

Настанова AASLD щодо клінічної оцінки та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки 2023 року



Останнім часом значно активізувалися клінічні дослідження щодо вивчення патогенезу та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Так, із 2018 року, коли було опубліковано останній настановний документ Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD), з'явилося >1400 публікацій на цю тему. Отже, перегляд рекомендацій був на часі; оновлена настанова побачила світ улітку цього року, відобразивши всі нові досягнення в цьому напрямі. Насамперед вони стосуються неінвазивної діагностики (біомаркерів) і терапії НАЖХП.

Слід зазначити, що ця настанова має певну особливість, оскільки експерти не оцінювали рівень доказів і силу рекомендацій. Саме тому в цьому документі надано радше практичні настанови, ніж офіційні рекомендації. Для їхньої розробки використовували найвищий доступний рівень доказів, а якщо докази високого рівня були недоступні, то експертна думка. Ключові моменти висвітлюють найважливіші концепції, пов'язані з розумінням патогенезу хвороби та її лікування.

НАЖХП – це узагальнювальний термін, що охоплює всі ступені та стадії захворювання; стосується пацієнтів, у яких $\geq 5\%$ гепатоцитів, а також спостерігається макровезикулярний стеатоз за відсутності легко визначеної альтернативної причини стеатозу (наприклад, ліки, голодування, моногенні розлади), крім того, котрі вживають у незначній кількості чи зовсім не вживають алкоголю (<20 г/день для жінок і <30 г/день для чоловіків).

НАЖХП включає:

- неалкогольний стеатоз печінки, що характеризується макровезикулярним стеатозом і може супроводжуватися помірним запаленням;
- неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), який додатково характеризується наявністю запалення та ушкодження клітин (балонування), із фіброзом або без нього;
- цироз печінки, що характеризується наявністю фіброзних перетинок з утворенням циротичних вузликів, у яких попередні ознаки НАСГ вже не можуть бути повністю оцінені при біопсії печінки.

Епідеміологія

Поширеність НАЖХП зростає у всьому світі паралельно зі збільшенням розповсюдженості ожиріння та метаболічних коморбідних захворювань (інсулінорезистентність, дисліпідемія, центральне ожиріння та артеріальна гіпертензія). Поширеність НАЖХП у загальній дорослій популяції сьогодні оцінюється в 25-30%. На жаль, вона дуже часто залишається не діагностованою. Економічний тягар, пов'язаний з НАЖХП, є значним. Обумовлений НАСГ цироз на сьогодні – основне показання для трансплантації печінки в жінок і осіб віком >65 років (нарівні з алкоголем – у загальній дорослій популяції). На жаль, очікується подальше суттєве зростання розповсюдженості НАЖХП та пов'язаного з нею цирозу.

Зв'язок між стадією захворювання та несприятливими наслідками

! Ключові моменти:

- пацієнти з НАСГ і фіброзом F2-4 мають вищий ризик захворювань, пов'язаних із печінкою, а також смертності, крім того, вважаються такими, що мають НАСГ «групи ризику»;
- швидкість прогресування фіброзу та печінкової декомпенсації варіюється залежно від первинної тяжкості захворювання, генетичних факторів, індивідуального середовища та супутніх захворювань;
- серцево-судинні захворювання та непечінкові злоякісні новоутворення є найпоширенішими причинами смертності пацієнтів з НАЖХП без прогресувального фіброзу. Смерть від захворювань печінки переважає у хворих із прогресувальним фіброзом.

Молекулярно-клітинний патогенез

! Ключові моменти:

- фундаментальні елементи патогенезу НАСГ включають дисбаланс між доставкою поживних речовин до печінки та їхнім використанням і видаленням у поєднанні з дисфункцією жирової тканини. На перебіг захворювання впливають міжіндивідуальні відмінності в генетичних, харчових, поведінкових і екологічних факторах;
- системне запалення, особливо спричинене дисфункцією жирової тканини, сприяє прогресуванню захворювання;
- інсулінорезистентність сприяє розвитку НАЖХП і прогресуванню захворювання.

Супутні захворювання, пов'язані з НАЖХП

НАЖХП тісно пов'язана з низкою метаболічних аномалій (інсулінорезистентність, дисліпідемія, центральне ожиріння та гіпертензія) і часто передре їм. Наявність декількох метаболічних порушень істотно підвищує ризик гістологічної прогресії НАСГ і смертності від усіх причин.

Практичні настанови:

- 1 статини є безпечними та рекомендовані для зниження ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів із НАЖХП у всьому спектрі захворювання, включаючи компенсований цироз печінки;
- 2 існують обмежені дані щодо безпеки та ефективності статинів у пацієнтів із декомпенованим цирозом печінки, хоча їхнє застосування з ретельним моніторингом можна розглянути в хворих із високим ризиком серцево-судинних захворювань;
- 3 гіпертригліцеридемією можна керувати шляхом зміни способу життя та прийому добавок омега-3 жирних кислот, ікосапенту етилу чи фібратів;
- 4 пацієнти із ЦД мають вищий ризик розвитку НАСГ і вираженого фіброзу, тому їх необхідно перевіряти на розвинутий фіброз;
- 5 пацієнти з НАЖХП повинні пройти скринінг на наявність ЦД 2 типу.

! Ключові моменти:

- поширеність та тяжкість хронічної хвороби нирок є вищою серед пацієнтів з НАСГ і поширеним фіброзом;
- смерть від непечінкових злоякісних новоутворень є поширеною серед пацієнтів з НАЖХП, тому скринінг раку відповідно до віку має потенціал для покращення виживання пацієнтів.

Первинна оцінка пацієнта на наявність НАЖХП

Пацієнтів з НАЖХП найчастіше виявляють випадково, тобто після виявлення стеатозу печінки під час візуалізаційного дослідження або підвищення біохімічних показників печінки. Важливо зауважити, що нормальні значення печінкових показників, що надаються більшістю лабораторій, є вищими за ті, які слід вважати нормальними щодо НАЖХП. У цьому контексті нормальним слід вважати рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) від 29 до 33 Од/л у чоловіків і від 19 до 25 Од/л у жінок.

План початкового обстеження таких пацієнтів представлено в таблиці 1. Якщо клінічний профіль є нетиповим (наприклад, НАЖХП не пов'язана з метаболічними супутніми захворюваннями чи супроводжується додатковими ознаками або симптомами, що свідчать про додаткову / альтернативну етіологію), слід виключити менш поширені причини стеатозу чи стеатогепатиту (гіпобеталіпопротеїнемія; дефіцит лізосомальної кислотної ліпази; дефіцит поживних речовин, наприклад карнітину, холіну; хвороба Вільсона; целиакія).

Таблиця 1. Початкова оцінка пацієнта з НАЖХП

Анамнез	Динаміка маси тіла; супутні захворювання; нещодавній та актуальний прийом ліків; сімейна історія цукрового діабету (ЦД) 2 типу, НАЖХП або цирозу печінки; скринінг на синдром обструктивного апное сну; вживання алкоголю, включаючи кількість, схему вживання та тривалість
Фізикальний огляд	Розподіл жиру в організмі (наприклад, андройдний проти гіноїдного, ліподистрофічний); ознаки резистентності до інсуліну (наприклад, дорзально-шийний жировий прошарок, acanthosis nigricans); ознаки прогресувального захворювання печінки (наприклад, тверда печінка, спленомегалія, виступаючі черевні вени, асцит, гінекомастія, павукоподібна ангіома, долонна еритема)
Лабораторні дослідження	Печінкова панель; загальний аналіз крові з тромбоцитами; рівень глюкози в плазмі крові та глікованого гемоглобіну; ліпідний профіль натще; креатинін і альбумін сечі або співвідношення білка до креатиніну; тест на гепатит С, якщо раніше пацієнт не проходив такого скринінгу. Розгляньте інші причини стеатозу/стеатогепатиту. Додаткове обстеження, якщо підвищені біохімічні показники печінки: автоімунна серологія, насичення трансферину залізом, церулоплазмін, генотип або фенотип альфа-1 антитрипсину

Роль вживання алкоголю

Вживання алкоголю може бути суттєвим фактором прогресування жирової хвороби печінки, тому рівень його споживання слід кількісно оцінювати в усіх пацієнтів. Споживання алкоголю можна загально класифікувати як легке (до 20 г/день – жінки, 30 г/день – чоловіки), помірне (21-39 г/день – жінки, 31-59 г/день – чоловіки) або сильне (≥ 40 г/день – жінки, ≥ 60 г/день – чоловіки). Помірне вживання алкоголю підвищує імовірність прогресування фіброзу, особливо в пацієнтів з ожирінням або ЦД 2 типу.

Практичні настанови:

6 у пацієнтів з НАЖХП алкоголь може бути додатковим фактором прогресування захворювання печінки, тому його споживання слід регулярно оцінювати;

7 пацієнти із клінічно значущим фіброзом печінки ($\geq F2$) повинні повністю утримуватися від вживання алкоголю.

! Ключові моменти:

• утримання від вживання алкоголю, особливо для тих пацієнтів, які споживають його в помірних і великих кількостях, може знизити ризик прогресування фіброзу та зляксісних новоутворень печінки й інших органів у пацієнтів з НАЖХП.

Асоційовані ендокринні розлади

На додаток до сильного зв'язку з ожирінням та іншими метаболічними факторами ризику повідомляється про вищі показники поширеності НАЖХП у хворих із гіпотиреозом, гіпогонадізмом, дефіцитом гормону росту, синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ).

Практичні настанови:

8 НАЖХП частіше зустрічається в чоловіків із дефіцитом андрогенів, але актуальні дані не підтверджують доцільності рутинного вимірювання рівня тестостерону. Якщо наявний гіпогонадізм, про що свідчать клінічні ознаки чи симптоми, його необхідно лікувати відповідно.

! Ключові моменти:

• хоча дефіцит гормону росту та пангіпопітуїтаризм можуть бути пов'язані зі стеатозом печінки, їхню незалежну роль у розвитку та прогресуванні стеатогепатиту і фіброзу ще належить встановити;

• надлишок андрогенів може погіршити резистентність до інсуліну в жінок із СПКЯ, що разом з ожирінням і ЦД 2 типу здатне сприяти розвитку НАЖХП та потенційно швидше прогресувальному захворюванню в цій популяції.

НАЖХП в осіб без надмірної маси тіла

Хоча НАЖХП зазвичай асоціюється з ожирінням, воно також може виникнути в людей без надмірної маси тіла ($IMT < 25 \text{ кг/м}^2$ або $< 23 \text{ кг/м}^2$ в азіатській популяції). Початкові гістологічні зміни зазвичай менш виражені порівняно з пацієнтами з надмірною масою тіла або ожирінням. Поширеність НАЖХП у людей з нормальною чи низькою масою тіла коливається від 4,1% у США до 19% в Азії. Порівняно зі здоровими особами контрольної групи, люди з НАЖХП без надмірної маси тіла частіше мають інсулінорезистентність, метаболічні супутні захворювання, вісцеральне ожиріння та зменшення м'язової маси. Вживання алкоголю та зміни в мікробіомі кишечника також можуть сприяти розвитку НАЖХП у людей без ожиріння.

Ймовірно, генетичні фактори відіграють значну роль у цій популяції, але загальний генетичний внесок у НАЖХП потребує подальшого вивчення. Особи з НАЖХП без надмірної маси тіла частіше латиноамериканського чи азіатського походження, що, ймовірно, частково зумовлено більшою поширеністю поліморфізму *PNPLA3* I148M. Генетичне тестування наразі не рекомендується, оскільки це не змінює підходу до лікування.

Рідкісні генетичні захворювання також можуть відігравати певну роль у формуванні НАЖХП (наприклад, ліподистрофія, дефіцит лізосомальної кислотної ліпази, гіпобеталіпопротеїнемія); їх слід ураховувати під час диференційної діагностики.

Лікування НАЖХП у пацієнтів без ожиріння може бути клінічно складним. Рекомендація щодо зниження маси тіла може виявитися недоречною для худих

пацієнтів з НАЖХП, але раціональніше дієти та фізичні вправи для цієї групи можуть бути корисними.

Які пацієнти підлягають скринінгу на наявність клінічно значного фіброзу?

Рекомендується цілеспрямований скринінг певних популяцій високого ризику для виявлення та лікування пацієнтів із безсимптомним, але клінічно значущим фіброзом (стадія ≥ 2): ЦД 2 типу, ожиріння з метаболічними ускладненнями, сімейний анамнез цирозу печінки, значне вживання алкоголю.

Ретельна оцінка сімейного анамнезу є дуже важливою, оскільки родичі першого ступеня споріднення пацієнтів із НАСГ-опосередкованим цирозом печінки мають у 12 разів вищий ризик вираженого фіброзу. Крім того, ризик НАЖХП і фіброзу може бути підвищеним навіть у генетично неспоріднених членів родини, ймовірно, через схожий спосіб життя та мікробіоту кишечника.

Практичні настанови:

9 загальний популяційний скринінг на НАЖХП не рекомендується;

10 усі пацієнти зі стеатозом печінки чи клінічно підозрюваною НАЖХП на основі наявності ожиріння та метаболічних факторів ризику повинні пройти первинну оцінку ризику за допомогою FIB-4;

11 осіб із групи високого ризику, наприклад із ЦД 2 типу, ускладненим ожирінням, цирозом печінки в сімейному анамнезі чи вживанням алкоголю в незначних кількостях, слід перевірити на виражений фіброз;

12 у пацієнтів із переддіабетом, ЦД 2 типу чи ≥ 2 метаболічними факторами ризику (або візуалізаційними ознаками стеатозу печінки) первинну оцінку ризику за допомогою FIB-4 слід повторювати кожні 1-2 роки;

13 хворі з НАСГ-асоційованим цирозом печінки мають найвищий ризик негативних печінкових наслідків і потребують регулярного скринінгу щодо гепатоцелюлярної карциноми, варикозного розширення вен стравоходу та моніторингу щодо декомпенсації;

14 пацієнтів із підозрою на виражений НАСГ або з дискордантними біомаркерами необхідно скерувати до вузькопрофільного спеціаліста для детальнішої діагностики та лікування;

15 рівні амінотрансфераз часто є нормальними в пацієнтів із прогресувальним НАСГ і не мають використовуватися окремо, щоб виключити наявність НАСГ із клінічно значущим фіброзом;

16 родичів першого ступеня споріднення пацієнтів із НАСГ-асоційованим цирозом слід проконсультувати щодо їхнього підвищеного індивідуального ризику, а також запропонувати їм скринінг на прогресувальний фіброз печінки.

! Ключові моменти:

• пацієнти з НАСГ «групи ризику» (НАСГ зі щонайменше 2 стадією фіброзу) мають підвищений ризик розвитку цирозу та ускладнень, пов'язаних із печінкою.

Роль біопсії печінки

Гістологічна оцінка НАЖХП має надати три основні відомості: підтвердження діагнозу, клас некрозапальної активності та ступінь тяжкості фіброзу. Щоб адекватно їх оцінити, біопсія за допомогою голки 16G має бути виконана на глибину щонайменше 1,5 см, але краще 2-2,5 см. Важливою є якісна підготовка, зокрема фарбування отриманого зразка.

Біопсія залишається найкращим методом отримання інформації про зміни архітекtonіки, складні

анатомічні взаємозв'язки клітинних ушкоджень, запалення та фіброзу.

Біомаркери для діагностики та оцінки НАЖХП

Хоча біопсія печінки залишається еталонним стандартом для класифікації та визначення стадії НАСГ, вона має суттєві обмеження, пов'язані з ризиками виконання процедури, вартістю та використанням ресурсів. Саме тому біопсія печінки для класифікації та визначення стадії НАСГ у клінічній практиці не виконується рутинно, її слід зарезервувати для окремих клінічних сценаріїв.

Практичні настанови:

17 незважаючи на те що під час стандартного ультразвукового дослідження можна виявити стеатоз печінки, воно не рекомендовано як інструмент для оцінки стеатозу печінки через низьку чутливість у спектрі НАЖХП;

18 для виявлення стеатозу можна використовувати еластографію печінки з визначенням CAP (параметр контрольованого затухання). Показник MRI-PDFF (вимірювана за допомогою МРТ протонна щільність жирової фракції) може додатково кількісно оцінити стеатоз;

19 якщо індекс фіброзу-4 (FIB-4) становить $\geq 1,3$, для виключення розвиненого фіброзу можна використовувати VCTE (вібраційно контрольована транзитрна еластографія), MRE (магнітно-резонансна еластографія) або ELF (тест на загальний фіброз печінки).

! Ключові моменти:

• високі показники жорсткості печінки, FIB-4 і ELF можуть передбачити підвищений ризик печінкової декомпенсації та смертності.

Лікування

Здорове харчування та регулярні фізичні вправи є основою лікування для переважної більшості хворих на НАЖХП. Навіть якщо втрата маси тіла не потрібна, вони сприяють покращенню здоров'я серцево-судинної системи на додаток до поліпшення стану печінки та перебігу супутніх метаболічних захворювань.

Практичні настанови:

20 пацієнтам з НАЖХП і надмірною масою тіла чи ожирінням слід призначати дієту, що зумовлює дефіцит калорій. Якщо це можливо, необхідно заохочувати до дієти з обмеженим вмістом вуглеводів і насичених жирів, але збагаченої клітковиною і ненасиченими жирами (наприклад, середземноморська дієта) через додаткові переваги для серцево-судинної системи;

21 пацієнтів з НАЖХП слід наполегливо заохочувати до підвищення рівня фізичної активності, наскільки це можливо. Індивідуальні рекомендації щодо фізичних вправ можуть підвищити прихильність, надати переваги незалежно від втрати маси тіла.

! Ключові моменти:

• втрата маси тіла покращує стеатоз печінки, НАСГ і фіброз печінки; ця перевага залежить від ступеня зменшення маси тіла;

• мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів із НАЖХП забезпечує оптимальне лікування супутніх захворювань і сприяє формуванню способу життя, що захищає здоров'я печінки;

• вживання щонайменше 3 чашок кави (з кофеїном або без нього) на день пов'язано з менш вираженим ураженням печінки.

Далі буде.