

Kenneth Cusi, Scott Isaacs, Diana Barb та ін., США

Діагностика й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в закладах первинної медичної допомоги та ендокринологічних клінічних установах



Клінічні рекомендації Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE) спільно з Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD)

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою причиною хронічної хвороби печінки, яка вражає 25% населення світу. Попри її значну та зростаючу поширеність, обізнаність про хворобу залишається обмеженою: поінформовані про свою хворобу <5% пацієнтів із НАЖХП проти 38% осіб із вірусним гепатитом. 12-14% пацієнтів із НАЖХП має агресивний перебіг неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що може прогресувати до вираженого фіброзу, цирозу або раку печінки. Ризик розвитку НАСГ у 2-3 рази вищий в осіб з ожирінням і/або цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. НАСГ у США є однією з найпоширеніших причин раку печінки та другим за поширеністю після гепатиту С показанням до трансплантації печінки. На сьогодні немає ліків, схвалених Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування НАЖХП, однак деякі ліки від діабету та ожиріння можуть бути ефективними.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, позапечінкові ускладнення, ендокринні захворювання, цукровий діабет, ожиріння.

НАЖХП не пов'язана з надмірним уживанням алкоголю чи іншими причинами захворювання печінки, її діагностують за результатами аномальних печінкових тестів (хоча результати можуть бути нормальними) та даними візуалізаційних досліджень. Діагноз НАСГ підтверджують за допомогою біопсії печінки, проте спеціалізовані аналізи крові та візуалізація можуть допомогти визначити ризик значного фіброзу. З НАЖХП пов'язана низка кардіометаболічних розладів: ожиріння, резистентність до інсуліну, ЦД 2 типу, високий артеріальний тиск і атерогенна дисліпідемія – ці чинники підвищують ризик виникнення серцевого нападу або інсульту, що є найпоширенішою причиною смерті.

Основним принципом лікування НАЖХП є зниження ваги за допомогою низькокалорійної дієти; обмеження споживання насичених жирів, крохмалю та цукру; поліпшення режиму харчування (наприклад, середземноморська дієта та цільні продукти з мінімальною обробкою); фізична активність. У разі втрати ваги >5% можна спостерігати кардіометаболічний ефект і зменшення кількості

жиру в печінці. Більша втрата ваги має більше переваг і може сприяти регресу стеатогепатиту або фіброзу печінки (у разі втрати ваги на 10%).

Епідеміологія

Який масштаб проблеми/захворювання в ендокринній системі та клініці первинної медичної допомоги?

НАЖХП є мультисистемним захворюванням і тісно пов'язана з ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), ЦД 2 типу, гіпертензією та атерогенною дисліпідемією [1, 2]. Визначення НАЖХП передбачає наявність стеатозу печінки в >5% гепатоцитів за відсутності значного поточного або нещодавнього вживання алкоголю та інших відомих причин захворювання печінки [1, 2]. НАСГ, який частіше прогресує до виражених стадій фіброзу, окрім стеатозу характеризується ще й активним ураженням гепатоцитів (балонування) і запаленням.

В усьому світі загальна поширеність НАЖХП становить 25%, тоді як її потенційно прогресуючої форми або НАСГ – від 12% до 14% [5]. Найвищі

показники поширеності НАЖХП і НАСГ зафіксовані в країнах Близького Сходу [1]. Крім того, показники поширеності значно вищі в осіб із ЦД 2 типу та вісцеральним ожирінням. Насправді серед людей з ожирінням поширеність НАСГ становить від 25% до 30%, тоді як приблизно 30-40% хворих на діабет страждають на НАСГ [1, 6-8]. Нещодавно проведене дослідження продемонструвало, що відповідно до останніх популяційних досліджень у США в амбулаторних стаціонарах сімейної медицини, внутрішньої медицини та ендокринологічних клініках приблизно 70% пацієнтів із ЦД 2 типу страждають на НАЖХП (стеатоз) і приблизно 15% – мають клінічно значущий фіброз печінки (стадії F2) [9-11].

Є привід думати, що поширеність НАЖХП продовжуватиме зростати, імовірно, з непропорційним збільшенням поширеності хвороби [12, 13]. Поточні дані демонструють, що в приблизно 20% осіб із НАСГ є ймовірність розвитку серйозних захворювань печінки, насамперед цирозу та його ускладнень [14]. Сьогодні НАСГ є однією з головних причин виникнення гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) та другою за поширеністю причиною ГЦК у пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки в США після гепатиту С [1, 15, 16].

Незважаючи на значне зростання поширеності НАЖХП, обізнаність про хворобу залишається досить обмеженою: лише <5% людей із НАЖХП знають про своє захворювання проти 38% осіб із вірусним гепатитом [19]. Крім того, нещодавно проведене глобальне опитування понад 2200 лікарів показало прогалину в знаннях щодо НАЖХП серед постачальників послуг, передусім у лікарів первинної медичної допомоги (ПМД) та ендокринологів [20]. Інше нещодавно проведене опитування 751 клініциста в США, у тому числі лікарів ПМД, ендокринологів, гастроентерологів і гепатологів, виявило, що зазначені спеціалісти недооцінюють поширеність НАЖХП у групах високого ризику (наприклад, у пацієнтів із тяжким ожирінням або ЦД 2 типу) і що в разі НАСГ мало місце недостатнє використання лікарських засобів із доведеною ефективністю [21]. Урешті-решт, діагностика та направлення до спеціалістів для лікування залишаються серед ендокринологів на низькому рівні [21, 22]. На відміну від інших широко поширених неінфекційних хронічних станів, таких як ожиріння, ЦД і серцево-судинні захворювання (ССЗ), до НАЖХП прикуто менше уваги з боку громадської охорони здоров'я [23]. Ця головоломка зростаючого тягаря захворювань, обмеженої обізнаності та клінічної інерції загострює проблему громадської охорони здоров'я, що особливо

важливо, беручи до уваги той факт, що переважна більшість людей із ЦД 2 типу, які можуть мати супутню НАЖХП, зазвичай спостерігаються у клініцистів первинної ланки та ендокринологів, проте залишаються недіагностованими та нелікованими. Таким чином, метою розробки цієї науково-обґрунтованої настанови є підвищення обізнаності щодо НАЖХП і НАСГ та наведення простих і практичних рекомендацій, що допоможуть клініцистам в оцінці НАЖХП у своїй практиці.

Що відомо про природний перебіг НАЖХП?

ЦД 2 типу – основний фактор прогресування НАЖХП. Дослідження, проведене в 20 країнах, виявило тривожну поширеність НАЖХП серед осіб із ЦД 2 типу, що свідчить про недооцінку реальної поширеності стеатозу, оскільки скринінг у майже 90% досліджень проводився за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) печінки [60]. Цей метод вважається менш чутливим для виявлення стеатозу печінки, ніж еластографія, тобто контрольований параметр ослаблення хвилі (САР), або магнітно-резонансна томографія (МРТ) [24]. На основі 8 досліджень, проведених у 2020 та 2021 роках в Європі, Південно-Східній Азії та США з використанням для скринінгу НАЖХП, НАСГ та фіброзу транзиторної еластографії (ТЕ) і/або МРТ, були представлені вищі показники поширеності НАЖХП і фіброзу печінки в пацієнтів із ЦД 2 типу [25]. Вік (>50 років), ІР та особливості метаболічного синдрому (МС) підвищують ймовірність виникнення НАСГ із тяжчою стадією фіброзу і цирозом печінки [5, 26-28]. Попри те що стеатогепатит і ЦД 2 типу тісно пов'язані, це не допомагає встановити причинно-наслідковий зв'язок, але демонструє вплив діабету на печінку через більшу поширеність ожиріння серед латиноамериканців, якщо порівняти з європейцями [29].

Тоді як швидкість прогресування захворювання в більшості людей є відносно повільною, воно може бути швидшим у деяких осіб із факторами ризику (наприклад, ожирінням і ЦД 2 типу), і в приблизно одній третині людей хвороба зрештою прогресує до НАСГ, з них у приблизно 20% розвивається фіброз із високим ризиком позапечінкових ускладнень, цирозу та печінкової недостатності [40, 41]. Розвиток фіброзу є ключовим предиктором наслідків, пов'язаних із печінкою. Наявні суттєві докази, що підтверджують дозозалежний вплив фіброзу на смертність, пов'язану з печінкою, та смертність від усіх причин (підвищення відносного ризику від 5 до 12 разів) з більшим ризиком декомпенсації печінки, ГЦК, трансплантації печінки та смерті [42, 43]. Причиною

високої смертності, пов'язаної з НАЖХП, здебільшого є позапечінковий рак, цироз, ССЗ та ГЦК. Усі гістологічні стадії НАЖХП (Панель1), у тому числі ізольований стеатоз без фіброзу, пов'язані зі значним підвищенням загальної смертності, що прогресує з тяжкістю захворювання печінки [44].

У зв'язку з почастищенням випадків ожиріння та ЦД поширеність НАЖХП-ГЦК зростає. Тому НАЖХП, імовірно, замінить віруси гепатиту В і С як головну причину ГЦК в усьому світі. Деякі варіанти генів, такі як PNPLA3 або TM6SF2, пов'язані з набагато вищим ризиком виникнення не лише цирозу, але й ГЦК, причому обидва ризики посилюються за наявності ожиріння чи діабету [38]. Збільшується кількість доказів зв'язку НАЖХП і раку, що дає можливість пояснити патофізіологію, що лежить в основі тривалого спостереження, згідно з яким діабет пов'язаний із удвічі вищим ризиком розвитку ГЦК та позапечінкових ракових захворювань [17, 45, 46]. У ході декількох попередніх довгострокових когортних досліджень було виявлено, що позапечінковий рак є другою основною причиною смерті після ССЗ, особливо в пацієнтів із вираженішим (мостовим) фіброзом [41, 47]. Таким чином, зростаюча частота НАЖХП-ГЦК потребує ефективніших стратегій скринінгу раку в цій популяції.

Які позапечінкові ускладнення стосуються роботи ендокринологів і лікарів-практиків, які спостерігають пацієнтів з ендокринними і кардіометаболічними захворюваннями?

ЦД 2 типу і ССЗ є двома найважливішими позапечінковими захворюваннями, що тісно пов'язані з НАЖХП, вісцеральним ожирінням та ІР. Зв'язок між НАЖХП і ЦД 2 типу є двонаправленим, причому вісцеральне ожиріння й ІР є посередниками [48, 49]. Відомо, що вісцеральна жирова тканина посилює глюконеогенез *de novo*, а жир у печінці пов'язаний із печінковою ІР [48]. НАЖХП, особливо НАСГ, посилює ІР печінки та жирової тканини, що може сприяти розвитку ЦД 2 типу [50].

Оскільки приблизно одна третина хворих на ЦД 1 типу мають ожиріння, більше уваги приділяється ризику розвитку НАЖХП [55].

Зв'язок між НАЖХП й діабетичними ускладненнями залишається недостатньо вивченим. Є дані, що ті, хто страждає на стеатоз і ЦД 1 типу, мають більший ризик розвитку ССЗ, аритмій та інших серцевих ускладнень [58-60]. Наявність НАЖХП також асоціюється з мікросудинними діабетичними ускладненнями, особливо з хронічною хворобою нирок (ХХН) [61, 62].

Жінки із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) мають підвищений ризик розвитку ЦД 2 типу і НАЖХП.

Механізми, що лежать в основі розвитку НАЖХП у разі СПКЯ, є багатофакторними, однак ІР є ключовим [68]. Потрібно зазначити, що жінки із СПКЯ та гіперандрогенією мають утричі більшу поширеність НАЖХП, яка тісно пов'язана з тяжким перебігом ІР [69, 70]. Ожиріння, ІР та розвиток ЦД 2 типу є основними чинниками НАЖХП за низки ендокринних захворювань; найбільш вивченими є гіпотиреоз, дефіцит гормону росту (ГР) і гіпогонадізм. Дефіцит ГР асоціюється з НАЖХП, з урахуванням широкого впливу ГР на метаболізм глюкози [77]. Пангіпопітуїтаризм також пов'язаний із НАЖХП [78]. Замісна терапія ГР продемонструвала певну користь у разі завчасної рекомендації пацієнтам з ендокринопатіями регулярно обстежуватися на НАЖХП, поза межами ризику, пов'язаного з наявністю ожиріння або ЦД 2 типу [79].

З огляду на високу поширеність НАЖХП і ССЗ та їхній зв'язок із МС, не є несподіванкою коморбідність цих двох станів. Незважаючи на те що термінальна стадія захворювання печінки і ГЦК є найпоширенішими причинами смерті людей із цирозом печінки, ССЗ та позапечінкові злоякісні новоутворення є основними причинами захворюваності і смертності в більшості осіб із менш розвиненим захворюванням [60, 81, 82].

Із НАЖХП, окрім атеросклеротичного ССЗ, можуть бути пов'язані інші ускладнення.

Під час проведення метааналізу в 2020 р. було виявлено, що інші серцеві ускладнення, такі як кардіоміопатія, кальцифікація серцевого клапана та серцеві аритмії, також були поширеними серед пацієнтів із НАЖХП [84].

Нарешті, є декілька інших ускладнень, зокрема хвороба жовчного міхура, обструктивне апное уві сні, колоректальні новоутворення та інші види раку, а також саркопенія, які частіше спостерігаються в пацієнтів із НАЖХП [87, 90-94]. Цікавим є той факт, що особи з НАЖХП і саркопенією мають вищий ризик розвитку ССЗ (OR1,83; p=0,014), ніж особи без НАЖХП та саркопенії [95]. Крім того, нещодавно отримані дані свідчать про те, що саркопенія в разі НАЖХП пов'язана з підвищеною смертністю [96].

Мета

З огляду на високу поширеність НАЖХП у клінічній ендокринології та практиці ПМД, а також обмеженість рекомендацій щодо метаболічних

і ендокринологічних аспектів, наявна мала кількість рекомендацій для лікарів первинної ланки, що ведуть хворих із НАЖХП, більшість із яких не діагностовані. Метою цієї настанови є надання ендокринологам і клініцистам первинної медичної ланки практичних рекомендацій із діагностики й лікування НАЖХП, заснованих на доказах (див. Резюме рекомендацій із діагностики та лікування НАЖХП).

Область застосування

Настанова розглядає ключові питання лікування і зосереджена на метаболічних та ендокринологічних аспектах профілактики, діагностики, лікування та довгострокового прогнозу для всієї популяції людей із НАЖХП. Поза межами рекомендації лишається огляд епідеміології в загальній популяції або розгляд спірних аспектів НАЖХП, призначених для спеціалістів із захворювань печінки. Огляд має на меті надання практичних рекомендацій, орієнтованих на пацієнта, для ендокринологів і терапевтів, які часто мають справу з пацієнтами з групи високого ризику розвитку НАСГ (тобто тих, хто має ожиріння, МС і/або ЦД 2 типу). Також огляд не стосується втручань суто дослідницького характеру, а лише втручань, доступних клініцисту-практику: зміни способу життя, баріатрична хірургія, препарати для зниження ваги та лікування ЦД й будь-які інші засоби з переконливими доказами, отриманими в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), що вважаються безпечними і ефективними.

Рекомендації з доказовою базою

1. Діагностика НАЖХП у дорослих

1.1. Кого з дорослих, які страждають на НАЖХП, слід віднести до групи високого ризику клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4) і ризику цирозу?

Доказова база щодо пункту 1.1.1. Діагноз НАЖХП ґрунтується на: наявності стеатозу печінки на додачу до відсутності значного вживання алкоголю (визначається як постійне або нещодавнє вживання алкоголю >21 стандартної дози алкоголю (Standard drink) [1 drink = 14 г чистого алкоголю]/тиж для чоловіків і >14 drinks/тиж для жінок) та виключення інших захворювань печінки [101]. Початкове обстеження осіб із підозрою або випадковим виявленням стеатозу печінки за допомогою візуалізації має охоплювати дослідження для виключення конкуруючих причин стеатозу

та захворювання печінки (наприклад, серологічні дослідження на гепатит В і С, визначення антитітохондріальних антитіл, антинуклеарних антитіл, антитіл до гладеньких м'язів, сироваткового рівня феритину, альфа-1-антитрипсину та оцінка МС (див. панель 1).

Панель 1

Причини вторинного стеатозу печінки [101] та лабораторна оцінка другорядних причин захворювань печінки [22^a]

Причини:

- Надмірне вживання алкоголю.
- Гепатит С (генотип 3).
- Ліподистрофія.
- Різка втрата ваги (баріатрична хірургія та голодування).
- Неправильне харчування.
- Парентеральне харчування.
- Абеталіпопротеїемія.
- Синдром Рея.
- Асоційовані з вагітністю:
 - синдром HELLP;
 - гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності.
- Ліки (наприклад, кортикостероїди, міпомерсен, ломітапід, аміодарон, метотрексат, тамоксифен, вальпроат та антиретровірусні препарати).
- Рідкісні причини: автоімунний гепатит, дефіцит А1АТ, синдром Вільсона тощо

Лабораторна оцінка:

- Гепатит С.
- Антитіла до HCV з рефлєкторним тестуванням РНК HCV.
- Додаткові тести для розгляду:
 - гепатит В: HBsAg, HBsAb і HbсAb^b;
 - АНА;
 - АМА;
 - ASMA;
 - імуноглобуліни;
 - феритин;
 - А1АТ

Примітки. АМА – антитітохондріальні антитіла; АНА – антинуклеарні антитіла; А1АТ – альфа-1 антитрипсин; ASMA – антитіла до гладеньких м'язів; HbсAb – антитіла до ядерного антигену гепатиту В; HBsAb – антитіла до поверхневого антигену гепатиту В; HBsAg – поверхневий антиген гепатиту В; HCV – вірус гепатиту С; HELLP – гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів, низький рівень тромбоцитів; РНК – рибонуклеїнова кислота.

^aВ осіб із високим ризиком розвитку НАЖХП (наприклад, ЦД 2 типу, ожиріння та МС), УЗД черевної порожнини не потрібне для діагностики стеатозу печінки – доцільно перейти безпосередньо до стратифікації ризику після виключення вторинних причин захворювань печінки.

^bНе всі пацієнти мають проходити тест на HbсAb через високий рівень позитивних результатів та невизначену клінічну значущість.

За останні 20 років стало очевидним, що в пацієнтів із ЦД 2 типу дуже висока поширеність НАЖХП та пов'язаного з ним фіброзу [5, 6, 9-11, 52, 102-104].

Крім того, особи зі стало відхиленими рівнями амінотрансфераз за відсутності інших причин захворювання печінки (наприклад, вірусного гепатиту та надмірного вживання алкоголю) також

мають високий ризик НАЖХП і розвитку фіброзу печінки (панель 2) [105, 106].

Панель 2	
Додаткові причини підвищених рівнів амінотрансферази [22^а]	
<ul style="list-style-type: none"> • Ліки, вітаміни та добавки. • Вірусний гепатит (А, В і С). • Ендокринні розлади (гіпер- або гіпотиреоз, синдром Кушинга, гіпогонадізм, дефіцит гормону росту, хвороба Аддісона тощо)^б. • Гемохроматоз. • Автоімунний гепатит. • Первинний біліарний холангіт. • Дефіцит альфа-1 антитрипсину. • Синдром Бадда-Кіарі. • Масові ураження 	
<p>Примітки. ^аПричини підвищених рівнів амінотрансфераз, які потрібні враховувати під час клінічної оцінки на додачу до вторинних причин стеатозу печінки. ^бСтеатоз при кількох ендокринопатіях, пов'язаних із розвитком ожиріння, ІР і/або ЦД 2 типу.</p>	

Насправді особи з декількома компонентами МС або ІР, ожирінням чи предіабетом також мають ризик розвитку значного фіброзу та підвищеної смертності [5, 6, 9-11, 52, 102-104]. Групи високого ризику НАЖХП із фіброзом печінки — це особи віком ≥ 50 років і/або мають ожиріння від середнього до тяжкого ступеня (ІМТ > 35 кг/м²), у тому числі ті, хто звертається за консультацією з приводу бариатричної хірургії, або ЦД 2 типу і/або МС [6, 30, 103, 111, 113-115]. Варто також зазначити, що метою скринінгу на НАЖХП є виявлення осіб, в яких є ризик прогресування захворювання та розвитку фіброзу печінки. Скринінг є важливим, оскільки раннє втручання може зупинити або сприяти регресу захворювання. У нещодавно проведеному дослідженні за участю осіб із ЦД 2 типу скринінг на НАЖХП з подальшим інтенсивним втручанням у спосіб життя або застосуванням піоглітазону був ефективним, і забезпечив підтримання рекомендацій щодо скринінгу [113, 115].

Доказова база щодо пункту 1.1.2. Бариатрична хірургія може забезпечити стійку втрату ваги, покращити перебіг ЦД і знизити ризик розвитку ССЗ і раку, які є поширеними супутніми захворюваннями при НАЖХП [116-121].

Тоді як переважна більшість людей, яким показана бариатрична хірургія, страждають на НАЖХП, лише приблизно 8,5% мають F3 і F4 (цироз) під час інтраопераційної біопсії печінки, а у 2% до 4% під час операції виявляють неочікуваний цироз [125, 126]. Певною мірою це пов'язано з доопераційним скринінгом та ймовірним

небажанням продовжувати хірургічне втручання в пацієнтів із діагностованим стабільним раннім або прогресуючим цирозом печінки. Бариатричну хірургію не можна застосовувати особам із декомпенсованим цирозом через підвищену післяопераційну смертність.

1.2. Які аналізи крові (наприклад, діагностичні панелі та специфічні біомаркери) можна використовувати для діагностики НАЖХП з клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?

Доказова база щодо пункту 1.2.1. Рівні печінкової амінотрансферази в плазмі крові можуть бути ненадійними та не виходити за межі референтних значень у багатьох випадках НАЖХП, тому їх не можна використовувати окремо для діагностики НАЖХП [128]. У дослідженні за участю осіб із ЦД 2 типу до 50% пацієнтів мали НАЖХП, незважаючи на нормальні рівні АЛТ (у цьому дослідженні рівні визначені як < 40 Од/л) [30]. Проведені згодом дослідження підтвердили, що переважна більшість пацієнтів із НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (F2) у клініках ПМД або в ендокринологічних клініках мають рівень амінотрансферази в плазмі < 40 Од/л [9, 10, 102, 114]. Діагноз «стеатоз печінки» можна підтвердити за допомогою візуалізації, у тому числі УЗД печінки, САР, комп'ютерної томографії або 2 найбільш точних і чутливих методів, 1H-MRS і MPT з визначенням протонної густини жирової фракції (MRI-PDFF).

УЗД печінки сильно залежить від оператора та не дає інформації про ступінь тяжкості фіброзу печінки (за відсутності цирозу). Методи на основі MPT (1H-MRS і MRI-PDFF) для діагностики стеатозу сьогодні здебільшого зарезервовані для клінічних досліджень. Магнітно-резонансна еластографія (MRE) має призначатися певними особами, насамперед фахівцями з хвороб печінки для діагностики фіброзу печінки, але тест є дорогим і не замінює біопсію печінки як золотий стандарт для діагностики НАСГ [2, 130-133, 134].

Найважливішим для ендокринологів і клініцистів первинної медичної ланки є визначення показників фіброзу печінки для діагностики клінічно значущого фіброзу, зокрема за допомогою FIB-4. FIB-4 добре себе зарекомендував завдяки своїй здатності передбачати розвиток фіброзу печінки з часом і дає можливість проводити стратифікацію ризику в людей із погляду майбутньої

захворюваності та смертності, пов'язаної з печінкою [135].

Ендокринологи та клініцисти первинної медичної ланки мають бути обізнаними щодо обмеженої інформативності біохімічних панелей в порівнянні з біопсією печінки (золотим стандартом). Їм бракує адекватної чутливості та позитивної прогностичної цінності (PPV) для встановлення поширеного фіброзу; тому деякі особи потраплять у групу «невизначеного ризику».

Доказова база щодо пункту 1.2.2. У клініках ендокринологічної та первинної медичної допомоги першим кроком у веденні осіб із високим ризиком НАЖХП (предіабет, ЦД 2 типу, ожиріння і/або МС або підвищений рівень амінотрансферази в плазмі крові) є оцінка ризику НАЖХП. Стеатоз печінки оцінюють за допомогою простих неінвазивних показників стеатозу печінки (індекс ожиріння печінки, індекс жирової дистрофії печінки та індекс стеатозу печінки), хоча ці методи діагностики мають характерні обмеження [11, 115, 152]. УЗД печінки не рекомендується для рутинної клінічної діагностики [115]. Натомість ТЕ є кращим варіантом у порівнянні з УЗД печінки, оскільки дає змогу визначити кількість печінкового жиру (CAP) і фіброз (перехідна еластографія

з контрольованим вібрацією [VCTE]) для стратифікації ризику під час того самого тестування. Для осіб із високою претестовою ймовірністю НАЖХП, таких як 3 групи ризику, визначені в діагностичному алгоритмі (рис. 1), доцільно проводити стратифікацію ризику (FIB-4) без УЗД для діагностики стеатозу печінки (тобто в 3 групах ризику ймовірність стеатозу печінки дуже висока і становить 70%) [5, 9-11, 52, 102-104]. Важливо зібрати повну історію хвороби та провести звичайні клінічні лабораторні дослідження, які дадуть клініцистам можливість виключити вторинні причини стеатозу печінки (див. панель 1) та підвищення рівня амінотрансферази в плазмі крові (див. панель 2). Необхідно провести ретельне обстеження, щоб виключити конкуруючі причини стеатозу та значне зловживання алкоголем.

Має значення додаткова оцінка ризику клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4), який надає прогностичну інформацію щодо майбутнього ризику цирозу печінки та може допомогти в розробці стратегії лікування, а також визначає потребу в направленні до гепатолога/гастроентеролога. Комбінація FIB-4 із подальшою VCTE є найкращим підходом. Якщо показник FIB-4 >1,3, потрібно виконати тест другого рівня, наприклад VCTE або

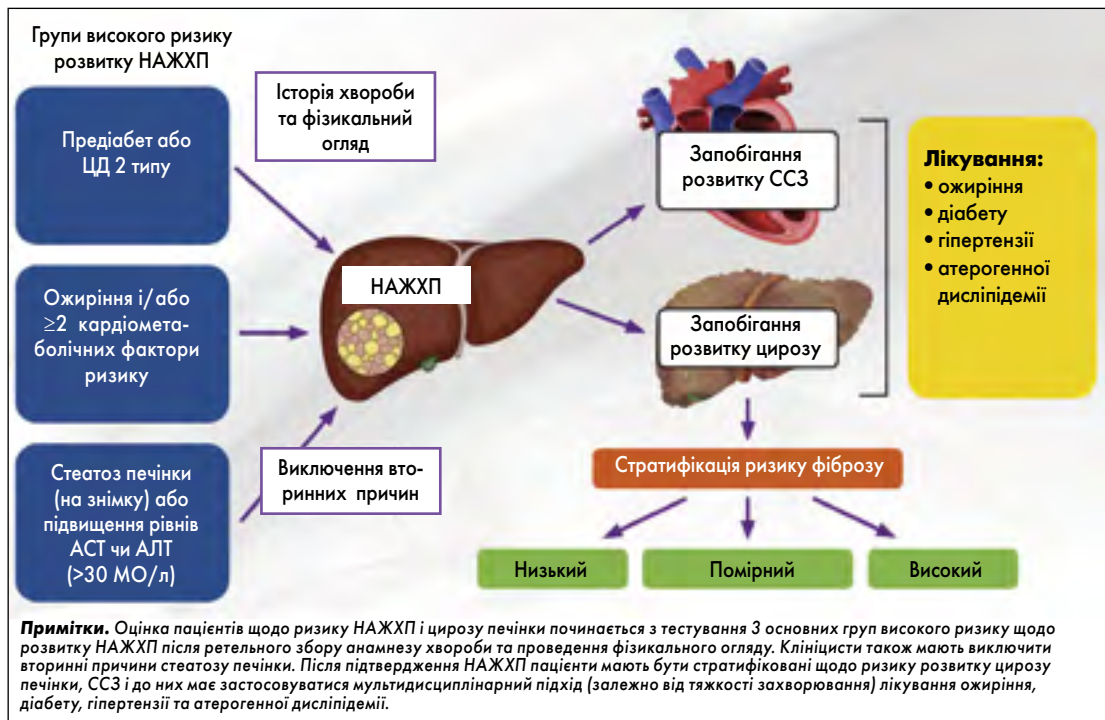


Рис. 1. Огляд діагностичного алгоритму ведення НАЖХП

ELF (рис. 2). Використання FIB-4 як тесту першої лінії, а VCTE – другої може допомогти стратифікувати осіб у «невизначеній зоні» та значно зменшити кількість направлень до спеціалістів [130, 134, 137, 147, 148, 153]. Варто підкреслити, що для визначення прогресуючого фіброзу в осіб літнього віку (65 років) були запропоновані вищі межі FIB-4 у діапазоні від 1,9 до 2,0 (а не >1,3) [154, 155].

Така комбінація або послідовне використання тестів дає вищий PPV у разі виявлення осіб групи ризику з активним НАЖХП і фіброзом. У дослідженні за участю 968 осіб із підтвердженою за допомогою біопсії НАЖХП послідовне тестування за допомогою FIB-4 або NFS з подальшою ТЕ у пацієнтів із незначним балом було точнішим, ніж виконання будь-якого тесту окремо [156]. В іншому перехресному дослідженні за участю

3202 осіб із мостоподібним фіброзом і компенсованим цирозом печінки застосування неінвазивних тестів окремо або в поєднанні з візуалізацією (VCTE) зменшувало потребу в біопсії печінки під час спроби розрізнити розвинений фіброз, спричинений НАСГ [150]. Особи з високим або середнім ризиком розвитку фіброзу мають бути направлені до гепатолога для подальшого обстеження та розгляду питання про біопсію печінки. Вона залишається золотим стандартом діагностики НАСГ, однак її не варто використовувати як метод скринінгу для діагностики НАЖХП, з огляду на численні застереження: вона є інвазивною, є схильність до помилок під час інтерпретації, і її важко застосовувати у великих популяціях [157]. Саме тому було запропоновано алгоритм скринінгу НАЖХП та виявлення осіб із ризиком клінічно значущого фіброзу (рис. 2).

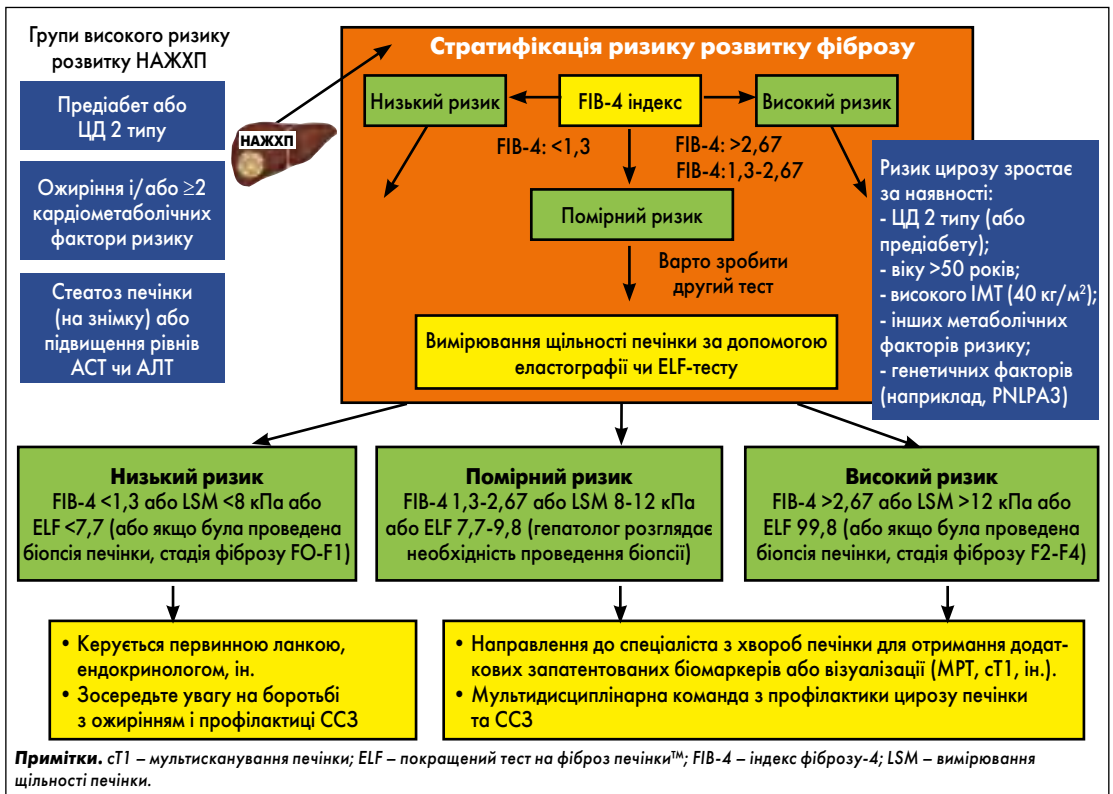


Рис. 2. Профілактика цирозу при НАЖХП.

Після встановлення діагнозу НАЖХП важливою є стратифікація ризику фіброзу. Першим рекомендованим тестом є FIB-4, який дає можливість відокремити пацієнтів із низьким ризиком розвитку фіброзу печінки від пацієнтів із високим. Однак значна частка пацієнтів потрапить у «сіру зону» невизначеного ризику, що потребує додаткового тестування для прийняття рішення щодо направлення до фахівця з хвороб печінки. Другим рекомендованим тестом є LSM або, якщо він недоступний, аналіз крові ELF. Це має визначити ризик для більшості людей. Особи з низьким ризиком розвитку цирозу печінки мають отримувати лікування в клініках ПМД і/або ендокринологічних клініках, тоді як особи з невизначеним або високим ризиком фіброзу печінки потребують направлення до фахівця з хвороб печінки та мультидисциплінарного підходу до лікування.

1.3. Які візуалізаційні методи дослідження можна використати для діагностики НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?

Доказова база щодо пункту 1.3.1. Сучасним золотим стандартом діагностики стеатогепатиту є біопсія печінки. Незважаючи на те що метод є безпечним, це все-таки інвазивна процедура, пов'язана з потенційними побічними ефектами, такими як біль, кровотеча та інфекція. Крім того, біопсія має інші обмеження, такі як недостатня прийнятність пацієнтами, варіабельність всередині та між спостерігачами, мінливість вибірки та вартість [157]. Як зазначалося раніше, VCTE (рис. 2) є найширше використовуваним неінвазивним методом визначення щільності печінки (LSM) для встановлення ризику розвитку фіброзу печінки та остаточного виключення цирозу [158-160].

Також доступні інші методи виявлення фіброзу печінки. Треба ще раз наголосити, що МРТ є найбільш точною, проте дороговартісною та обмежено доступною; за певних обставин, коли необхідне додаткове обстеження, вона має призначатися гепатологом [130-133]. Гепатологи мають значний досвід щодо еластографії зі зсувом хвилі (SWE), двовимірною (2DSWE) або точковою (pSWE) [165-167]. Точність 2DSWE і pSWE подібна до TE, але менша, ніж у МРТ.

1.4. Чи всі пацієнти з ЦД мають проходити скринінг на наявність клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4), пов'язаного з НАЖХП?

Доказова база щодо пунктів 1.4.1, 1.4.2, 1.4.3. Між НАЖХП і ЦД 2 типу існує двонаправлений зв'язок, за якого наявність одного захворювання підвищує ризик і тяжкість іншого [174]. Обґрунтування універсального скринінгу базується на нових доказах того, що ЦД 2 типу є основним чинником, що підвищує ризик тяжкості захворювання та його прогресування до цирозу печінки в осіб із НАЖХП. Дослідження переконливо доводять взаємозв'язок між НАЖХП, ІР, МС і ЦД 2 типу [29, 53].

Наявність НАЖХП пов'язана з використанням вищих доз інсуліну для порівнянного глікемічного контролю в популяціях як із ЦД 1 типу, так і з ЦД 2 типу [57, 177, 178]. Ожиріння та ІР є рушійними факторами, зі значною гетерогенністю серед досліджень, що ускладнюють повну оцінку впливу ЦД 1 типу на розвиток НАЖХП. Загалом, скринінг є виправданим лише в осіб з ожирінням, МС, підвищеним рівнем амінотрансферази в плазмі крові (>30 Од/л) або стеатозом печінки

за результатами візуалізаційних досліджень [152, 179-183].

Є ймовірність, що втручання, які покращують перебіг НАЖХП та ІР печінки, можуть зменшити ризик розвитку ЦД 2 типу, як це запропоновано щодо піоглітазону, який зменшує прогресування предіабету до ЦД 2 типу на 70-80% в осіб із ризиком розвитку ЦД 2 типу [2, 52, 53, 184-187]. Особи з ЦД 2 типу та НАЖХП також мають підвищений ризик розвитку НАСГ із прогресуючим фіброзом, особливо особи старше 50 років із ЦД 2 типу або ожирінням [81]. Очевидно, що це прискорює прогресування захворювання печінки до НАЖХП та сприяє її розвитку в молодшому віці [6].

1.5. Коли дорослого треба направити до гастроентеролога/гепатолога для лікування?

Доказова база щодо пунктів 1.5.1, 1.5.2. Початкові кроки у веденні осіб із НАЖХП передбачають оцінку та лікування кардіометаболічних ризиків, таких як вісцеральне ожиріння, ЦД 2 типу, гіпертензія та дисліпідемія, пов'язаних із НАЖХП [192]. Особи з ожирінням і ЦД 2 типу мають підвищений ризик розвитку НАЖХП, ускладнений НАСГ та прогресуючим фіброзом [9, 10, 102, 110, 114, 188-190]. Незважаючи на те що лише в незначній кількості осіб НАЖХП прогресує до тяжкого захворювання печінки та потребує спеціальної допомоги, її виявлення часто може бути ускладнене. Ще одна проблема полягає в тому, що більшість хворих із прогресуючим захворюванням печінки в контексті НАЖХП можуть не мати симптомів. Таким чином, стратифікація високого ризику в осіб або тих, хто має діагностовану НАЖХП, за допомогою простих клінічно доступних методів дослідження має вирішальне значення для виявлення пацієнтів із вищим ризиком пов'язаних із печінкою наслідків, у тому числі смертності, які потрібно мати на увазі в спеціальних практиках, а також тих, кого можна лікувати в закладах ПМД або в ендокринологічній клініці.

Додаткове лікування осіб із НАЖХП залежить від стадії та тяжкості захворювання печінки. Стадія фіброзу є важливим предиктором віддалених наслідків [43, 148, 195]. Знову ж таки, початкові кроки стратифікації ризику з використанням алгоритмів, наведених на рисунках 1 і 2, мають виконуватися ендокринологами та в установах ПМД [194, 196-198]. Особи, які мають докази прогресуючого захворювання печінки (наприклад, асцит, печінкова енцефалопатія, варикозне розширення вен стравоходу, гіперспленізм / низька кількість

тромбоцитів або ознаки синтетичної дисфункції печінки, що характеризується низьким рівнем альбуміну і/або ознаками подовженого протромбінового часу / міжнародного нормалізованого співвідношення), можуть потребувати консультації та лікування в гастроентеролога чи гепатолога. У цьому контексті може знадобитися оцінка ризику з використанням додаткових тестів, у тому числі біопсії печінки. Насправді біопсія печінки важлива не лише для виключення супутніх причин захворювання печінки (наприклад, аутоімунного гепатиту та перевантаження залізом), але й

для точного встановлення стадії захворювання, оскільки аналізи крові та візуалізація дають суперечливі результати. Крім того, біопсія печінки необхідна для участі в більшості клінічних випробувань нового фармакологічного лікування НАСГ. На додачу до біопсії печінки гастроентеролога або гепатолога вестимуть пацієнтів із прогресуючими захворюваннями печінки, що передбачає періодичний скринінг на ГЦК, великі варикозні розширення вени стравоходу, прогресування захворювання печінки та своєчасне направлення на трансплантацію печінки.

Резюме рекомендацій із діагностики та лікування НАЖХП

1. Діагностика НАЖХП у дорослих

1.1. Кого з дорослих, що страждає на НАЖХП, слід вважати групою високого ризику розвитку клінічно значущого фіброзу (стадії F2-F4) і цирозу?

1.1.1. Клініцисти мають розглядати осіб з ожирінням і/або ознаками МС, пацієнтів із предіабетом або ЦД 2 типу, а також осіб зі стеатозом печінки за результатами будь-якого візуалізаційного дослідження і/або стійко підвищеними рівнями амінотрансфераз у плазмі (понад 6 міс) як «високий ризик» та проводити скринінг НАЖХП і розвиненого фіброзу.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

1.1.2. Особи, яким планується проведення баріатричної хірургії, мають бути обстежені на наявність і тяжкість НАСГ, а під час проведення оперативного втручання треба розглянути можливість проведення біопсії печінки. Біопсія печінки має бути рекомендована, якщо передопераційна стратифікація передбачає невизначений або високий ризик фіброзу печінки.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

1.2. Які аналізи крові (наприклад, діагностичні панелі та специфічні біомаркери) можна використовувати для діагностики НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?

1.2.1. Лікарі мають використовувати розрахунки прогнозу фіброзу печінки для оцінки ризику НАЖХП із фіброзом печінки. Переважним неінвазивним початковим тестом є FIB-4.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

1.2.2. Лікарям потрібно розглядати осіб, які належать до груп високого ризику (як визначено в 1.1.1) і мають невизначений або високий бал FIB-4, для подальшого дослідження за допомогою LSM (перехідної еластографії) або тесту ELF, якщо це доступно.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

1.3. Які візуалізаційні дослідження можна використовувати для діагностики НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) у дорослих?

1.3.1. Для визначення стадії ризику фіброзу в осіб із НАЖХП клініцистам треба віддавати перевагу використанню VCTE, оскільки це перевірений метод для виявлення прогресуючої хвороби та прогнозування результатів, пов'язаних із печінкою. Варто розглянути альтернативні підходи до візуалізації, у тому числі еластографію зсувної хвилі (менш перевірену) і/або магнітно-резонансну еластографію (найточніша, але дорога та з обмеженою доступністю; найкраще, якщо її замовляє фахівець із хвороб печінки для окремих випадків).

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

1.4. Чи всі пацієнти з ЦД мають проходити скринінг на клінічно значущий фіброз (стадії F2-F4), пов'язаний із НАЖХП?

1.4.1. В осіб із ЦД 2 типу клініцистам потрібно розглянути можливість проведення скринінгу на клінічно значущий фіброз (стадії F2-F4) за допомогою FIB-4, навіть якщо в них нормальний рівень печінкових ферментів.

клас В; Сильні/середньої сили докази; BEL 2

1.4.2. Для осіб із ЦД 1 типу лікарі можуть розглянути можливість скринінгу НАЖХП із клінічно значущим фіброзом (стадії F2-F4) за допомогою FIB-4 лише за наявності таких факторів ризику, як ожиріння, ознаки МС, підвищені рівні амінотрансфераз у плазмі (>30 Од/л) чи стеатоз печінки під час візуалізації.

клас С; Середня/слабка сила доказів; BEL 2; знижений на основі неоднорідності досліджень і від середньої до високої ймовірності упередження.

1.4.3. Клініцисти мають додатково класифікувати ризик пацієнтів із ЦД 2 або ЦД 1 типу за кардіометаболічними факторами ризику і/або підвищеними рівнями амінотрансфераз у плазмі (>30 Од/л) за допомогою FIB-4, еластографії і/або тесту ELF.

клас В; Сильні/середньої сили докази; BEL 2

Резюме рекомендацій із діагностики та лікування НАЖХП

1.5. Коли дорослого потрібно направити до гастроентеролога/гепатолога для лікування?

1.5.1. Особи зі стійко підвищеним рівнем АЛТ або АСТ і/або зі стеатозом печінки за даними візуалізації та невизначеним ризиком (FIB-4: 1,3-2,67; LSM: 8-12 кПа; або тест ELF: 7,7-9,8) або високим ризиком (FIB-4: >2,67; LSM: >12 кПа; або тест ELF: >9,8) на основі аналізів крові і/або візуалізації (як описано в пунктах 1.2.1, 1.2.2 та 1.3.) необхідно направити до гастроентеролога або гепатолога для подальшого обстеження, що може передбачати біопсію печінки.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

1.5.2. Клініцисти мають направити осіб із клінічними ознаками прогресуючого захворювання печінки (асцит, печінкова енцефалопатія, варикозне розширення вен стравоходу або ознаки синтетичної дисфункції печінки) до гастроентеролога/гепатолога для подальшого лікування.

клас В; Середньої сили/сильні докази; BEL 2

2. Лікування НАЖХП у дорослих

2.1. Як треба вести пацієнтів із кардіометаболічним ризиком та іншими позапечінковими ускладненнями за наявності НАЖХП?

2.1.1. Клініцисти мають вести пацієнтів із НАЖХП з урахуванням ожиріння, МС, предіабету, ЦД, дисліпідемії, гіпертензії та ССЗ на основі поточних стандартів медичної допомоги.

клас А; Сильні/середньої сили докази; BEL 1

2.2. Які модифікації способу життя (зміна дієти та фізичні вправи) потрібно рекомендувати дорослим із НАЖХП?

2.2.1. Клініцисти мають рекомендувати зміну способу життя особам з ожирінням і НАЖХП із цільовою втратою ваги щонайменше на 5%, бажано 10%, оскільки більша втрата ваги часто пов'язана з більшими гістологічними та кардіометаболічними перевагами, залежно від індивідуальної оцінки ризиків. Клініцисти мають рекомендувати участь у структурованій програмі зниження ваги, з урахуванням способу життя людини та особистих уподобань.

клас В; Середньої сили/сильні докази; BEL 1; знижений через невеликі розміри вибірки, велику гетерогенність втручань, коротку тривалість і невелику кількість досліджень з біопсією печінки.

2.2.2. Клініцисти мають рекомендувати модифікацію дієти людям із НАЖХП, у тому числі зменшення вмісту макронутрієнтів, щоб спричинити енергетичний дефіцит (з обмеженням насичених жирів, крохмалю та доданого цукру) і прийняття більш здорових моделей харчування, таких як середземноморська дієта.

клас А; Середня сила доказів; BEL 1

2.2.3. Для людей із НАЖХП клініцисти мають рекомендувати фізичну активність, яка покращує конституцію тіла та кардіометаболічний стан. Потрібно рекомендувати участь у структурованій програмі тренувань, з урахуванням способу життя людини та особистих уподобань.

клас А; Середня сила доказів; BEL 1

2.3. Які препарати виявлені ефективними для лікування захворювань печінки та кардіометаболічних станів, пов'язаних із НАЖХП або НАСГ?

2.3.1а. Піоглітазон і арГПП-1 рекомендовані особам із ЦД 2 типу і підтвердженням біопсією НАСГ.

клас А; Висока сила доказів; BEL 1

2.3.1б. Клініцисти мають розглянути можливість лікування ЦД піоглітазоном і/або арГПП-1, у разі підвищеної ймовірності НАСГ на основі підвищених рівнів амінотрансфераз у плазмі та неінвазивних тестів.

клас А; Сильні докази; BEL 1

2.3.2. Щоб запропонувати кардіометаболічні переваги в осіб із ЦД 2 типу і НАЖХП, клініцисти мають розглянути можливість лікування арГПП-1, піоглітазоном або іНЗКТГ-2; однак доказів користі лікування стеатогепатиту іНЗКТГ-2 немає.

клас А; Сильні докази; BEL 1

2.3.3. Через відсутність доказів ефективності метформін, акарбоза, інгібітори дипептидилпептидази IV та інсулін не рекомендуються для лікування стеатогепатиту (немає користі щодо некрозу чи запалення гепатоцитів), але можна продовжувати їх застосування, якщо це необхідно для лікування гіперглікемії в осіб із ЦД 2 типу та НАЖХП або НАСГ.

клас В; Сильні докази; BEL 1; знижено через використання сурогатних показників результатів у багатьох дослідженнях.

2.3.4. Вітамін Е можна розглядати для лікування НАСГ в осіб без ЦД 2 типу, але наразі недостатньо доказів, щоб рекомендувати його особам із ЦД 2 типу або прогресуючим фіброзом.

клас В; Сильні докази; BEL 1; знижено через ризик/користь

2.3.5. Інша фармакотерапія для осіб із НАСГ наразі не може бути рекомендована через відсутність надійних доказів клінічної користі.

клас А; Сильні докази; BEL 1

2.4. Яка фармакотерапія ожиріння має доведену користь для лікування захворювань печінки та кардіометаболічних станів, пов'язаних із НАЖХП або НАСГ у дорослих?

2.4.1. Клініцисти мають рекомендувати фармакотерапію ожиріння як допоміжну до зміни способу життя особам з ожирінням і НАЖХП або НАСГ з метою втрати ваги принаймні на 5%, бажано на 10%, оскільки більша втрата ваги часто пов'язана з більшою гістологічною та кардіометаболічною користю для печінки, у разі коли цього не вдається ефективно досягти лише за допомогою зміни способу життя.

клас В; Середня сила доказів; BEL 1

Резюме рекомендацій із діагностики та лікування НАЖХП

2.4.2. Для постійного контролю ваги в осіб з ІМТ 27 кг/м² і НАЖХП або НАСГ клініцистам потрібно віддавати перевагу семаглутиду 2,4 мг/тиж (найкращий доказ) або ліраглутиду 3 мг/добу.

клас В; Сильні/середньої сили докази; BEL 1; знижено через різний склад і дози, які використовувалися в дослідженнях семаглутиду і ліраглутиду в лікуванні НАСГ.

2.4.3. Клініцисти мають розглядати фармакотерапію ожиріння (з переважним використанням семаглутиду в дозі 2,4 мг/тиж [найкращий доказ] або ліраглутиду 3 мг/добу) як допоміжну терапію до зміни способу життя в осіб з ожирінням і НАЖХП або НАСГ для сприяння кардіометаболічному здоров'ю та лікування або профілактики ЦД 2 типу, ССЗ та інших термінальних проявів ожиріння.

клас А; Сильні/середньої сили докази; BEL 1

2.5. Яким є вплив бариатричної хірургії на захворювання печінки та кардіометаболічні стани, пов'язані з НАЖХП або НАСГ у дорослих?

2.5.1. Лікарі мають розглядати бариатричну хірургію як варіант лікування НАЖХП (клас В; середня/слабка сила доказів; BEL 2); поліпшення кардіометаболічного здоров'я (клас А; сильні/середньої сили докази; BEL 2; оновлено на основі кардіометаболічних переваг і смертності від усіх причин в осіб із НАЖХП або без неї) в осіб із НАЖХП та ІМТ 35 кг/м² (32,5 кг/м² в азіатських популяціях), особливо якщо наявний ЦД 2 типу. Її також необхідно розглядати як варіант для тих, хто має ІМТ від 30 до 34,9 кг/м² (від 27,5 до 32,4 кг/м² для населення Азії). **(Рівень В; середня/слабка сила доказів; BEL 2)**

2.5.2. Щодо пацієнтів із НАСГ та компенсованим цирозом печінки клініцистам треба проявляти обережність, рекомендуючи бариатричну хірургію, яка має бути строго індивідуалізованою, якщо призначається та виконується в спеціалізованих центрах **(клас В; середня/слабка сила доказів; BEL 2)**.

Людяма із декомпенованим цирозом не можна рекомендувати бариатричну хірургію через обмежені докази та потенційну шкоду **(клас В; середня/слабка сила доказів; BEL 2)**.

2.5.3. Ендоскопічну бариатричну та метаболічну терапію, пероральні засоби не можна рекомендувати людяма із НАЖХП через недостатню доказову базу.

клас С; Середня/слабка сила доказів; BEL 2; знижено через якість досліджень і малий розмір вибірки

3. Діагностика та ведення дітей із НАЖХП**3.1. Хто має пройти скринінг на НАЖХП та супутні захворювання?**

3.1.1. Діти будь-якого віку та підлітки з ожирінням або ЦД 2 типу, але не з ЦД 1 типу мають пройти скринінг на НАЖХП з урахуванням рівня АЛТ у сироватці крові.

клас В; Середньої сили/сильні докази; BEL 2

3.1.2. Клініцисти мають проводити скринінг дівчат-підлітків із СПКЯ на НАЖХП з урахуванням сироваткового рівня АЛТ.

клас В; Середньої сили/сильні докази; BEL 2

3.1.3. Лікарі мають проводити скринінг дітей і підлітків із НАЖХП на предіабет або ЦД 2 типу за допомогою перорального тесту на толерантність до глюкози, якщо рівень глюкози натще становить 100 мг/мл або якщо рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) є в межах предіабету (5,7% до 6,4%).

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

3.2. Які тести варто використовувати для діагностики НАЖХП в педіатрії?

3.2.1. Клініцисти мають використовувати рівні амінотрансферази в плазмі крові для тестування дітей із високим ризиком НАЖХП.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

3.2.2. Діагноз НАЖХП у дітей можна поставити за допомогою візуалізації (ультразвукова або магнітно-резонансна томографія – жирова фракція протонної щільності) або біопсії печінки в поєднанні з виключенням інших причин стеатозу печінки, таких як синдром Вільсона, мітохондріальна хвороба та захворювання печінки, зумовлене впливом медикаментів.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

3.2.3. Для розрахунку прогнозу фіброзу печінки в педіатрії не варто використовувати патентовані біомаркери, оскільки вони неточні або потребують подальшої перевірки, попри те що є доступними для діагностики прогресуючого фіброзу в дорослих.

клас В; Середня сила доказів; BEL 2

3.3. Які зміни способу життя, медикаменти чи хірургічні втручання потрібно застосовувати для лікування НАЖХП в педіатрії і яка роль фармакотерапії, розробленої для ендокринних розладів, у лікуванні педіатричної НАЖХП?

3.3.1. Клініцисти мають рекомендувати зміну способу життя дітяма із НАЖХП, сприяючи прийняттю змін у харчуванні для створення енергетичного дефіциту, зі зниженням споживання цукру, як першочергової зміни способу життя та збільшенням фізичної активності з метою оптимізації ІМТ.

клас В; Середня сила доказів; BEL 1; знижено через обмежену кількість РКД і малий розмір вибірки.

3.3.2. Клініцисти можуть розглянути призначення арГПП-1 для лікування дитячого ожиріння та ЦД 2 типу (клас D; експертна думка; BEL 4), який також може бути корисним для педіатричної НАЖХП, хоча не схвалений FDA (клас D; експертна думка; BEL 4).

Примітки. АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспаратамінотрансфераза; BEL – найкращий рівень доказовості; ІМТ – індекс маси тіла; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ELF – генералізований фіброз печінки; FIB-4 – індекс фіброзу-4; арГПП-1 – агоніст рецептора глікагоноподібного пептиду-1; LSM – вимірювання жорсткості печінки; Q – питання; R – рекомендація; іНЗГТГ-2 – інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2; VCTE – перехідна еластографія з вібрацією.

2. Лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в дорослих

2.1. Як вести пацієнтів із кардіометаболічним ризиком та іншими позапечінковими ускладненнями за наявності НАЖХП?

Рекомендація 2.1. Клініцистам варто вести пацієнтів, що страждають на НАЖХП з ожирінням, метаболічним синдромом, предіабетом, цукровим діабетом (ЦД), дисліпідемією, гіпертензією та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), беручи до уваги актуальні стандарти надання медичної допомоги.

клас А; Висока/середня сила доказів; BEL 1

Доказова база щодо пункту 2.1. Досягнуто консенсусу, що скринінг і раннє втручання для виявлення ожиріння, предіабету, ЦД 2 типу, дисліпідемії та гіпертензії є виправданими, оскільки це економічно ефективно й безпечно, а також дає можливість запобігти розвитку ускладнень ЦД і ССЗ [117, 199-205, 208-212]. Це призвело до розробки рекомендацій, що заохочують скринінг зазначених факторів ризику, які зазвичай наявні в осіб з ожирінням і ЦД 2 типу [213-220]. Кардіометаболічна користь від зниження ваги стає очевидною після її зниження на 5% і зростає в разі подальшого її зменшення [207].

НАЖХП і неалкогольний стеатогепатоз (НАСГ) – невід’ємні складові ланцюжка захворювань, які формують спектр кардіометаболічних розладів (КМР) [221]. В основі КМР лежить інсулінорезистентність (ІР), тобто порушення толерантності до глюкози, системне запалення, окислювальний стрес, мітохондріальна та ендотеліальна дисфункція, а також дисфункція жирової тканини [29, 59, 222].

На ранніх стадіях КМР, порушення чутливості до інсуліну ІР є здебільшого субклінічним, але з часом прогресує до предіабету та метаболічного синдрому (МС), що вказує на наявність КМР, ІР та високу вірогідність розвитку в майбутньому ЦД 2 типу, НАЖХП, гіпертензії, дисфункції міокарда, дисліпідемії, ССЗ та хронічної хвороби нирок (ХНН) [221, 223]. Ожиріння відіграє ключову роль у розвитку КМР, оскільки може поглиблювати ІР

та сприяти прогресуванню захворювання. Щоб пристосуватися до необхідності в депонуванні жиру за умови підвищеного споживання калорій, внутрішньоклітинне відкладання ліпідів стає більш вираженим у міоцитах і гепатоцитах [29, 222].

Питання, чи є НАЖХП незалежним чинником ризику розвитку ССЗ, усе ще залишається суперечливим. В осіб із НАЖХП клінічна поширеність ССЗ вища, ніж в осіб без стеатозу [1, 53]. Крім того, ССЗ є основною причиною смерті при НАЖХП [224].

ААСЕ [213] та Європейська асоціація з вивчення ожиріння виступають за використання терміну «хронічне захворювання, спричинене ожирінням» (adiposity-based chronic disease – ABCD) як діагностичного, а лікування ABCD для запобігання прогресуванню захворювання до НАЖХП та НАСГ підкреслює підхід, орієнтований на лікування ускладнень відповідно до Рекомендацій ААСЕ щодо комплексної медичної допомоги пацієнтам з ожирінням [214, 216].

Особливу увагу було приділено підвищенню обізнаності щодо необхідності вакцинації людей із ЦД, хронічними захворюваннями печінки та супутніми захворюваннями. На панелі 3 наведено поточні рекомендації стосовно імунізації пацієнтів із хронічним захворюванням печінки [227, 228].

Панель 3

Щеплення осіб із хронічними захворюваннями печінки [227, 228]

- Вакцина проти гепатиту А
- Вакцина проти гепатиту В
- Пневмококова полісахаридна вакцина (PPSV23)

Додаткові вакцини:

- Вакцина проти грипу
- Вакцина АКДП
- Вакцина проти оперізувального герпесу
- Вакцина проти ВПЛ
- Вакцина КПК
- Вакцина проти вітряної віспи
- Вакцина проти COVID-19

Примітки.

ВПЛ – вірус папіломи людини;

КПК – кір, епідемічний паротит і краснуха;

PPSV23 – 23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина;

АКДП – вакцина проти правця, дифтерії та кашлюку.

2.2. Які зміни способу життя (модифікація дієти та фізичні вправи) треба рекомендувати дорослим із НАЖХП або НАСГ?

Доказова база. Зміна способу життя полягає передусім у дієтотерапії та фізичній активності та є лікуванням першої лінії ABCD і супутніх ускладнень, у тому числі НАЖХП. Тоді як уміст і розподіл макроелементів у дієті є важливими при НАЖХП, втрата ваги, досягнута за дефіциту калорій, незалежно від конкретного дієтичного підходу, є ефективною для зменшення стеатозу печінки, навіть некрозапалення, хоча в разі фіброзу результати є більш варіабельними. У деяких дослідженнях спостерігали нормалізацію рівнів амінотрансфераз у плазмі крові і зменшення стеатозу печінки (переважно за допомогою візуалізації), пропорційне втраті ваги [229-237]. Проте в меншій кількості досліджень вивчали вплив втрати ваги на некроз, запалення та фіброз за допомогою біопсії печінки до і після лікування.

Для людей із НАЖХП можуть бути корисними певні схеми харчування, з попереднім обговоренням найкращого підходу до дієти за цього захворювання. Водночас доцільність зниження загального вмісту макроелементів, зокрема насичених жирів, збігається в усіх дослідженнях. Наприклад, надмірне споживання 1000 ккал/добу у вигляді насичених жирів упродовж 3 тиж спричинювало значніше підвищення рівня внутрішньопечінкових тригліцеридів (ІНТГ), ніж аналогічне надмірне споживання ненасичених жирів або простих вуглеводів [242-244]. У низці досліджень вивчали роль обмеження вуглеводів у разі НАЖХП, особливо простих вуглеводів в їжі та напоях, підсолоджених кукурудзяним сиропом із високим умістом фруктози [245]. У декількох нещодавно проведених дослідженнях було продемонстровано цінність середземноморської дієти (з низьким умістом вуглеводів і насичених жирів, але з більшим – мононасичених жирів), оскільки вона поліпшує серцево-судинний ризик та ефективно знижує вміст жиру в печінці [229, 246-252].

Таким чином, обмеження споживання калорій із дотриманням середземноморської дієти має найкращі докази та, імовірно, шанси на тривалий комплаєнс. Однак порівняння результатів досліджень залишається проблемою

через неоднорідність їхніх дизайнів (навіть у межах тих самих дієт, з точки зору харчового та калорійного складу), невелику кількість учасників і різноманітні групи населення, тривалість втручання та використані кінцеві точки (різні методи візуалізації проти гістологічних досліджень). Одним із головних обмежень є тривалість досліджень – понад 12 міс, що є серйозним недоліком, якщо взяти до уваги той факт, що НАЖХП являє собою хронічне захворювання.

Рекомендація 2.2.3.

Доказова база щодо пункту 2.2.3. Фізичні вправи допомагають підтримувати зменшення ваги і можуть мати переваги, які не залежать від втрати ваги, щодо вмісту жиру в печінці та гістологічної картини. Хоча більшість клінічних досліджень щодо фізичних вправ при НАЖХП були короткотривалими (≤ 12 міс) і з невеликою кількістю учасників, користь їх виконання зберігалася постійно [230, 265, 266].

Доведено, що фізичні вправи приносять постійну користь людям із НАЖХП, але проблемою є довгострокова прихильність. Користь від збільшення фізичної активності більше пов'язана з інтенсивністю та дотриманням програми тренувань, а не з типом вправ. Варто підкреслити, що зменшення стеатозу печінки в разі виконання фізичних вправ спостерігають за відсутності значної втрати ваги [265, 266, 269, 278]. Загалом, кардіометаболічне і гістологічне поліпшення з боку печінки спостерігають у разі поєднання фізичних вправ зі зміною способу життя та дієти.

2.3. Які препарати є ефективними та схвалені для лікування захворювань печінки та КМР, пов'язаних із НАЖХП або НАСГ?

Рекомендація 2.3.3. Через брак доказів ефективності такі препарати, як метформін, акарбоза, інгібітори дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) та інсулін, не рекомендуються для лікування стеатогепатиту (немає користі щодо запобігання некрозу або запалення гепатоцитів), але їх прийом можна продовжувати, за необхідності, для лікування гіперглікемії в осіб із ЦД 2 типу, НАЖХП або НАСГ.

клас В; Висока надійність доказів; BEL 1; знижено через використання сурогатних показників результатів у багатьох дослідженнях

ГЕПТРАЛ® – результат, який можна побачити та відчувати ВЖЕ НА 7-й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ!^{1,2}

Доведено швидко та надовго* знижує рівень печіночних проб та усуває відчуття гепатогенної втоми**



Відновлює структуру та функцію печінки³⁻⁶



Нормалізує обмін – ТГ та загального холестерину⁷

Ефект може зберігатися до 3-х місяців після прийому⁵



Сприяє поліпшенню ліпідограми⁸⁻¹⁰

Коротка інформація про препарат Гептрал®

Ресекраційні посвідчення МОЗ України. Гептрал 500 мг таблетки: №UA/6993/01/02 дієсно необхідно від 26.01.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: №UA/6993/02/02 дієсно необхідно від 24.02.2021.

Склад. 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньочепіночній холестази у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньочепіночній холестази у дітей. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболізм цититу та/або сприяють гіперомоцистеїнії та/або гіперомоцистеїнії (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротною або циротичною стадією гіперомоцистеїнії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Особливі недостатності вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або способ харчування, такі як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам з біоприямними показаннями. Поважливим для пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при ліуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресивною зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметіоніном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гемостазу. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гемостазу, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гемостазу в плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим твани пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гемостазу в плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинати з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток або одразу із застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.** Перорально (внутрішню): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). Підтримуюча терапія. Застосовувати внутрішню 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого усвоєння активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їми. Таблетку препарату Гептрал® слід вимити з бістери безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої оболонки), рекомендувано утриматися від їх застосування. Для внутрішнього лізного або внутрішньочепіночного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньочепіночного введення необхідно узу адеметіоніну потрібно дати розвинути дозу фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію протягом 1-2 годин. Незнижчому частину розчину потрібно вимити. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчиняти, що містить іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. **Пацієнти літнього віку.** Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найнижчої рекомендованої дози. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомляють про біль у животі, діарею та нудоту, астено, головний біль, тривожність безсоння та зсербіть шкіри. Інші побічні реакції діти, у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** З жоді клінічних досліджень у жінки, яких ліували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби в перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметіонін застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційні ризики для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг, назва МСЗ України №12053 від 20.06.2022 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, назва МСЗ України №12082 від 22.06.2022. Гептрал 500 мг таблетки: №UA/6993/01/02 дієсно необхідно від 26.01.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: №UA/6993/02/02 дієсно необхідно від 24.02.2021.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах і медичній тематиці.

*Під швидко та надовго мається на увазі в 7-го день терапії зменшення біохімічних печіночних показників і гепатогенної втоми у пацієнтів з ВПХ і ЗХП, та збереження пост-ефекту на 2-3 місяці згідно даних клінічних досліджень. **Гепатогенна втома яки одні із симптомів ВПХ у пацієнтів з ЗХП.

ВПХ – внутрішньочепіночній холестази, **ЗХП** – хронічне запалення печінки, **ТГ** – тригліцериди.
Література: 1. Frezza M., Surenti C., Manzillo G., et al. Oral S-Adenosylmethionine in symptomatic treatment of cholelithiasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol.* 1990;99(1):211-5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a.
2. Александрова Т. М., Бабак С. В. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТОНИНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ/Український журнал медицини, біології та спорту – 2020 – Том 5, № 6 (28) : 3. Noureddin, Mazen, Santje Sander, Struglicmeier, and José M. Mato. "Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholelithiasis: A systematic review." *World Journal of Hepatology* 12.2 (2020): 46. 4. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholelithiasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol* 1990;99:211-215. 5. Подимова С.Д. Адеметіонін: фармакологічні ефекти та клінічне застосування препарату. РМБ: №13 від 15.06.2010. 6. «Рокваша печеночна» і адеметіонін / Н. В. Губергіній, П. Г. Фоменко, С. А. Голубова, Г. М. Лукашевич, Н. В. Вельська, А. Н. Амбіляков // Современная гастроэнтерология. – 2020. – № 4. – С. 106-120. 7. Vergani, Baldini, Khalil M, Voci, Putignano, Miraglia. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAMe) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Steatosis and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells. *Molecules.* 2020 Sep 15;25(18):4237. doi: 10.3390/molecules25184237. PMID: 32942773; PMCID: PMC7570592. 8. Барановський А.Ю., Райхельсон Л.Л., Марченко Н.В. Застосування S-адеметионіну (Гептрал®) у терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит. Клінічні перспективи гастроентерології, гепатології. 2010 | 4. В. Цю Болюк. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. 2011. *Chinese Hepatol., 16(4).* Chinese. 10. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, у пацієнтів із ВПХ, у яких гепатогенна втома, депресія та інші є симптомами ВПХ.

Довідка ЗУ

Розглянувши різні рекомендації щодо ведення пацієнтів із КМР, НАЖХП та НАСГ, варто розуміти, що питання препаратів для нормалізації функції та структури печінки в цій ситуації залишається ще відкритим. **Одним із головних завдань сучасної гепатології лишається пошук ефективної терапевтичної стратегії для контролю процесу фіброгенеза і регресії гепатоцелюлярного пошкодження, беручи до уваги той факт, що фіброгенез має зворотний характер (Wiese S. et al., 2020).**

Щодо препаратів із гепатопротекторною активністю, то треба звернути увагу на амінокислоту адеметіонін, яка є ендогенною сполукою і порушення синтезу якої розвивається в разі хронічного захворювання печінки будь-якої етіології. **Адеметіонін є донатором метильних груп, необхідних для багатьох фізіологічних реакцій і процесів в організмі. Дефіцит адеметіоніну зумовлює прогресування захворювань печінки, тому поновлення його рівня є патогенетично обґрунтованим.**

Ефективність адеметіоніну описана в більше ніж 200 дослідженнях. **Швидка ефективність у поєднанні зі сприятливим профілем переносимості робить адеметіонін привабливим терапевтичним варіантом для широкого кола пацієнтів із проявами внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ) (Mazen Nouredin et al., 2020).** Отримані дані досліджень свідчать про **ефективність адеметіоніну в терапії НАСГ**, адже зазначено позитивний вплив препарату на клінічну картину захворювання та біохімічні показники цитолізу, що передбачає зниження запальних процесів у печінці, а також зменшення процесів стеатозу за даними візуалізуючих досліджень. Додатковим ефектом є динаміка інших проявів метаболічного синдрому, а саме **зменшення абдомінального ожиріння, зниження холестерину** (Барановський О.Ю., 2010). Адеметіонін сприяє **сповільненню процесу фіброзування та поліпшує якість життя**, зменшуючи прояви гепатогенної втоми, яка є частим, хоч і не специфічним симптомом ВПХ на тлі багатьох хронічних захворювань печінки. (Anstee Q.M. et al., 1990; Fiorelli G. et al., 1999).

Коментар експерта



Професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Леонід Леонідович Пінський.

Хворі на ЦД 2 типу з високим кардіо-метаболічним ризиком щодня приймають щонайменше 7-8 лікарських засобів. Це відбувається на тлі НАЖХП – головного предиктора лікарського токсичного гепатиту. Без адекватної гепатотропної терапії в цій групі пацієнтів відбувається малосимптомне безжовтяничне прогресування фіброзу до цирозу печінки та ровитку гепатоцелюлярної карциноми.

Призначення препарату Гептрал® (оригінального препарату адеметіоніну) є замісною терапією, коли відновлюється необхідна концентрація адеметіоніну в гепатоцитах і клітинах головного мозку, що дає можливість цим клітинам вижити при тяжкій прогресувальній гіперглікемії, накопиченні стеатозних гранул у гепатоцитах і медикаментозному ушкодженні печінки. Важливим для лікаря є той факт, що Гептрал® не впливає на фармакокінетику більшості лікарських засобів, не змінює активність ізоферментів СУР та Р-глікопротеїду і не впливає на концентрацію призначених протидіабетичних, кардіотропних, нейротропних препаратів і статинів.

Рекомендація 2.3.4. Вітамін Е можна розглядати для лікування НАСГ в осіб без ЦД 2 типу, але на сьогодні зібрано недостатньо доказів, щоб рекомендувати його особам із ЦД 2 типу або прогресуючим фіброзом.

клас В; Висока міцність доказів; BEL 1; знижено через ризик/користь

Рекомендація 2.3.5. Інша фармакотерапія для осіб із НАСГ наразі не може бути рекомендована через відсутність надійних доказів клінічної користі.

клас А; Висока надійність доказів; BEL 1

Доказова база. Обґрунтування фармакологічного лікування НАСГ в осіб із ЦД 2 типу (на додачу до зміни способу життя) ґрунтується на таких аспектах:

- НАСГ досяг масштабів епідемії, при цьому клінічно значущий фіброз (стадія $\geq F2$) розвивається приблизно у 12-21% осіб із ЦД 2 типу;

- НАСГ із клінічно значущим фіброзом асоціюється з підвищеним ризиком смертності від ускладнень, пов'язаних із печінкою;

- рання діагностика й лікування дають можливість запобігти прогресуванню захворювання;

- ЦД 2 типу, імовірно, прискорює прогресування цирозу печінки за наявності НАСГ, що робить подвійне втручання проти ЦД і НАСГ економічно ефективнішим;

- зважаючи на те що лише втрата ваги може призвести до зворотного розвитку НАСГ, як правило, пропорційно до величини втрати ваги, зупинка прогресування фіброзу є менш передбачуваною та варіює в окремих пацієнтів; і деякі ліки, ефективні для лікування ЦД 2 типу і НАСГ (піоглітазон і агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 [арГПП-1]), зменшують ризик розвитку ССЗ, провідної причини смерті в цій популяції [9, 10, 28, 29, 59, 102, 106, 110, 114, 147, 188-190, 279]. Загалом зрозуміло, що для ефективнішого запобігання прогресуванню цирозу доцільним є додавання до фармакологічної терапії препаратів, які доведено сприяють регресу НАСГ.

На сьогодні немає схвалених FDA препаратів для лікування НАСГ. Таким чином, рекомендації щодо лікування осіб із ЦД 2 типу і НАСГ зосереджені на подвійному лікуванні гіперглікемії і/або ожиріння, особливо якщо наявний клінічно значущий фіброз (стадія $\geq F2$), для запобігання розвитку цирозу. Як зазначалося, біопсія печінки є оптимальним методом для підтвердження

діагнозу та визначення ступеня тяжкості фіброзу печінки.

Проте, як з'ясувалося, це може бути нездійсненним або неприйнятним у деяких пацієнтів. Отже, у популяціях високого ризику (тобто з ожирінням і ЦД 2 типу) фармакологічна терапія ожиріння або діабету також може бути розглянута за підвищених рівнів амінотрансфераз у плазмі крові і/або бальної оцінки FIB-4 $>1,3$ і підтверджувальних результатів візуалізаційних досліджень (транз'єнтна і магнітно-резонансна еластографія (TE і MRE) або біомаркерів фіброзу, таких як ELF-тест (тест на обширний фіброз печінки), що вказує на клінічно значущий фіброз печінки, у разі відсутності візуалізаційних досліджень [134, 143, 147, 148]. Для подальшої оцінки при НАЖХП використовують додаткові біомаркери (наприклад, NIS4, пропептид колагену III типу та ін.) [134, 141, 142, 144-146].

Два протидіабетичні препарати – піоглітазон і арГПП-1 – визнані безпечними та ефективними для лікування НАСГ у людей з ожирінням, предіабетом або ЦД 2 типу (табл. 1).

Піоглітазон – це рецептор, активований проліфератором пероксисом (PPAR)- γ , який поліпшує ІР, маючи за мішень власне жирову тканину і поліпшуючи зберігання/перерозподіл ліпідів, а також утилізацію глюкози [29].

арГПП-1 стали основою фармакотерапії ожиріння та ЦД 2 типу завдяки суттєвим клінічним перевагам, як-от втрата ваги, контроль глікемії та кардіометаболічні поліпшення. Проблема систематичних оглядів щодо застосування арГПП-1 при НАЖХП полягає в гетерогенності розглянутих популяцій і дизайнів досліджень із великими відмінностями в тривалості лікування, первинних кінцевих точках і оцінці ефективності терапії за допомогою випадкових методів візуалізації печінки та рідкісного використання біопсії як «золотого стандарту» для класифікації НАСГ. Проте думки вчених зійшлися на тому, що арГПП-1 нормалізують рівень амінотрансфераз у плазмі крові та зменшують уміст жиру в печінці за результатами візуалізаційних методів дослідження в осіб із НАЖХП (див. табл.) [222, 286, 287].

інЗКТГ-2, схвалені для лікування ЦД 2 типу та серцевої недостатності й пов'язані зі значними серцево-нирковими перевагами, вважалися потенційно корисними для лікування НАЖХП через зниження ліпідного навантаження на печінку внаслідок глюкозурії, що призводить до дефіциту енергії та втрати ваги [293].

Таблиця. Препарати для лікування ЦД та їх ефективність у терапії НАЖХП

Препарат	Уміст жиру в печінці	Активність захворювання (стеатогепатит/NAS)	Дослідження
Метформін	Без змін	Нейтральна	(298-302)
Піоглітазон	Зниження	Поліпшення ^а	(97, 98, 280-282)
Інсулін	Зниження	Ефект невідомий	(177, 178, 306)
арГПП-1 (семаглутид і ліраглутид)	Зниження	Поліпшення ^а	(99, 286-288)
іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин, емпагліфлозин і канагліфлозин)	Зниження	Ефект невідомий	(28, 294-297)
іДПП-4 (ситагліптин і віддагліптин)	Без змін (у РКД)	Ефект невідомий	(286, 303-305)

Примітки. DPP-IV – 1/4 дипептидилпептидаза IV; GLP-1 RAs – 1/4 агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду 11 (ГПП); NAS – оцінка активності НАЖХП; РКД – рандомізовані контрольовані дослідження; іНЗКТГ-2 – інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози-2. ^аВплив на фіброз печінки препаратів від ЦД, які поліпшують перебіг стеатогепатиту, був загалом незначним, хоча в деяких дослідженнях і проведеному метааналізі доступних РКД повідомляли про зменшення фіброзу при застосуванні піоглітазону [98, 281, 283, 284].

Метформін є бігуанідом, який поліпшує чутливість печінки та м'язів до інсуліну; однак у декількох дослідженнях при проведенні парної біопсії в осіб із НАСГ клінічних доказів його користі щодо активності захворювання або фіброзу печінки виявлено не було.

Серед інших речовин лише вітамін Е продемонстрував ефективність у полегшенні перебігу стеатогепатиту (але не фіброзу) в осіб без ЦД 2 типу і підтвердженого за допомогою біопсії НАСГ у 2-річному РКД [97]. Також поліпшення перебігу стеатогепатиту було зареєстровано в одноцентровому неконтрольованому ретроспективному обсерваційному дослідженні в осіб із прогресуючим фіброзом печінки [307]. Однак результати досліджень в осіб із ЦД 2 типу були неоднозначними, і тому, згідно з поточними доказами, вітамін Е не може бути рекомендованим до застосування, оскільки загалом його користь була незначною, а прояви фіброзу не зменшилися в жодному з досліджень [282]. Суперечливим залишається питання щодо взаємозв'язку між вітаміном Е і помірним підвищенням ризику розвитку ССЗ і раку передміхурової залози; хоча це не було підтверджено останніми дослідженнями [101].

2.4. Яка фармакотерапія ожиріння має довести користь для лікування захворювань печінки та КМР, пов'язаних із НАЖХП або НАСГ, у дорослих?

Доказова база. Серед осіб із НАСГ втрата ваги >5% від загальної маси тіла може зменшити

прояви стеатозу печінки, >7% – поліпшити перебіг НАСГ, а >10% – призвести до регресії/стабілізації фіброзу [238, 239, 241]. Втрата ваги, спричинена прийомом декількох препаратів від ожиріння, як доповнення до зміни способу життя, може позитивно вплинути на перебіг НАЖХП і НАСГ у людей з ожирінням. Попри рекомендації щодо застосування таких препаратів, визнано, що доступність зазначених засобів може бути утруднена через їхню високу вартість, відсутність медичного страхування тощо. Плани страхування мають гарантувати доступ до ліків від ожиріння. Для лікування хронічного ожиріння схвалено пероральні комбінації фентерміну / топірамату пролонгованого вивільнення (ПВ) і налтрексону / бупропіону ПВ із центральним механізмом дії, підшкірні арГПП-1 – ліраглутид (з титруванням до 3 мг/добу) і семаглутид (із титруванням до 2,4 мг на тиждень) [310]. Застосування ліків від ожиріння отримало схвалення FDA для хронічного контролю ваги в осіб з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м² або з ІМТ від 27 до 29,9 кг/м² і принаймні одним ускладненням, пов'язаним із вагою. Рання реакція на терапію є ключовим показником довгострокового успіху, тому, якщо впродовж 3 міс застосування повної дози препарату було досягнуто 5% втрати ваги, лікування потрібно продовжувати. Очікувана втрата ваги від ліків становить $\geq 10\%$ маси тіла і пов'язана зі зниженням кардіометаболічного ризику та ймовірності розвитку ЦД 2 типу, якщо досягнуто раннього 3-місячного порогу ефективності [310, 311].

Незважаючи на те що прямих випробувань не проводили, існує діапазон ефективності препаратів від ожиріння в порівнянні з втратою ваги з вирахуванням плацебо (у тому числі зі зміною способу життя) у РКД. У поєднанні зі змінами способу життя ефективність втрати ваги через рік коливається в середньому від 7% до 18% від початкового значення. Серед препаратів, дозволених для лікування хронічного ожиріння, семаглутид продемонстрував найбільшу ефективність у досягненні 10%, 15% і навіть $\geq 20\%$ втрати ваги [289-292].

Препарати для лікування ожиріння не пройшли суворого тестування в РКД із використанням як основного результату гістологічного дослідження печінки (тобто парних біопсій печінки) в осіб із НАЖХП. Доступними є дані 48-тижневого пілотного дослідження (n=52) із застосуванням ліраглутиду та більшого дослідження (n=320) із застосуванням семаглутиду впродовж 72 тиж, що було зазначено раніше та нещодавно узагальнено у двох описових оглядах [99, 286, 287].

Втрата ваги завдяки прийому орлістату також може сприятливо впливати на вміст жиру в печінці та результати гістологічного дослідження при НАЖХП. Згідно з результатами нещодавно проведеного метааналізу, який охоплював 3 РКД і 4 одногрупові дослідження (330 учасників із НАЖХП або НАСГ), можна зробити висновок, що орлістат знижує рівень амінотрансферази в осіб із НАЖХП, але не поліпшує результати гістологічного дослідження печінки при НАСГ [312].

Доказова база. Результати проведеного метааналізу РКД із застосуванням ліків для зниження ваги свідчать про помірну загальну користь щодо поліпшення кардіометаболічного профілю в осіб з ожирінням [199, 310]. Доведено, що фентермін/топірамаат ПВ затримує прогресування захворювання до ЦД 2 типу в пацієнтів із високим кардіометаболічним ризиком (МС або предіабет), поліпшує глікемічний контроль із втратою ваги за ЦД 2 типу, ліпідний профіль та артеріальний тиск зі значним поліпшенням кардіометаболічних параметрів [316-318]. Показання до зниження ризику розвитку ССЗ за допомогою застосування ліраглутиду були підтверджені в дослідженні *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*, результати якого показали, що ліраглутид знижує відношення ризиків (ВР) щодо серйозних несприятливих серцевих подій (МАСЕ) на 13% [319].

На тлі прийому інших арГПП-1 спостерігали переваги щодо серцево-судинної системи

та нирок; водночас результати мережевого аналізу свідчать, що семаглутид найімовірніше здатен зменшити частоту випадків інфаркту міокарда та інсульту, але інші арГПП-1 не були систематично перевірені за допомогою парних біопсій печінки в людей із НАСГ [321, 287].

2.5. Який вплив чинить бариатрична хірургія на захворювання печінки та КМР, пов'язані з НАЖХП або НАСГ у дорослих?

Встановлено, що бариатрична хірургія забезпечує стійку втрату ваги з поліпшенням перебігу поширених при НАЖХП супутніх захворювань, таких як гіпертензія, апное уві сні, атерогенна дисліпідемія, гіперглікемія з частим розвитком ЦД та зниження ризику розвитку ССЗ і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [116-118, 120, 121, 322].

Втрата ваги в результаті бариатричної хірургії поліпшує перебіг НАЖХП, що підтверджується результатами візуалізаційних методів або гістологічного дослідження печінки.

Є обмежені дані щодо лікування НАСГ за допомогою ендоскопічної та метаболічної терапії (ЕВМТ), яка передбачає введення внутрішньошлункового балона (IGB), ендоскопічну рукавну гастропластику (ESG) та аспіраційну терапію за допомогою створення гастростоми.

На відміну від суттєвих доказів переваг бариатричної хірургії для кардіометаболізму та печінки при НАЖХП, ЕВМТ є менш ефективною і коротко- і довгострокові дані щодо неї більш обмежені.

Висновки

В ендокринологів і клініцистів первинної ланки є ідеальні можливості для раннього виявлення осіб із групи ризику, щоб запобігти розвитку цирозу та прогресуванню супутніх захворювань. Скринінг має передбачати розрахунок індивідуального ризику фіброзу печінки (FIB-4), а також визначення додаткових біомаркерів плазми і/або проведення візуалізаційних досліджень печінки на основі стратифікації ризику фіброзу на низький, невизначений або високий ризик розвитку цирозу в майбутньому, з направленням до гепатолога осіб із підвищеним ризиком. Зміни способу життя, що забезпечують дефіцит енергії за надмірної ваги або ожиріння, а також поліпшення кардіометаболічного здоров'я є важливими для зниження ризику розвитку ССЗ. Лікування має полягати



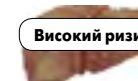
в призначенні препаратів для зниження ваги, зокрема арГПП-1 із доведеною користю при стеатогепатиті, а також у застосуванні бариатричної хірургії. Пацієнтам із ЦД 2 типу та НАСГД треба видавати перевагу деяким препаратам від ЦД, таким як піоглітазон і арГПП-1, особливо при невизначеному або високому ризику розвитку цирозу в майбутньому. Лікування також має передбачати ретельний контроль таких чинників ризику розвитку ССЗ, як гіпертензія та атеросклероз (панель 4).

У педіатричній популяції НАЖХП викликає все більше занепокоєнь, адже медичні працівники недостатньо інформовані про цю проблему. Відсутність необхідної кількості доказів щодо оптимальних методів діагностики й лікування є основною перешкодою, оскільки поточна допомога базується на ранній діагностиці та сприянні змінам способу життя. Швидкі зміни в діагностичних підходах і в розробці препаратів забезпечать нові можливості для ендокринологів та інших медичних працівників, залучених до лікування НАЖХП.

Панель 4			
Контроль ваги при НАЖХП			
Стратифікація ризику фіброзу			
	Низький ризик FIB-4: <1,3 LSM: <8 кПа ELF: <7,7	Середній ризик FIB-4: 1,3-2,67 LSM: 8-12 кПа ELF: 7,7-9,8	Високий ризик FIB-4: >2,67 LSM: >12 кПа ELF: >9,8
Загальні зміни способу життя	Уникати малорухомого способу життя та збільшити щоденну фізичну активність. Звільнення від стресу за допомогою тренувань та інших методів		
Рекомендації щодо дієти	Пріоритетом є створення дефіциту енергії шляхом зменшення кількості насичених жирів, вуглеводів і доданих цукрів. У людей із цирозом має бути індивідуально проведена харчова оцінка та розроблений план лікування		
Фізичні вправи	Для поліпшення кардіометаболічного здоров'я, підтримання втрати ваги та зменшення саркопенії. Аеробні вправи впродовж 30-60 хв (3-5 разів на тиждень) + силові тренування впродовж 20-30 хв (2-3 рази на тиждень)		
Споживання алкоголю	Зменшити	Зменшити	Уникати за F3 або цирозу (F4)
Цільові значення втрати ваги при лікуванні НАЖХП (у разі надмірної ваги чи ожиріння)	Більша втрата ваги є кориснішою для печінки та кардіометаболізму		
Засоби для втрати ваги	Консультації щодо зміни поведінки. Особиста присутність пацієнта або дистанційні програми	Збільшення інтенсивності втрати ваги для зворотного розвитку стеатогепатиту та фіброзу	Спеціалізоване лікування ожиріння за допомогою структурованої програми, препарати від ожиріння, бариатрична хірургія
Медикаментозна терапія ожиріння	Фентремін, фентремін/топірамаат ПВ, налтрексон/бупропіон, орлістат, ліраглутид 3 мг/добу, семаглутид 24 мг/тиж	арГПП-1 є бажаними при НАСГ [3, 4]	арГПП-1 є бажаними при НАСГ [3, 4]
Бариатрична хірургія	Варто розглядати для лікування ожиріння та коморбідних станів	Варто серйозно розглянути для лікування стеатогепатиту та цирозу	Варто серйозно розглянути для лікування стеатогепатиту та цирозу. Уникати за декопенсованого цирозу
Примітки. LSM – визначення еластичності печінки.			
1. Особи з підтвердженим цирозом за даними біопсії або високою його вірогідністю на основі LSM >13,6 кПа за допомогою вібраційно-контрольованої транзиторної еластографії (FibroScan®), ELF ≥9,8 або >5,0 кПа за даними MRE) мають пройти обстеження на ГЦК. Скринінг варикозного розширення вен рекомендується, якщо LSM ≥20 кПа або кількість тромбоцитів становить <150 000/мм ³ .			
2. Зазначені цільові показники слід сприймати лише як загальні рекомендації. Перебій НАЖХП/НАСГ також може поліпшитися шляхом зміни вмісту макроелементів, фізичних вправ та інших чинників, окрім величини втрати ваги. Тривалість усіх високоякісних досліджень обмежується максимумом 12 місяцями.			
3. Немає високоякісних доказів щодо фармакотерапії НАСГ в осіб із цирозом. Лікування має бути індивідуальним і призначатися з обережністю лише спеціалістами із захворювань печінки.			
4. Серед арГПП-1 семаглутид має найліпшу доказову базу користі для людей зі стеатогепатитом і фіброзом.			

Підхід до лікування діабету при НАЖХП

Стратифікація ризику фіброзу

 Низький ризик	FIB-4: <1,3 M: <8 кПа ELF: <7,7	 Середній ризик	B-4: 1,3-2,67 SM: 8-12 кПа ELF: 7,7-9,8	 Високий ризик	FIB-4: >2,67 LSM: >12 кПа ELF: >9,8
--	---------------------------------------	---	---	---	---

Загальна мета	Оптимізувати глікемічний контроль, застосовуючи, за можливості, пріоритетні засоби, що сприяють зворотному розвитку стеатогепатиту. Віддавати перевагу арГПП-1 та іНЗКТГ-2 при ССЗ. Віддавати перевагу іНЗКТГ-2 при ХНН та СН		
Рекомендації щодо дієти	Зниження глікемічного навантаження з акцентом на цільнохарчові вуглеводи (овочі, бобові, фрукти) проти цукру / оброблених вуглеводів		
Індивідуальний цільовий рівень глікованого гемоглобіну (HbA _{1c})	≤6,5% для людей без серйозних супутніх захворювань і з низьким гіпоглікемічним ризиком (у такому разі >6,5%)		При декомпенсованому цирозі взяти до уваги ризик розвитку гіпоглікемії та уникати орального прийому препаратів
Бажана фармакотерапія ЦД	Розглянути речовини, що знижують уміст жиру в печінці (піоглітазон, арГПП-1, іНЗКТГ-2)	Серйозно розглянути засоби, ефективні при НАСІ: піоглітазон і/або арГПП-1. Доказів щодо позитивного впливу іНЗКТГ-2 на перебіг стеатогепатиту немає	Серйозно розглянути засоби, ефективні при НАСІ: піоглітазон і/або арГПП-1. Доказів щодо ефективності цих препаратів при цирозі немає
Метформін, сульфонілсечовина, іДПП-4, акарбоза, інсулін	Можна продовжити прийом, але ці препарати мають обмежену користь щодо гістологічної картини печінки при НАЖХП	Можна продовжити прийом, але ці препарати мають обмежену користь щодо гістологічної картини печінки при НАЖХП	Можна продовжити прийом (у разі стадії F2-F3), але уникати орального прийому препаратів за наявності декомпенсованого цирозу
Примітки. 1. Декомпенсований цироз діагностують в осіб із відповідними даними біопсії, класом В або С за класифікацією Чайлда та клінічними ознаками супутніх захворювань (варикозне розширення вен, портальна гіпертензія, асцит тощо). 2. Дані щодо пероральних препаратів для лікування ЦД і арГПП-1 у пацієнтів із цирозом печінки обмежені. Уникати застосування метформіну; арГПП-1 є безпечними, перевага віддають інсуліну. Не призначати пероральні препарати за декомпенсованого цирозу печінки. 3. Серед арГПП-1 найліпші докази користі для людей зі стеатогепатитом і фіброзом має семлаглітуд.			

Підхід до лікування артеріальної гіпертензії при НАЖХП

Стратифікація ризику фіброзу

 Низький ризик	FIB-4: <1,3 LSM: <8 кПа ELF: <7,7	 Середній ризик	FIB-4: 1,3-2,67 LSM: 8-12 кПа ELF: 7,7-9,8	 Високий ризик	FIB-4: >2,67 LSM: >12 кПа ELF: >9,8
---	---	--	--	---	---

Загальна мета	Оптимізація контролю АТ та поліпшення кардіоваскулярного здоров'я, застосовуючи за можливості пріоритетні препарати. Проведення оцінки кожні 3 міс та посилення терапії до досягнення мети		
Індивідуальна мета	Систолічний АТ (САТ): <130 мм рт. ст. Діастолічний АТ (ДАТ): <80 мм рт. ст.	САТ: <130 мм рт. ст. ДАТ: <80 мм рт. ст.	САТ: <130 мм рт. ст. ДАТ: <80 мм рт. ст. Індивідуальні показники за декомпенсованого цирозу печінки
Рекомендації щодо дієти	На додаток до загальних дієтичних рекомендацій зменшити споживання продуктів, що містять натрій, збільшити вміст каліюмісних продуктів харчування (наприклад, DASH-дієта)		
Фармакотерапія при гіпертензії	Препарати 1-ї лінії: іАПФ та БРА	Препарати 1-ї лінії: іАПФ та БРА	Те саме, але уникати застосування іАПФ та БРА за декомпенсованого цирозу печінки
Інтенсифікація терапії	Препарати 2-ї лінії: БКК, ББ або діуретик тіазидного ряду (додаткові препарати, за потреби)		Те саме, але призначати індивідуально за декомпенсованого цирозу печінки. Застосовувати тіазидні діуретики з обережністю (ризик надмірного діурезу)
Додаткові препарати	Варіанти додаткових препаратів для контролю АТ: альфа-блокатори, препарати центрального механізму дії, вазодилататори, антагоністи альдостерону		Те саме, але призначати індивідуально за декомпенсованого цирозу печінки
Примітки. іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; ББ – бета-блокатори; БКК – блокатори кальцієвих каналів, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) – дієта для профілактики та лікування гіпертензії. 1. Декомпенсований цироз визначається в осіб із відповідними даними біопсії, класом В або С за класифікацією Чайлда – та клінічними ознаками супутніх захворювань (варикозне розширення вен, портальна гіпертензія, асцит тощо). 2. ААСЕ рекомендує індивідуальний контроль АТ, але цільове значення 130/80 мм рт. ст. є оптимальним для більшості людей. 3. Менш суворі цільові показники можна розглядати для ослаблених людей з ускладненими супутніми захворюваннями або побічними ефектами від прийому ліків. 4. У деяких осіб варто розглянути суворіші цільові показники (наприклад, 120/80 мм рт. ст.), якщо це безпечно та немає побічних ефектів від ліків. 5. При початковому АТ >150/100 мм рт. ст. варто почати з подвійної терапії (АПФ або БРА + БКК, ББ або тіазидний діуретик). 6. Віддавати перевагу потрібно нейтральним щодо ваги бета-блокаторам: карведілолу, небіволулу.			

Підхід до лікування атерогенної дисліпідемії при НАЖХП

Рівні ліпідного ризику є однаковими за НАСГ або НАЖХП			
Загальна мета	Рання інтенсивна терапія дисліпідемії є необхідною для зниження СС-ризиків. Інтенсивна терапія має тривати до досягнення мети		
Рекомендації щодо дієти	Підвищити споживання харчових волокон (>25 г/добу); у пріоритеті овочі, фрукти, усі злакові, горіхи. Зменшити споживання насичених жирів і додавання цукрів (наприклад, Середземноморська дієта)		
Рівні ліпідного ризику	Високий СС-ризик [1]: ≥2 чинники ризику та 10-річний ризик 10-20% ЦД або ХХН ≥3 ст. без жодних інших чинників ризику	Дуже високий СС-ризик [1]: Встановлене СС3 або 10-річний ризик >20% ЦД із більш як 1 чинником ризику, ХХН ≥3 ст., ГСГХ	Надзвичайно високий СС-ризик [1]: Прогресуюче СС3 СС3 + ЦД або ХХН ≥3 ст. або ГСГХ FNx раннього розвитку СС3 (<55 р. у чоловіків, <65 р. у жінок)
ЛПНЩ, цільове значення (мг/дл)	<100	<70	<55
Холестерин-Не-ЛПВЩ, цільове значення (мг/дл)	<130	<100	<80
Тригліцериди, цільове значення (мг/дл)	<150	<150	<150
Апо-В, цільове значення (мг/дл)	<90	<80	<70
Препарати 1-ї лінії: статини	Застосовувати статини середньої та високої інтенсивності [2] за відсутності протипоказань. Статини є безпечними за наявності НАЖХП або НАСГ, але їх не варто застосовувати у хворих із декомпенсованим цирозом (Клас С)		
Якщо рівень ЛПНЩ не досягнув цільового значення – посилити терапію статинами	Підвищити дози або використовувати статин із вищою ефективністю		
Якщо рівень ЛПНЩ не досягнув цільового значення (непереносимість статинів) – додати до терапії препарати 2-ї лінії, а потім 3-ї	Езетиміб, інгібітори PCSK9, бемпедоева кислота, колесевелан, інклісіран		
Якщо рівень тригліцеридів становить >500 мг/дл	Фібрати, призначити Омега-3 ЖК, ікосапентетил (при діабеті, за необхідності оптимізувати глікемічний контроль, розглянути піоглітазон)		
Якщо рівень тригліцеридів становить 135-499 мг/дл на максимальній дозі статинів	Модифікувати дієту (як зазначено вище)	Додати ікосапентетил [5]	Додати ікосапентетил [6]
Примітки. ХХН – хронічна хвороба нирок; ЖК – жирні кислоти, ГСГХ – гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; FNx – позитивний сімейний анамнез. 1. Основні чинники ризику: вік >40, ЦД, АГ, FNx раннього розвитку СС3, низький рівень ХС ЛПВЩ, підвищений рівень ЛПНЩ, куріння, ХХН 3, 4 ст. 2. Високоінтенсивна статинотерапія: розувастатин у дозі 20, 40 мг/добу, аторвастатин у дозі 40, 80 мг/добу. 3. Інші засоби, що модифікують рівень ліпідів, необхідно використовувати в комбінації з максимально переносимими статинами, якщо ціль не досягнута: езетиміб, інгібітор PCSK9, бемпедоева кислота, колесевелан або інклісіран. 4. Оцінка адекватності та переносимості терапії за допомогою цілеспрямованих лабораторних тестів і спостережень за пацієнтом. 5. Ніацин може зменшувати рівень тригліцеридів, але не знижує ризик розвитку СС3 і погіршує чутливість до інсуліну, що, своєю чергою, може сприяти гіперглікемії в людей із високим ризиком прогресування до ЦД. 6. Ікосапентетил у дозі 4 г/добу рекомендується як доповнення до максимально переносимої терапії статинами для зниження ризику розвитку СС3 в осіб із високими його рівнями.			

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті Cusi K, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Endocrine Practice. 28 (2022). 528-562.

Підготувала **Дарина Павленко**

Повну версію дивіться: [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(22\)00090-8/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(22)00090-8/fulltext)