

С.М. Ткач, д.м.н., професор, Т.Л. Чеверда, кафедра внутрішньої медицини № 1
Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Практичні підходи до лікування неалкогольної жирової хвороби печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) у багатьох розвинених країнах є найпоширенішою причиною хронічної хвороби печінки. Приблизно у третини всього дорослого населення на томографії виявляються ознаки жирового гепатозу, причому більшість (70-90%) із цих хворих мають простий стеатоз. Разом з тим у 10-30% пацієнтів із НАЖХП розвивається неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який може прогресувати до цирозу печінки. У зв'язку із метаболічними факторами ризику, спільними для НАЖХП і серцево-судинних захворювань, у пацієнтів з НАСГ підвищений ризик і кардіоваскулярної, і печінкової смерті. Тому своєчасна профілактика та ефективне лікування НАЖХП є актуальною проблемою гепатології.

Загальні принципи лікування НАЖХП

Лікування пацієнтів із НАЖХП значною мірою залежить від стадії захворювання, при цьому дуже важливо уважно оцінювати всі наявні чинники ризику. При плануванні стратегії лікування НАЖХП розглядаються чотири головні складові: модифікація способу життя, дія на компоненти метаболічного синдрому (МС), гепатопротекторна терапія у пацієнтів із високим ризиком і лікування ускладнень цирозу.

Усі пацієнти з НАЖХП потребують рекомендацій відносно зміни способу життя, спрямованих на зниження маси тіла й збільшення фізичної активності, що має таке саме значення, як і лікування супутніх чинників ризику (цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії (АГ) та дисліпидемії). Для пацієнтів із простим стеатозом і відносно доброякісним печінковим прогнозом це повинно бути зроблено як першочергове завдання. Хворі із стеатогепатитом і фіброзом мають найвищий ризик прогресування хвороби печінки, тому потребують агресивнішої модифікації способу життя, а в разі невдачі – додаткового призначення цілеспрямованої гепатотропної фармакотерапії. Для пацієнтів, у яких сформувався цироз, важливим є контроль щодо можливого розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК).

Модифікація способу життя

Модифікація способу життя, спрямована на зниження маси тіла і збільшення фізичної активності, життєво важлива в лікуванні усіх хворих із НАЖХП незалежно від результатів гістології печінки. Пацієнтів слід заохочувати уникати сидячого способу життя, виконувати щоденні вправи і дотримуватися здорового харчування. Зміна способу життя, включаючи дієту та фізичну активність, може бути дуже ефективною в зменшенні маси тіла. В одному з досліджень пацієнти, які отримали рекомендації відносно дієти і виконували різні фізичні вправи впродовж 200 хв на тиждень протягом 48 тиж, в середньому досягли зменшення маси тіла на 9,3% (порівняно з 0,2% в контрольній групі) і мали покращення гістологічної картини за результатами біопсії печінки.

Дієта. Хоча оптимальна дієта для лікування НАЖХП точно не визначена, хворим слід рекомендувати обмеження загальної кількості калорій на добу (на 600 Ккал менше, ніж потрібно людині, щоб забезпечувати стабільність власної ваги), спрямоване на зниження маси тіла на 0,5-1 кг/тиждень до досягнення цільової. Пацієнтам з НАЖХП варто уникати вживання насичених жирів, простих вуглеводів і солодких напоїв. Так, в експериментальній моделі у мишей харчування фаст фуд (з високим рівнем холестерину, насичених жирів і фруктози) було пов'язане з прогресуванням фіброзу. Середземноморська дієта (багата на мононенасичені жирні кислоти) порівняно з дієтою з низькою кількістю жирів і високим умістом вуглеводів асоціювалася зі зменшенням стеатозу печінки й покращенням чутливості до інсуліну у пацієнтів із НАЖХП без ЦД. Доповнення дієти ω_3 -ненасиченими жирними кислотами також сприяло зниженню стеатозу, у зв'язку з чим вживання риб'ячого жиру можна вважати простим і доступним терапевтичним засобом, хоча це потребує підтвердження в подальших дослідженнях.

Інтенсивна 12-місячна модифікація дієти ефективніша, ніж стандартне лікування пацієнтів із НАЖХП, з точки зору втрати маси тіла (5,6 проти 0,6 кг) і досягнення ремісії НАЖХП (64 проти 20%). Попередні дослідження продемонстрували, що втрата маси тіла >7% пов'язана зі зменшенням стеатозу, гепатоцелюлярного ушкодження й вираженості запальних змін у печінці. Оптимальний рівень зниження маси тіла невідомий, однак дослідження показали, що у пацієнтів після бариатричної хірургічного втручання, коли відбувається значна втрата маси тіла

(у середньому зниження індексу маси тіла (ІМТ) на 30% за 5 років), регресія фіброзу виникає у більшості (65%) осіб. В ідеалі пацієнтів слід заохочувати знизити масу тіла на >10% та/або зменшувати окружність талії або ІМТ до нормальних (з урахуванням етнічних особливостей) рівнів (наприклад, для європеїдної раси окружність талії <94 см для чоловіків і <80 см для жінок, а ІМТ <25 кг/м²), а також підтримувати вагу на цьому рівні максимально довго.

Фізичні вправи. Пацієнти з НАЖХП фізично менш активні, ніж здорові, однак більш високий рівень щоденної фізичної активності пов'язаний із нижчим рівнем стеатозу. Аеробні вправи збільшують чутливість скелетних м'язів до інсуліну і, як наслідок, впливають на один із ключових патофізіологічних механізмів розвитку НАЖХП – інсулінорезистентність. Незважаючи на те що оптимальні вправи для терапії НАЖХП не відомі, дослідження з вивчення тренувань помірної інтенсивності, високої інтенсивності та вправ з опором продемонстрували покращення біохімічних показників і зменшення кількості жиру в печінці незалежно від втрати ваги, хоча гістологічні ефекти наразі залишаються невідомими. Таким чином, усім пацієнтам із НАЖХП слід рекомендувати збільшення фізичної активності й регулярне виконання вправ. Зазвичай рекомендуються 30-хвилинні тренування помірної активності 5 разів на тиждень, хоча на практиці значна частина хворих із НАЖХП ці рекомендації не виконують. У таких хворих дуже корисним може стати використання крокометрів. Ми рекомендуємо хворим із НАЖХП збільшувати кількість кроків до >10 тис. на день.

Дія на компоненти МС

Спеціальне лікування ожиріння. Якщо достатнього зниження маси тіла на тлі гіпокалорійної дієти та фізичних навантажень досягти не вдалося, застосовуються спеціальні методи лікування ожиріння.

Препарати для зниження маси тіла. Загальновизнаним препаратом для зниження маси тіла є орлістат – ентеральний інгібітор ліпази, який зумовлює мальабсорбцію жирів. Таким чином, прийом препарату в комбінації з модифікацією способу життя може допомогти в зниженні ваги пацієнтам з ожирінням. В одному з досліджень було показано, що лікування орлістатом при НАЖХП покращувало показник аланінамінотрансферази (АЛТ) і знижувало вираженість стеатозу. Однак у подальшому РКД, проведене Harrison та співавт., показало, що застосування орлістату в комбінації з обмеженням калорійності їжі й прийомом вітаміну Е (800 МО/добу) не сприяло більш вагомому зниженню маси тіла, поліпшенню печінкових ферментів або гістологічних результатів порівняно з лише обмеженням калорійності і прийомом вітаміну Е. Клінічні настанови NICE з ожиріння рекомендують орлістат як засіб для пацієнтів, які не досягли цільової маси тіла шляхом модифікації способу життя і мають ІМТ >30 кг/м², у зв'язку з чим цей препарат може бути доцільним для лікування хворих із ожирінням і НАЖХП. Тривале лікування орлістатом (не більше 1 року) показано тільки тим пацієнтам, які досягли >5% зниження ваги за 3 міс.

Бариатричні втручання. Цей метод відіграє усе більшу роль у лікуванні пацієнтів з ожирінням і МС. Рестриктивні процедури, такі як бандажування шлунка, постановка інтрагастрального балона і рукавна резекція шлунка, зменшують розмір шлунка, сприяючи ранньому насиченню. Мальабсорбційні процедури, такі як шлункове шунтування, обмежують абсорбцію нутрієнтів. Зниження маси тіла в результаті бариатричних операцій забезпечує сприятливий вплив на компоненти МС, включаючи покращення чутливості до інсуліну, ліпідний профіль, а також зниження довгострокової смертності. Воно також позитивно впливає на гістологічні показники,



С.М. Ткач

включаючи зменшення вираженості стеатозу, стеатогепатиту й фіброзу.

Значна частка випадків гістологічного покращення спостерігається впродовж першого року після операції. Оскільки довгострокових даних про ефективність бариатричної хірургії при НАЖХП поки що недостатньо, вона не може розглядатися як першочерговий метод лікування НАЖХП. Проте клінічні рекомендації NICE припускають, що хірургічне втручання може бути обрано як метод лікування ожиріння в пацієнтів з ІМТ >40 кг/м² або ІМТ 35-40 кг/м² в разі поєднання з іншими серйозними захворюваннями, перебіг яких може покращитися в результаті зниження маси тіла. Як первинний метод лікування ожиріння оперативне втручання може розглядатися у дорослих хворих з ІМТ >50 кг/м². Бариатричної хірургії слід уникати у пацієнтів з ускладненим цирозом і портальною гіпертензією, оскільки існує ризик декомпенсації внаслідок швидкої втрати маси тіла. Хворі з декомпенсованим цирозом зазвичай мають більш високий рівень смертності після бариатричних операцій порівняно з пацієнтами з компенсованим цирозом і без цирозу (16,3 проти 0,9 і 0,3% відповідно; p=0,0002).

Лікування ЦД у пацієнтів з НАЖХП. Близько 40-50% хворих із НАЖХП мають ЦД 2 типу, і в більшості з них спостерігається інсулінова резистентність. ЦД 2 типу асоціюється з великим ризиком прогресування фіброзу при НАСГ, у зв'язку з чим обов'язково потребує адекватного лікування. Уперше виявлений ЦД спочатку слід намагатися лікувати шляхом модифікації дієти. За відсутності ефекту як фармакотерапія першої лінії при ЦД 2 типу показане застосування метформіну. Хоча препарат і не продемонстрував покращення гістологічних результатів при НАСГ, він сприяв зниженню маси тіла й зменшенню ризику усіх пов'язаних із ЦД наслідків, включаючи мікроангіопатії, інфаркт міокарда і загальну смертність. Лікування ЦД має бути розпочате, якщо рівень глікозильованого гемоглобіну (Hb_{A1c}) становить >7,5%. Незважаючи на те що в рекомендаціях NICE як терапію другої лінії для осіб із ЦД 2 типу пропонують препарати сульфонілсечовини, у хворих з супутнім НАСГ як препарат другої лінії повинен застосовуватися піоглітазон, здатний покращувати чутливість до інсуліну, знижувати стеатоз печінки й запалення. Однак у разі призначення піоглітазону слід враховувати потенційний ризик раку сечового міхура, зростання вірогідності появи остеопорозу й серцевої недостатності.

Аналоги глюкагоноподібного пептида-1 (ГПП-1) розглядаються як альтернатива інсуліну в терапії третьої лінії при контролі ЦД у хворих із ожирінням, у яких рівень Hb_{A1c} >7,5%. ГПП-1 – це інкретин, що секретується L-клітинами клубової кишки залежно від наявності нутрієнтів у тонкому кишечнику. Він підвищує чутливість до інсуліну, інгібує звільнення шлунка і зменшує об'єм порцій їжі за рахунок швидкого насичення. У середньому він знижує Hb_{A1c} на 1%, на тлі його прийому пацієнти зазвичай втрачають масу тіла (у середньому 3 кг). У метааналізі дослідження III фази, в якому вивчалася застосування ліраглутиду в лікуванні хворих на ЦД 2 типу (n=4442), 26-тижневий прийом препарату в дозі 1,8 мг асоціювався з покращенням біохімічних показників, а також із тенденцією до зменшення стеатозу за результатами комп'ютерної томографії. Водночас агоністи ГПП-1 можуть індукувати панкреатит (зазвичай у пацієнтів із високим рівнем тригліцеридів) і збільшувати ризик раку підшлункової залози.

Лікування АГ. Близько 70% пацієнтів із НАЖХП мають АГ. Якщо рівень артеріального тиску становить >140/90 мм рт. ст., хворих слід лікувати згідно з наявними клінічними рекомендаціями. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II) рекомендовані як препарати першої лінії для осіб віком до 55 років. Вплив на ренін-ангіотензинову систему (РАС) повинен реалізуватися

Продовження на стор. 6.

С.М. Ткач, д.м.н., професор, Т.Л. Чеверда, кафедра внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Практичні підходи до лікування неалкогольної жирової хвороби печінки

Продовження. Початок на стор. 3.

в усіх пацієнтів із НАЖХП, оскільки РАС бере участь у фіброгенезі печінки, а блокування РАС в експерименті зменшувало вираженість фіброзу печінки. Попередні дослідження за участю пацієнтів з АГ і НАЖХП показали, що і телмісартан (20 мг), і валсартан (80 мг) покращували рівні трансаміназ і чутливість до інсуліну, а телмісартан також сприяв значному зниженню активності НАСГ і фіброзу. Для підтвердження цих результатів потрібні подальші масштабні дослідження. ІАПФ або БРА II вважаються препаратами вибору в терапії АГ у хворих на НАЖХП, крім того, вони можуть мати додаткову користь у зменшенні захворюваності на ЦД 2 типу. Попередній метааналіз даних понад 100 тис. пацієнтів продемонстрував зниження захворюваності на ЦД у разі застосування ІАПФ або БРА II.

Дисліпідемія. Підвищення рівня ліпідів та/або ліпопротеїнів характерне для пацієнтів із НАЖХП і МС. Ефективне лікування дисліпідемії життєво необхідне для зниження кардіо-васкулярного ризику у пацієнтів із НАЖХП. З цієї метою клінічні настанови NICE рекомендують призначати симва-статин у дорослих хворих із 10-річним ризиком розвитку кардіо-васкулярних захворювань $\geq 20\%$. Для вторинної профілактики кардіо-васкулярних захворювань рекомендується агресивніший контроль дисліпідемії з досягненням цільового рівня загального холестерину < 4 ммоль/л. Терапія статинами зменшує 5-річну загальну смертність, частоту коронарної патології, коронарної ревазуляризації та інсультів при зниженні холестерину ліпопротеїнів низької щільності на $\geq 20\%$. Підвищення рівня трансаміназ, що нерідко спостерігається у хворих, які отримують статини (зазвичай у зв'язку із супутньою НАЖХП), вважається безпечним для пацієнтів із захворюваннями печінки і в клінічній практиці рідко призводить до серйозного ушкодження печінки.

Синдром обструктивного апное сну. У зв'язку зі значним поширенням ожиріння серед осіб із НАЖХП для них характерний синдром обструктивного апное сну (СОАС), який часто не розпізнається. СОАС асоціюється з підвищеним ризиком НАЖХП, а також із більш активно прогресуючим фіброзом, що призводить до НАСГ. Клініцисти повинні бути пильними щодо СОАС і обстежувати пацієнтів, використовуючи опитувальник STOP BANG, який включає 8 чинників: хронічний, втому, помічені епізоди апное, підвищений артеріальний тиск, ІМТ (> 35 кг/м²), вік (> 50 років), окружність шиї (> 40 см) і стать (чоловіча). Пацієнти, які набрали ≥ 3 пунктів (за кожну позитивну відповідь дається 1 пункт), мають великий ризик СОАС. Цей опитувальник характеризується високою чутливістю (83,6, 92,9 і 100% чутливість для легкого, середньої тяжкості та важкого СОАС відповідно). Наразі не відомо, чи впливає лікування СОАС на прогресування фіброзу при НАСГ.

Гепатотропна фармакотерапія

У пацієнтів з НАСГ, у яких модифікація способу життя не супроводжується достатнім покращенням, може застосовуватися гепатотропна фармакотерапія піоглітазоном, вітаміном Е або гепатопротекторами.

Піоглітазон. Кілька досліджень продемонстрували користь тіазолідиндіонів у пацієнтів з НАСГ як із ЦД, так і без нього. Aithal та співавт. показали, що лікування піоглітазоном у дозі 30 мг/добу впродовж 12 міс сприяло зменшенню гепатоцелюлярного ушкодження й фіброзу порівняно з терапією плацебо. У дослідженні PIVENS було доведено, що пацієнти, які отримували піоглітазон, набагато частіше мали регрес стеатогепатиту (вторинна кінцева точка) порівняно з плацебо (47 vs 21%; $p=0,001$), хоча і не досягали первинної кінцевої точки (покращення за шкалою NAS ≥ 2 щонайменше на 1 пункт без зростання рівня фіброзу). Останній метааналіз продемонстрував, що використання піоглітазону під час лікування НАСГ значно покращує показники стеатозу й запалення, а також знижує ступінь фіброзу. На жаль, терапія цим препаратом пов'язана зі збільшенням маси тіла (4,7% у дослідженні PIVENS) і підвищенням ризику застійної серцевої недостатності, раку сечового міхура й зниженням мінеральної щільності кісток. Проте метааналіз даних 16 390 пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримували піоглітазон, свідчив про зниження смертності, частоти інфаркту міокарда й інсульту на 18%. Таким чином, з урахуванням користі та ризику піоглітазон можна рекомендувати хворим із більш агресивним перебігом НАСГ, у яких не вдалося досягти модифікації способу життя. Піоглітазон слід у край обережно призначати пацієнтам із захворюваннями серця (характерна супутня патологія для пацієнтів з НАЖХП) і перед ухваленням рішення про лікування завжди виконувати ЕКГ.

Вітамін Е. Цей антиоксидант продемонстрував позитивні ефекти (за результатами гістологічного дослідження) у пацієнтів із НАЖХП без ЦД. У масштабному випробуванні PIVENS у значно більшій частці пацієнтів спостерігалось покращення стеатогепатиту після 96-тижневого лікування вітаміном Е в дозі 800 МО/день порівняно з плацебо (42 проти 19%; $p<0,001$). Хоча вітамін Е розглядається як перспективний препарат в терапії НАСГ, існує думка про його негативні довгострокові ефекти, зокрема незначне підвищення загальної смертності в разі його застосування в дозі > 400 МО/добу. Також є дані про можливе зростання ризику геморагічного інсульту і раку передміхурової залози під час лікування високими дозами. Нині вітамін Е розглядається як резервний препарат для окремих пацієнтів із більш вираженим прециротичним НАСГ, у яких модифікація способу життя була неефективною. Оптимальне дозування і тривалість лікування невідомі.

Гепатопротектори. Досягнення в розумінні механізмів прогресування ушкодження печінки при НАЖХП стимулювали вивчення ефективності різних гепатопротекторних засобів. Зокрема, нині в лікуванні НАЖХП широко застосовуються есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ), які мають гепатопротекторну та гіпохолестеринемічну дію, а також здатність гальмувати жирову трансформацію печінки і розвиток фіброзу. Механізм дії ЕФЛ полягає в прискоренні відновлення гепатоцитів, стабілізації клітинних мембран, гальмуванні перекисного окислення ліпідів, зворотному розвитку жирової дистрофії печінки, зменшенні стимульованої продукції прозапальних цитокінів (TNF, інтерлейкін 1), пригніченні синтезу колагену й гальмуванні трансформації зірчастих клітин печінки (клітин Іто) в колагенпродукуючі, що знижує вірогідність розвитку фіброзу.

На відміну від деяких інших гепатопротекторів ЕФЛ мають достатню доказову базу. Так, до кінця 2001 р. були опубліковані результати 186 клінічних випробувань, що включали 11 206 хворих, серед яких 18 подвійних сліпих досліджень; 132 дослідження, проведені з метою оцінки 3 груп критеріїв (суб'єктивних, клінічних і біохімічних); 42 дослідження, що додатково оцінювали гістологічні ознаки; 4 дослідження, в яких як доповнення до усіх зазначених вище критеріїв були використані електронно-мікроскопічні ознаки. Додатково дозування ЕФЛ для перорального прийому відповідало 525-2700 мг із ступенем очищення фосфатидилхоліну 72-76% і 2700-6000 мг із ступенем очищення фосфатидилхоліну 92-96%. Тривалість лікування – від кількох тижнів при внутрішньому введенні до 5 років при пероральному прийомі. Основними показаннями до лікування ЕФЛ були гострий вірусний гепатит, хронічний гепатит (у тому числі вірусний гепатит В і С), жирової дистрофії печінки, токсичне ушкодження печінки і цироз печінки.

Одним з найбільш ефективних і широко застосовуваних препаратів ЕФЛ є Енерлів. Він складається зі знежирених і збагачених фосфоліпідів соєвих бобів, які містять $\geq 76\%$ поліненасиченого фосфатидилхоліну. За вмістом останнього Енерлів не поступається Есенціалю® Н і перевершує інші наявні на ринку препарати на основі ЕФЛ. Перевагою Енерлізу, окрім високого вмісту фосфатидилхоліну й α -токоферолу, є відсутність барвників, детергентів і смакових добавок.

За результатами проведеного нами дослідження ефективності Енерлізу у 60 пацієнтів із НАЖХП показано, що його застосування дозволило підвищити ефективність лікування, досягти клінічного покращення, зниження або нормалізації рівнів трансаміназ, поліпшити ультразвукову картину у достовірно більшій кількості пацієнтів із НАСГ. Додаткове застосування Енерлізу на відміну від контрольної групи сприяло також покращенню ліпідного спектра (достовірному зниженню рівня загального холестерину і тригліцеридів). Ураховуючи те, що у хворих на НАЖХП був отриманий не лише гепатопротекторний, а й гіпохолестеринемічний ефект, можна зробити висновок, що у цієї категорії пацієнтів застосування Енерлізу слід розглядати як патогенетично обґрунтований метод лікування, який забезпечує багатогранний ефект.

Лікування ускладнень цирозу

ГЦК. Пацієнти з цирозом на тлі НАСГ мають такий же ризик ускладнень цирозу, як і особи з початковим захворюванням печінки будь-якої іншої етіології. Річна загальна захворюваність на ГЦК у пацієнтів з цирозом на тлі НАСГ становить 2,6% на рік. Контроль за допомогою абдомінального ультразвукового дослідження (УЗД) у таких пацієнтів необхідно проводити кожні 6 міс. У популяції пацієнтів з цирозом УЗД має чутливість 58-89%, специфічність – $> 90\%$. Хоча УЗД може бути технічно складно виконати у пацієнтів з ожирінням, нині немає даних на підтримку рутинного використання

для спостереження комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії. Такі дослідження можуть бути використані в осіб, для яких УЗД не змогло забезпечити адекватний огляд печінки, але ці варіанти мають свої обмеження у пацієнтів з ожирінням. Хоча такий пухлинний біомаркер, як α -фетопроєїн, нещодавно був виключений з європейських клінічних рекомендацій, він все ще широко використовується в клінічній практиці разом з УЗД і визначається 1 раз в 6 міс.

Відомо, що існує чіткий зв'язок між ожирінням і малігнізацією, а гіперінсулінемія добре відома як незалежний чинник ризику для багатьох новоутворень. Генні аберації, пов'язані зі шляхами метаболізму (наприклад, шляхом АМФ-активованої протеїнкінази (АМРК)-LKB1), нині розглядаються як терапевтичні мішені в лікуванні раку. Метформін діє шляхом інгібування продукції печінкою глюкози через LKB1-АМРК-шлях. Є нові дані про те, що метформін знижує ризик раку (включаючи ГЦК) у пацієнтів із ЦД залежно від дози. Механізми протипухлинних ефектів метформіну можуть включати запуск LKB1-АМРК-шляху, викликаючи загибель ракових клітин в умовах зниження харчування і зменшення проліферації ліній ракових клітин.

Donadon та співавт. виявили, що лікування метформіном асоціювалося із статистично значущим зниженням ризику ГЦК (відношення шансів (ВШ) 0,33; ДІ 0,1-0,7; $p=0,006$) у хворих на ЦД. Користь метформіну була доведена також Hassan та співавт., які виявили, що використання метформіну або тіазолідиндіонів у пацієнтів із ЦД було пов'язане з 70% зниженням ризику ГЦК порівняно з інсуліном або сульфонілсечовиною. Нещодавнє масштабне дослідження типу «випадок–контроль», проведене на всій території Тайваню, показало зниження ризику ГЦК на 7% у рік у хворих на ЦД, які приймали метформін (ВШ 0,93; 95% ДІ 0,91-0,94; $p<0,001$).

Також є дані про те, що знижувати виникнення ГЦК можуть і статини. Американське дослідження типу «випадок–контроль», в якому вивчали частоту ГЦК у пацієнтів із ЦД, виявило скориговане ВШ 0,74 для використання статини (95% ДІ 0,64-0,87). Дослідження типу «випадок–контроль» серед тайванської популяції виявило скориговане ВШ 0,62 (95% ДІ 0,42-0,91) для ГЦК у хворих, яким були призначені статини. Singh та співавт. здійснили систематичний огляд і метааналіз і відзначили, що хворі, які отримують статини, мають менший ризик розвитку ГЦК, ніж ті, хто їх не застосовує (скориговане ВШ 0,63; 95% ДІ 0,52-0,76). Найбільше зниження ризику було відзначено в популяції Азіатського регіону, хоча також спостерігалось і в західних популяціях.

Варикоз. Хворі на цироз на тлі НАСГ мають такий самий ризик варикозу, як і пацієнти з іншими захворюваннями печінки, а його наявність корелює з тяжкістю захворювання печінки (40-44% при стадії А та 75-85% при стадії С за Чайлд-П'ю). Особи з цирозом печінки на тлі НАСГ повинні регулярно проходити ендоскопічний огляд на предмет стравохідного і шлункового варикозу відповідно до існуючих клінічних рекомендацій Британського товариства гастроентерологів або Американської асоціації з вивчення захворювань печінки.

Остеопороз і ризик переломів. Пацієнти з цирозом печінки мають підвищений ризик остеопорозу і переломів. Вони повинні проходити подвійне рентгенологічне абсорбціометричне сканування для оцінки мінеральної щільності кісткової тканини та оцінки ризику переломів з використанням інструменту FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool>). Інструмент FRAX пропонує онлайн-посилання на відповідний веб-сайт, який забезпечує розробку рекомендацій відповідно до ризику переломів у пацієнтів.

Трансплантація печінки. Цироз внаслідок НАСГ нині є третім за частотою показанням для трансплантації печінки в США; у Великій Британії 12% пацієнтів зі списку очікування на трансплантацію – це хворі на цироз. Виживаність хворих і трансплантата після пересадки печінки при НАСГ зіставна з такою при інших показаннях. Хоча рецидив НАСГ після трансплантації досить характерний (у 4-25% випадків), це не впливає на виживаність трансплантата. Пацієнти, яким виконали пересадку з приводу цирозу внаслідок НАСГ, зазвичай мають множинні кардіо-васкулярні фактори ризику, які слід інтенсивно коригувати після трансплантації, щоб попередити кардіо-васкулярну смерть. Британські клінічні рекомендації з трансплантації печінки у пацієнтів з НАСГ і ожирінням рекомендують одночасно з трансплантацією печінки проводити бариатричну хірургію.

Модифікація способу життя, спрямована на зниження маси тіла й збільшення фізичної активності, життєво необхідна всім пацієнтам із НАЖХП і є ефективною методом лікування цієї патології (за умови, якщо проводиться постійно). Для осіб, у яких зміна способу життя виявляється малоефективною, рекомендується призначення гепатотропної терапії (піоглітазону, вітаміну Е або гепатопротекторів). Ознаки МС і наявність кардіо-васкулярних чинників ризику є типовими для НАЖХП, тому всі хворі мають бути обстежені на предмет їх наявності та отримати відповідне лікування. Пацієнти, у яких відзначається прогресування НАСГ, потребують спостереження й лікування ускладнень цирозу (ГЦК, варикозу, остеопорозу).