	-	-	-
Шлунково-кишкова кровотеча	-	-	-	-	5/26,3	9/26,5	39/72,2	2/22,2	4/7,6
Печінкова недостатність	-	-	-	-	-	3/8,9	9/16,7	2/22,2	5/9,4
Печінково-ниркова недостатність	-	-	-	-	2/10,5	3/8,9	4/7,4	1/11,1	8/15,1
Сепсис	-	-	-	-	-	1/2,9	2/3,7	1/11,1	7/13,2
Інфаркт міокарда	-	4/28,6	4/22,2	-	4/21,1	5/14,7	-	2/22,2	6/11,3
Тромбоемболія легеневої артерії	-	-	2/11,1	-	-	2/5,8	-	-	5/9,4
Кардіогенний шок	-	2/14,3	2/11,1	-	1/5,3	2/5,8	-	-	2/3,8
Мезентеріальний тромбоз	-	2/14,3	3/16,7	-	1/5,3	3/8,9	-	-	4/7,6
Інсульт головного мозку	-	6/42,8	4/22,2	-	6/31,5	5/14,7	-	1/11,1	6/11,3
ГЦК	-	-	-	-	-	-	-	-	6/11,3

Панкреонекроз був причиною смерті хворих на ЦП алко-гольної етіології у всіх осіб зі стадіями А та В та у 16,7% (3 з 18) і 2,9% (1 з 34) осіб із поєднанням АХП та НАЖХП на стадіях компенсації А та В за Чайлд-П'ю (таблиця). Шлунково-кишкова кровотеча (ШКК) стала причиною смерті 26,3% (5 з 19), 26,5% (9 з 34), 72,2% (39 з 54), 22,2% (2 з 9) і 7,6% (4 з 53) осіб ПВ, ПШВ, ІС, ПС і ПСС груп відповідно. Печінкова недостатність виявлена у 8,9% (3 з 34), 16,7% (9 з 54), 22,2% (2 з 9) та 9,4% (5 з 53) осіб ПШВ, ІС, ПС та ПСС груп відповідно. Печінково-ниркова недостатність була у 10,5% (2 з 19), 8,9% (3 з 34), 7,4% (4 з 54), 11,1% (1 з 9) та 15,1% (8 з 53) осіб ПВ, ПШВ, ІС, ПС та ПСС груп відповідно. У померлих осіб виявлено септичний стан у стадіях субкомпенсації та декомпенсації у 2,9% (1 з 34), 3,7% (2 з 54), 11,1% (1 з 9) і 13,2% (7 з 53) осіб ПШВ, ІС, ПС і ПСС груп відповідно. Гостра серцева недостатність стала причиною смерті 30,9% (13 з 42) осіб з НАЖХП та 28,6% (30 з 105) осіб з АХП у поєднанні з НАЖХП. Зокрема, інфаркт міокарда виявлено у 28,6% (4 з 14), 22,2% (4 з 18), 21,1% (4 з 19), 14,7% (5 з 34), 22,2% (2 з 9) та 11,3% (6 з 53) осіб ПА, ПША, ПШВ, ПС та ПСС груп відповідно, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) була у 11,1% (2 з 18), 5,8% (2 з 34) та 9,4% (5 з 53) осіб ПША, ПШВ та ПСС груп відповідно, кардіогенний шок був причиною смерті 14,3% (2 з 14), 11,1% (2 з 18), 5,3% (1 з 19), 5,8% (2 з 34) та 3,8% (2 з 53) осіб ПА, ПША, ПШВ та ПСС груп відповідно.

Серед гострих судинних порушень виявлено мезентеріальний тромбоз у 14,3% (2 з 14), 16,7% (3 з 18), 5,3% (1 з 19), 8,9% (3 з 34) та 7,6% (4 з 53) осіб ПА, ПША, ПШВ, ПШВ та ПСС груп відповідно, а також інсульт головного мозку у 42,8% (6 з 14), 22,2% (4 з 18), 31,5% (6 з 19), 14,7% (5 з 34), 11,1% (1 з 9) та 11,3% (6 з 53) осіб ПА, ПША, ПШВ, ПС та ПСС груп відповідно. В 11,3% (6 з 53) осіб ПСС групи причиною смерті стала ГЦК.

Причиною смерті хворих на АХП у 21,7% (15 з 69) померлих зі стадіями А та В був панкреонекроз, у 56,5% (39 з 69) осіб зі стадією С – ШКК, у 13,1% (9 з 69) та 5,8% (4 з 69) осіб зі стадією С були печінкова та печінково-ниркова недостатність відповідно, у 2,9% (2 з 69) померлих зі стадією С був сепсис.

Отже, причиною смерті хворих на НАЖХП на стадії ЦП стали ШКК у 11,8% (5 з 42) та 2,4% (1 з 42) осіб зі стадіями субкомпенсації та декомпенсації відповідно, печінкова недостатність у 7,1% (3 з 42) осіб зі стадією С, печінково-ниркова недостатність у 4,8% (2 з 42) та у 9,5% (4 з 42) осіб зі стадіями В та С відповідно, сепсис у 2,4% (1 з 42) осіб зі стадією С. У померлих II групи серед серцево-судинних летальних наслідків були інфаркт міокарда у 9,5% (4 з 42) та у 9,5% (4 з 42) осіб, кардіогенний шок у 4,8% (2 з 42) та у 2,4% (1 з 42) осіб, мезентеріальний тромбоз у 4,8% (2 з 42) та у 2,4% (1 з 42) осіб, інсульт головного мозку у 14,3% (6 з 42) та у 14,3% (6 з 42) осіб зі стадіями А та В відповідно, а також зі стадією С були інфаркт міокарда та інсульт головного мозку у 22,2% (2 з 9) та 11,1% (1 з 9) осіб відповідно.

Серед причин смерті у хворих на АХП у поєднанні з НАЖХП були панкреонекроз у 2,8% (3 з 105) та у 1% (1 з 105) осіб зі стадіями А та В відповідно, ШКК у 8,6% (9 з 105) та у 3,8% (4 з 105) осіб зі стадіями В та С відповідно, печінкова недостатність у 2,8% (3 з 105) та у 4,8% (5 з 105) та печінково-ниркова недостатність у 2,8% (3 з 105) та у 7,6% (8 з 105) осіб зі стадіями В та С відповідно, сепсис у 1% (1 з 105) та у 6,6% (7 з 105) осіб зі стадіями В та С відповідно.

Що стосується серцево-судинних летальних наслідків у таких пацієнтів, то інфаркт міокарда був у 3,8% (4 з 105), 4,8% (5 з 105) та 5,7% (6 з 105) осіб зі стадіями А, В та С відповідно, кардіогенний шок виявили у 1,9% (2 з 105), 1,9% (2 з 105) та 1,9% (2 з 105) осіб зі стадіями А, В та С відповідно, мезентеріальний тромбоз був у 2,8% (3 з 105), 2,8% (3 з 105) та у 3,8% (4 з 105) осіб зі стадіями А, В та С відповідно, інсульт головного мозку був у 3,8% (4 з 105), 4,8% (5 з 105) та 5,7% (6 з 105) осіб зі стадіями А, В та С відповідно; у померлих з АХП у поєднанні з НАЖХП – у 5,7% (6 з 105) осіб зі стадією С ГЦК.

Отже, під час проведення порівняння аналізу протоколів патологоанатомічного дослідження осіб з встановленими діагнозами АХП, НАЖХП та поєднання АХП з НАЖХП на стадії ЦП виявлено, що особи, які зловживали алкоголем, померли на стадії субкомпенсації та компенсації від панкреоне-

крозу, а на стадії декомпенсації – від ШКК (більше половини хворих), печінкової і печінково-ниркової недостатності та сепсису. Причинами смерті осіб з НАЖХП на стадіях компенсації та субкомпенсації стали інфаркт міокарда, кардіогенний шок, ТЕЛА, мезентеріальний тромбоз та інсульт головного мозку, а на стадії декомпенсації у більшості – печінкова та печінково-ниркова недостатність. В осіб з поєднанням АХП та НАЖХП на стадії ЦП причинами смерті стали на стадії компенсації інфаркт міокарда, кардіогенний шок, ТЕЛА, мезентеріальний тромбоз, інсульт головного мозку та панкреонекроз, на стадії субкомпенсації до таких причин приєдналися ШКК та сепсис, а на стадії декомпенсації – інфаркт міокарда,

кардіогенний шок, ТЕЛА, мезентеріальний тромбоз, інсульт головного мозку, печінкова та печінково-ниркова недостатність, ШКК, сепсис та ГЦК.

ВИСНОВКИ

У хворих на НАЖХП на стадіях компенсації та субкомпенсації цирозу печінки частіше виникають гострі серцево-судинні летальні наслідки порівняно з пацієнтами з АХП. У хворих з поєднанням АХП та НАЖХП окрім гострих серцево-судинних летальних наслідків частіше виникає септичний стан та печінково-ниркова недостатність, а також виявлено ГЦК у 5,7% осіб.

Сведения об авторе

Матковская Наталия Романовна – ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Кропивницького, 16; тел.: (050) 665-50-67. E-mail: nmail4you@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ali Mokdad A., Lopez A.D., Shahraz S., Lozano R., Ali Mokdad H., Stanaway J. et al. 2014. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine*. 12:145.
- Allen A.M., Kim W.R. 2016, May. Epidemiology and Healthcare Burden of Acute-on-Chronic Liver Failure. *Sem Liv Dis*. 36(2):123-6.
- Aller R, Burgueño Gomez B, Sigüenza R, Fernández-Rodríguez C, Fernández N, Antolín B et al. 2019, Apr. Comparative study of overweight and obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 111(4): 256-263. doi: 10.17235/reed.2019.5926/2018.
- Bedossa P. 2017. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*.37(Suppl 1):85-9. doi: 10.1111/liv.13301.
- Chen H, Zhang Y, Li S, Li N, Chen Y, Zhang B. 2018. Direct comparison of five serum biomarkers in early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Manag Res*. 10: 1947-1958.
- Chepelevska LA, Dziuba OM, Kruchanysia W. 2016. Regional peculiarities of mortality of the population of Ukraine from fibrosis and cirrhosis of the liver and alcoholic liver disease. *Ukraine. The health of the nation*. 4/1 (41): 218-23 [In Ukrainian].
- Chepelevska LA, Krapivina AA. 2013. Features of the mortality rate of the population of Ukraine from individual diseases of the digestive system. *Ukraine. The health of the nation*. 1 (25): 54-8 [In Ukrainian].
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. 2013. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Science*. 9 (2): 191-200. doi: 10.5114/aoms.2013.33181.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. 2016. *Journal of Hepatology*. 64: 1388-1402.
- Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, et al. 2016. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 65(8):1017-25. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.012.
- Fukui H, Saito H, Ueno Y, Uto H, Obara K, Sakaida I, et al. 2016. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol*. 51:629-650.
- Garbuzenko D, Arefyev N, Kazachkov E. 2018. Antiangiogenic therapy for portal hypertension in liver cirrhosis: Current progress and perspectives. *World J Gastroenterol*. 24(33): 3738-3748.
- Hadizadeh F, Faghihmani E, Adibi P. 2017. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 8(2):11-26. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.11.
- Kim D, Kim WR. 2017. Nonobese fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 15(4):474-85. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.028.
- Melnyk PS, Slabkyi HO, Dziuba OM, Chepelevska LA, Kudrenko MV. 2017. Annual report on the health status of the population, the sanitary and epidemiological situation and the results of the Ukrainian health care system. Kyiv: Ministry of health of Ukraine, GA «Ukrainian Institute of Strategic Studies Ministry of Health of Ukraine». 516 [In Ukrainian].
- Nilsson E., Anderson H., Sargenti K., Lindgren S., Prytz H. 2016, Jun. Incidence, clinical presentation and mortality of liver cirrhosis in Southern Sweden: a 10-year populationbased study. *Aliment Pharmacol Ther*. 43(12):1330-9.
- Osodlo HV. 2013. Epidemiological and therapeutic aspects of chronic diffuse liver disease in military personnel. *Gastroenterology*. 4 (50): 50-6 [In Ukrainian].
- Parkheta LV. 2018. Medical demographic indicators and their impact on the development of voluntary health insurance in Ukraine. *Effective economy* [Internet, cited 2019 Jan. 17]. 1. Available at: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=6084> [In Ukrainian].
- Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, Roerecke M. 2010, Jul. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Review* [Internet, cited 2019 Jan 17]. 29(4):437-45. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x>.
- Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ríos-Torres SL, Román-Calleja BM, Méndez-Guerrero O, Rodríguez-Córdova P, et al. 2018. Effect of a high-protein, high-fiber diet plus supplementation with branched-chain amino acids on the nutritional status of patients with cirrhosis. *Rev Gastroenterol Mex*. 83:9.
- Schiavo L, Busetto L, Cesaretti M, Zelber-Sagi Sh, Deutsch L, Iannelli A. 2018. Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 24(30): 3330-3346.
- Sherstiuk NS, Sokolov AV. 2016. Health of Ukraine's population and its impact on the demographic situation. *Economics and Society*. 5: 316-19 [In Ukrainian].

Статья поступила в редакцию 10.09.2019