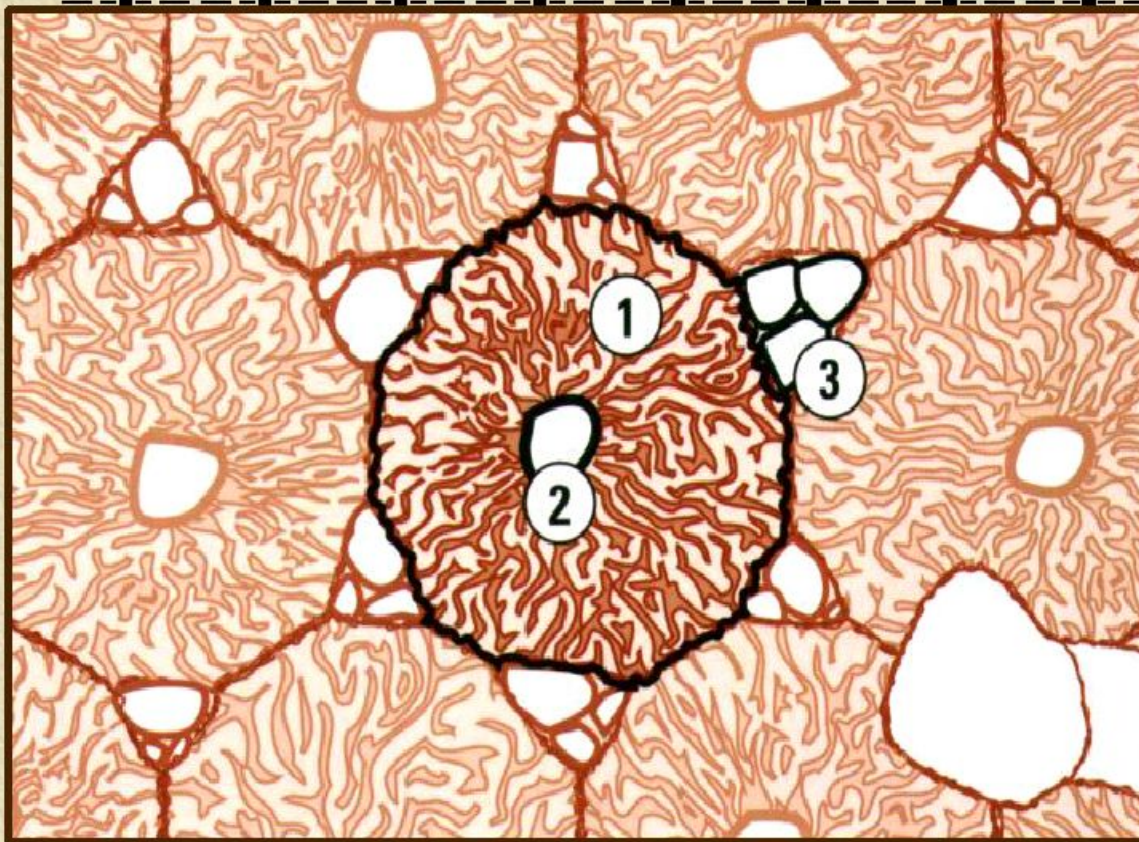


**Хронические заболевания печени.
Современные подходы к
назначению гепатопротекторов.**

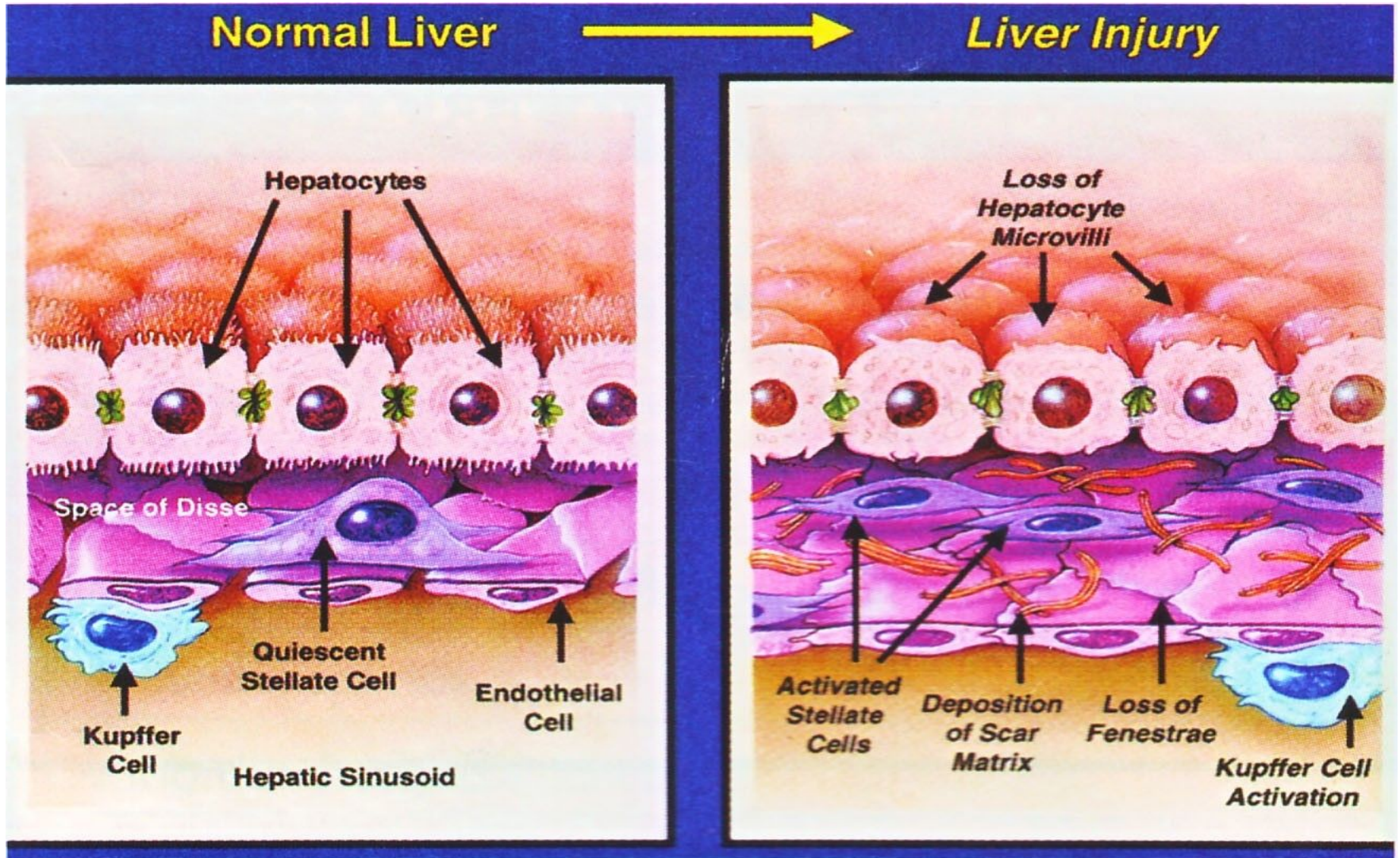
**Профессор, д.м.н. Яковенко Эмилия
Прохоровна
Российский государственный
медицинский университет
Москва**

Печеночная долька



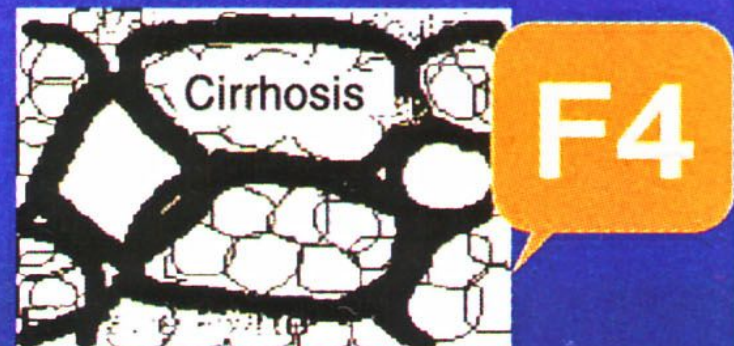
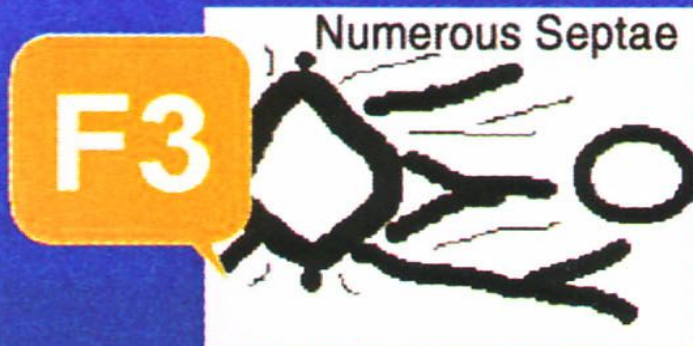
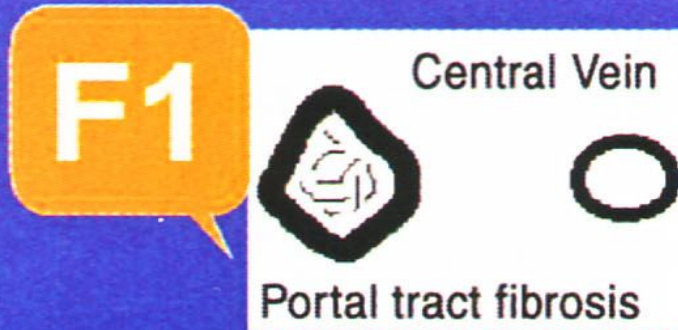
1. Печеночные пластины
2. Центральная вена
3. Портальный тракт

Строение синусоида



Стадии фиброза печени

Metavir Scoring System for Fibrosis



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХГ (СИНДРОМЫ)

- 1. АСТЕНО-ВЕГЕТАТИВНЫЙ**
- 2. ДИСПЕПСИЧЕСКИЙ**
- 3. БОЛЕВОЙ**
- 4. ГЕПАТОМЕГАЛИЯ**
- 5. СПЛЕНОМЕГАЛИЯ**
- 6. ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ**
- 7. ЖЕЛТУХА, КОЖНЫЙ ЗУД**
- 8. ПЕЧЕНОЧНЫЕ ЗНАКИ**
- 9. КОНТРАКТУРА ДЮПИИТРЕНА**
- 10. ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ**
- 11. ОТЕЧНО-АСЦИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**
- 12. ЭНДОКРИННЫЕ РАССТРОЙСТВА**
- 13. СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
(ЛИХОРАДКА, ВАСКУЛИТЫ, СИНОВИИТЫ,
ПОРАЖЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ, СЛЮННЫХ
ЖЕЛЕЗ И ПАНКРЕАС)**

Клиническая трактовка лабораторных показателей при заболеваниях печени

Лабораторные показатели	Уровень в крови	Клиническая интерпретация
Билирубин общий с преобладанием неконъюгированного (В норме 75% неконъюгированный и 25% - конъюгированный)	Повышен	1) Гемолиз эритроцитов (+повышение ретикулоцитов, ЛДГ) 2) Синдром Жильбера 3) Печеночно – клеточная дисфункция (конкурентная неконъюгированная гипербилирубинемия)
Билирубин общий, с преобладанием конъюгированного	Повышен	1) Некрозы гепатоцитов (+ повышение уровня АЛТ И АСТ) – высокая активность! 2) Холестаз (+ повышение уровня ЩФ, ГГТП)
АлАТ, АсАТ	Повышен	Некрозы гепатоцитов. Отражает степень активности процесса (низкая активность- до 3 норм, умеренная – от 3 до 5 и высокая – свыше 5 норм
АлАТ, АсАТ	N	Отсутствие некрозов или низкая активность процесса

Клиническая трактовка лабораторных показателей при заболеваниях печени

Лабораторные показатели	Уровень в крови	Клиническая интерпретация
Щелочная фосфатаза (ЩФ), γ-глутамилтранспептидаза (ГГТП)	Повышен Повышен	1) Холестаз на уровне печеночной дольки (ЩФ менее 3 норм) 2) Холестаз на уровне печеночных и внепеченочных желчных протоков (ЩФ более 3 норм + кожный зуд)
ЩФ ГГТП	Повышен N	Холестаз отсутствует
ГГТП	Повышен	Токсические поражения печени Гепатоцеллюлярный холестаз
Альбумины, протромбиновый индекс	Снижен	Гепатоцеллюлярная недостаточность (резкое уменьшение количества печеночных клеток за счет некроза или развития ЦП)
8. Гаммаглобулины	Повышен	Иммунные механизмы - до полутора норм Аутоиммунные нарушения- свыше полутора норм
9. Сывороточное железо, ферритин	Повышен	Некрозы гепатоцитов (гемохроматоз, вторичное накопление железа в печени)

Патогенетические варианты цитолитического синдрома

- **Некрозы гепатоцитов без холестаза и аутоиммунных нарушений:** Повышение уровня АлАТ, АсАТ
- **Некрозы гепатоцитов с гепатоцеллюлярным холестазом:** Повышение уровня АлАТ, АсАТ, ГГТП и до 2 норм ЩФ
- **Некрозы гепатоцитов с дуктулярным холестазом:** повышение уровня АлАТ, АсАТ, ГГТП+ ЩФ в 2 и более раз
- **Некрозы гепатоцитов аутоиммунного генеза:** Повышение уровня АлАТ, АсАТ, гаммаглобулинов в 1,5 и более раз, ЦИК, иммуноглобулинов

Клиническая трактовка лабораторных показателей при заболеваниях печени (патогенетические варианты внутрипеченочного холестаза)

Лабораторные показатели	Уровень в крови	Клиническая интерпретация
ГГТП ЩФ АлАТ, АсАТ	Повышен Повышен (менее 2 норм) Нормальный	Интралобулярный холестаз (каналикулярный)
АлАТ, АсАТ ГГТП ЩФ	Нормальный Повышен Повышен (более 3 норм)	Экстралобулярный холестаз (дуктулярный)
АлАТ, АсАТ ГГТП ЩФ	Повышен Повышен Повышен	Некрозы гепатоцитов в сочетании с интралобулярным холестазом
Билирубин ГГТП ЩФ	Повышен или нормальный Повышен Повышен	Желтушный или безжелтушный холестаз

Этиология хронических заболеваний печени

1. Вирусные (HBV, HDV, HCV, HGV)
2. Токсические, обусловленные действием:
 - алкоголя
 - лекарств
 - бытовых и промышленных ядов

Этиология хронических заболеваний печени

- **3. Метаболические заболевания печени**
- Обусловленные генными нарушениями – болезни накопления.
- Обусловленные метаболическими расстройствами, действием экзогенных и эндогенных ксенобиотиков, нарушениями питания и другими факторами – алкогольный и неалкогольный стеатоз печени и стеатогепатит.

Этиология хронических заболеваний печени (продолжение)

4. Не уточненной этиологии.

- Аутоиммунный гепатит**
- Первичный билиарный цирроз печени**
- Первичный склерозирующий холангит**
- Идиопатическая дуктопения (аутоиммунный холангит)**

5. Поражение печени при инфекционных, паразитарных, системных и сердечно – сосудистых заболеваниях

Нозологическая диагностика основных хронических заболеваний печени (ХЗП)

Хронические заболевания печени	Методы диагностики	
	Скрининговые	Уточняющие
ХЗП, ассоциированные с HBV		
Хронический вирусный гепатит (ХВГ) или цирроз печени В, ассоциированные с репликативной фазой HBV	HBsAg + АлАТ, АсАТ ↑ или N	ДНК HBV + HBeAg + (инфицирование «диким» штаммом HBV) HBeAg – (инфицирование мутантным штаммом HBV)
ХВГ или цирроз печени В, ассоциированные с нерепликативной (интегративной) фазой развития HBV	HBsAg + АлАТ, АсАТ - N	ДНК HBV -

Нозологическая диагностика основных хронических заболеваний печени (ХЗП)

Хронические заболевания печени	Методы диагностики	
	Скрининговые	Уточняющие
ХЗП, ассоциированные с HDV		
Хронический вирусный гепатит Д Цирроз печени	HBsAg+ АлАТ↑↑ , АсАТ↑↑ Анти – HDV +	РНК HDV +
ХЗП, ассоциированные с HCV		
Хронический вирусный гепатит С Цирроз печени	Анти – HCV + АлАТ, АсАТ ↑ или N	РНК HCV + Для определения тактики лечения – АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза (ЩФ) сывороточное железо, γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), γ - глобулины

Нозологическая диагностика основных хронических заболеваний печени (продолжение)

Метаболические поражения печени, включая алкогольные, лекарственные	HBsAg – Анти – HCV – ГГТП ↑	АлАТ / АсАТ, ЩФ, γ - глобулины, мочевая кислота, сывороточное железо
Внутрипеченочный холестаз	ЩФ ↑ ГГТП ↑	АлАТ, АсАТ, γ - глобулины, АМА, УЗИ
Аутоиммунный гепатит	HBsAg – Анти – HCV – γ - глобулины ↑ ↑ ↑ АлАТ, АсАТ ↑ ↑ ↑	Аутоантитела АНА ± АМА -
Болезнь Вильсона - Коновалова	HBsAg – Анти – HCV – Кольца Кайзера – Флейшера	Церулоплазмин ↓ Медь в моче ↓ Генетические исследования
Гемохроматоз	Сывороточное железо ↑, сахар крови / или N	Ферритин ↑ ↑ ↑ Генетические исследования

Примечание: АНА – антинуклеарные антитела, АМА – антимитохондриальные антитела

- незначительные, - умеренное повышение, - выраженное повышение

N - нормальные показатели

Диагностика стеатоза печени

- 1. Выявление факторов риска (ожирение, алкоголь, сахарный диабет, подагра, гиперлипидемия, нарушения питания, прием лекарств и др.)**
- 2. Гепатомегалия, выявляемая при физикальном и инструментальных исследованиях**
- 3. Биохимические пробы печени: АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТП, щелочная фосфатаза, белковые фракции, триглицериды, состав липидов**
- 4. УЗИ, КТ**
- 5. Морфологическое исследование**

Признаки портальной гипертензии

- 1. Спленомегалия (пальпация, УЗИ, КТ)**
- 2. Расширение вен пищевода, передней брюшной стенки (осмотр, ЭГДС)**
- 3. Увеличение диаметра воротной и селезеночной вен, замедление скорости кровотока и наличие портокавальных коллатералей (УЗИ)**

Патологические процессы в печени, при которых используются гепатопротекторы

- Некрозы гепатоцитов
- Жировая инфильтрация гепатоцитов
- Внутривнутрипеченочный холестаза интра – и экстрагепатобулярный
- Фиброз

ОСНОВНЫЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ, ИСПОЛЬЗУЮЩИЕСЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

- **Урсодеоксихолевая кислота (урофальк и др.)**
- **Эссенциальные фосфолипиды**
- **Силимарин**
- **Компоненты гепатоцеллюлярных метаболических циклов:**
 - **α -липоевой кислоты**
 - **метионина (адеметионин)**
- **Препараты артишока**
- **Комбинированные препараты**
- **Витамины**

Механизмы действия гепатопротекторов

- **1. Повышение обезвреживающей функции гепатоцитов в результате:**
 - увеличения запасов глутатиона, таурина, сульфатов
 - повышения активности ферментов, участвующих в окислении ксенобиотиков
- **2. Стабилизация и репарация структур клеточных мембран результате:**
 - купирования реакций избыточного перекисного окисления липидов (ПОЛ)
 - связывания продуктов ПОЛ (перекисей водорода, свободных ионов O^{++} и H^+ и др.)

Механизмы действия гепатопротекторов

- **3. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие:**

Уменьшают активность макрофагальных клеток,
участвующих в презентации антигенов

Снижают количество и активность Т-киллеров (CD8+)

- **4. Блокада фиброгенеза**

Непрямая блокада фиброгенеза

Купирование некрозов гепатоцитов

Блокада поступления антигенов из ЖКТ в результате транслокации кишечных бактерий и их токсинов (активаторы клеток Купффера)

Прямая блокада фиброгенеза

Блокада ферментов, участвующих в синтезе компонентов соединительной ткани

Стимуляция активности коллагеназ в печени

Механизмы действия гепатопротекторов

- Повышение окисления жирных кислот и ацетата (предупреждение развития стеатоза гепатоцитов)**
- Повышение синтеза и содержания гликогена в печеночных клетках**
- Восстановление транспортных систем для компонентов желчи (предупреждение и разрешение холестаза, выведение ксенобиотиков из гепатоцита в желчь)**

УРСОФАЛЬК

ЭФФЕКТЫ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ УДХК (1)

- Разрешение холестаза: Уменьшает концентрацию токсичных для холангиоцитов и печеночной клетки желчных кислот путем активации Са-зависимой альфа-протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах**
- Индуцирует холерез, богатый бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и выведению токсичных желчных кислот через кишечник**

УРСОФАЛЬК

ЭФФЕКТЫ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ УДХК (2)

Мембраностабилизирующий: Встраивание УДХК в фосфолипидный бислой мембраны гепатоцита => стабилизация мембраны

- Защита от повреждающего действия гепатотоксичных факторов (вирусы, лекарственные препараты, алкоголь и др. токсичные вещества)

Иммуномодулирующий: Уменьшение экспрессии антигенов гистосовместимости: HLA 1 на гепатоцитах и HLA 2 на холангиоцитах, уменьшение образования сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижение «атаки» иммунокомпетентными Ig клеток печени

Преднизолоноподобный

(противовоспалительный): Связывается с рецепторами преднизолона гепатоцитов и холангиоцитов

УРСОФАЛЬК

ЭФФЕКТЫ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ УДХК (3)

Гипохолестеринемический: Снижение синтеза холестерина в печени; снижение всасывания холестерина в кишечнике

Антиапоптотический Снижение уровня ионизированного Са в цитоплазме гепатоцитов; предупреждение преждевременного старения клеток

Литолитический: Снижение секреции холестерина в желчь; повышение холато-холестеринового индекса; образование жидких кристаллов с молекулами холестерина

Желчные кислоты—системные метаболитические регуляторы

Желчные кислоты выступают как сигнальные молекулы для клеток. Именно поэтому, желчные кислоты не только играют важную роль в регуляции билиарной секреции и переваривании жиров, но они оказывают эндокриноподобный эффект, в частности в регуляции метаболизма липидов и глюкозы в печени.

Метаболические эффекты желчных кислот имеют большое влияние на широко распространенные заболевания, такие как диабет, жировая болезнь печени и атеросклероз»

TGR-5

Системные эффекты желчных кислот опосредуется ядерным рецептором TGR - 5, сопряженным с G-белком, который, активируясь под влиянием желчных кислот, стимулирует продукцию *циклического АМФ* (цАМФ) и активность энзима дейодиназы 2-го типа.

В результате увеличивается расход энергии посредством повышения содержания трийодтиронина в бурой жировой ткани и скелетных мышцах. Тем самым они препятствуют развитию ожирения и тканевой резистентности к инсулину.

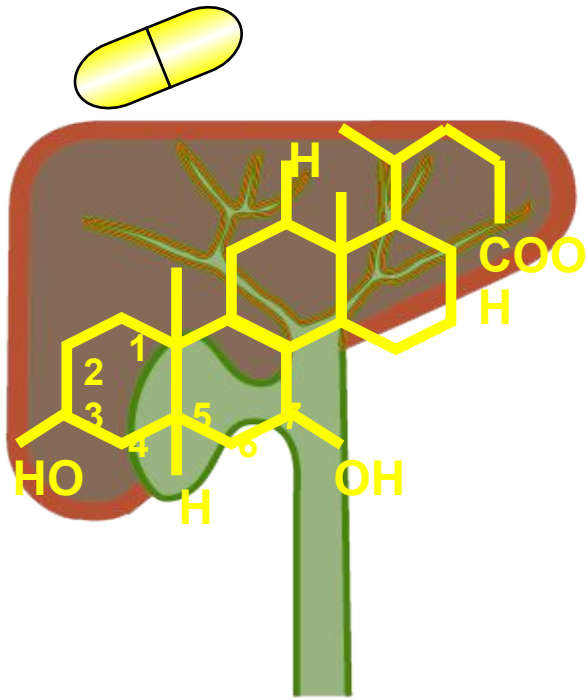
TGR-5

- Локализуются в разных органах и тканях, преимущественно в макрофагах, плаценте, желчном пузыре, печени и кишечнике
- Максимальная плотность TGR-5 рецепторов желчных кислот (GPCR) наблюдается в желчном пузыре и кишечнике.
- Через TGR-5, желчные кислоты усиливают секрецию глюкогон-подобного пептида-1 (GLP-1), гормона, который регулирует несколько метаболических параметров в том числе уровня глюкозы в крови.

Thomas et al. , 2008;
K.Schoonjans, 2009.

S.Anwerx, 2009

УДХК (Урсофальк)



- Нетоксичная желчная кислота
- Частичный лиганд к рецептору FXR и TGR-5
- Оказывает метаболический эффект

Метаболический эффект УДХК (Урсофальк)

в рандомизированном двойном-слепом
плацебоконтролируемом исследовании
(уровень доказательности 1a)

- Высокие дозы УДХК (Урсофальк) 25-30 мг/кг веса в сутки при НАСГ оказывают метаболический эффект у пациентов с НАСГ

Ratziu V. et al., 2011

**Высокие дозы УДХК оказали
положительное действие на
гликемический контроль и
чувствительность к инсулину, что
связано с предполагаемыми
метаболическими свойствами.»**

**Проф. Влад Ратзиу –
руководитель исследования
(Франция, 2011)**

**УДХК (Урсофальк)—не просто желчная
кислота, это молекула с удивительными
и еще не всеми раскрытыми свойствами**

Желчные кислоты и кардиоваскулярная патология

- Оказывают влияние на сердечный ритм (брадикардия при ПБЦ и др.)
- Желчные кислоты—вазодиллятаторы
- Кардиопротекторный эффект УДХК был исследован при реперфузии миокарда (NO является одним из производных УДХК)

(Bomzon A, Ljubuncic P. Bile acids as endogenous vasodilators. *Biochem Pharmacol* 1995;49:581–9).

(Sinisalo J, Vanhanen H, Pajunen P, Vapaatalo H, Nieminen MS. Ursodeoxycholic acid and endothelial-dependent, nitric oxide-independent vasodilatation of forearm resistance arteries in patients with coronary heart disease. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:661–5)

- УДХК при трансплантации сердца уменьшает риск возникновения отторжения

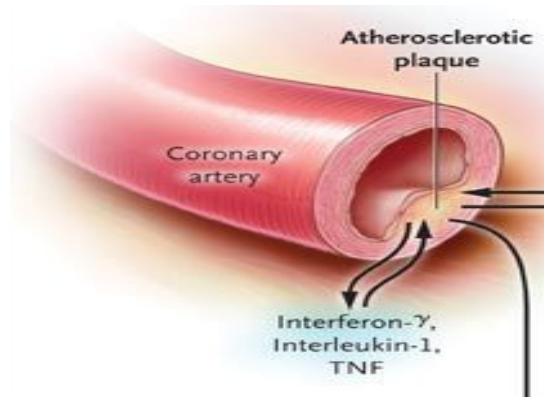
(Bährle S, Szabo G, Stiehl A, et al. Adjuvant treatment with ursodeoxycholic acid may reduce the incidence of acute cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:592– 8)

**Бактериальные
липополисахариды**

**Провоспалительные
цитокины**

**Эндотелиальная
дисфункция**

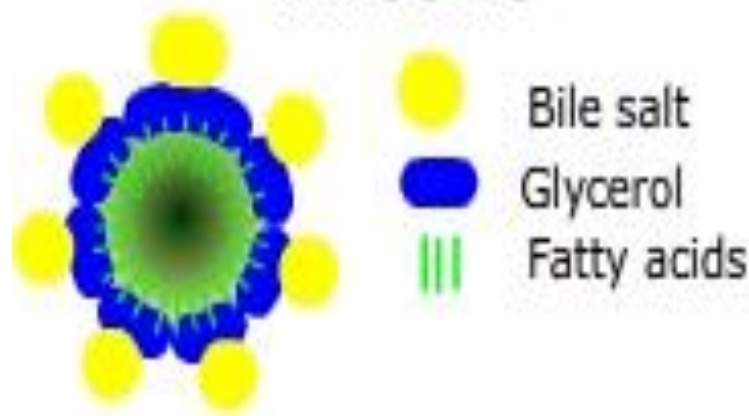
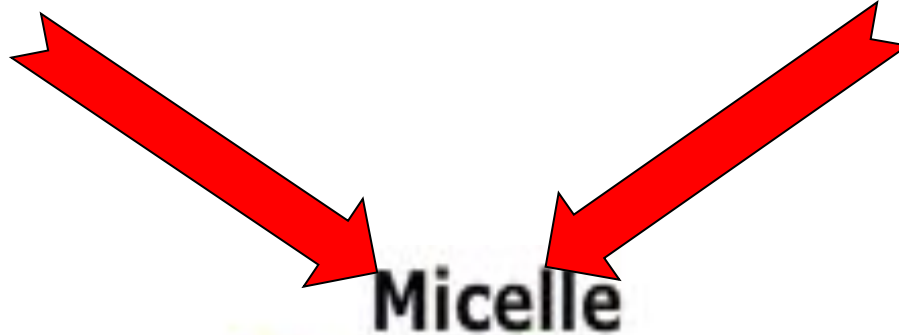
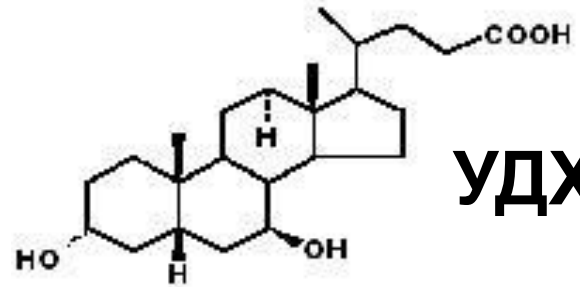
**Хроническая
сердечная
недостаточность**



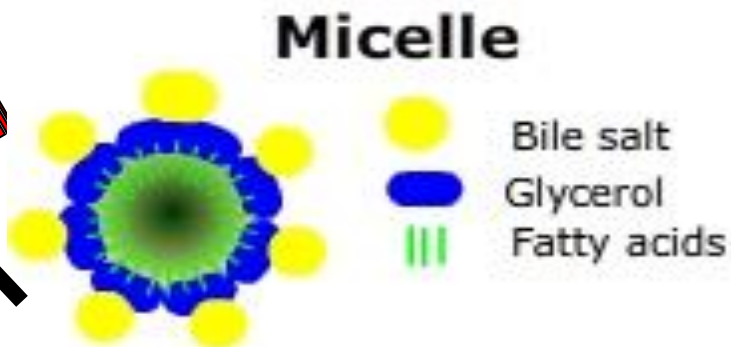
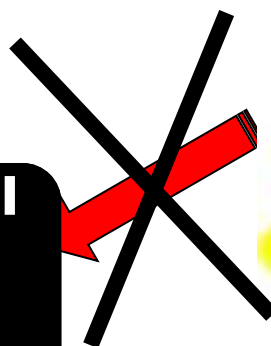
Взаимосвязь УДХК и ХСН

Бактериальные
липополисахариды

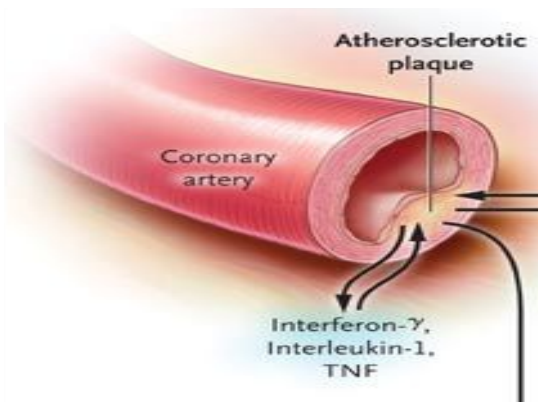
+



**Провоспалительные
цитокины**



**Эндотелиальная
дисфункция**



**Хроническая
сердечная
недостаточность**

УДХК и хроническая сердечная недостаточность

Доза в 1000 мг/день УДХК (2 таблетки урсофалька 500 мг) при ХСН на 4 недели:

- увеличивают периферический ток крови на 18% (сосуды рук) и 17% (сосуды ног).

Такой уровень улучшения сравним с диуретической терапией ХСН

ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХСЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

- **Эссенциальные фосфолипиды** – депрессия и связывание продуктов ПОЛ, восстановление целостности клеточных мембран, стимуляция фермента коллагеназы (прямой антифибротический эффект)
- **S – адеметионин (гептрал)** -повышение содержания детоксицирующих субстанций в гепатоците (глутатион, цистеин и др.), разрешение гепатоцеллюлярного холестаза, депрессия перекисного окисления липидов

ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХСЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

(продолжение)

- **Препараты α-липоевой кислоты (тиоктацид, берлитион, эспа липон)-** повышение окисления жирных кислот и ацетата, повышение синтеза гликогена в клетках (предупреждение развития стеатоза гепатоцитов),
- **Стандартизированный силимарин (легалон)** – прямой антифибротический эффект
- **Препараты артишока** – депрессия ПОЛ, желчегонный эффект

Основные факторы, определяющие выбор гепатопротектора

- Степень активности патологического процесса (при повышении АЛТ в 5 и более раз гепатопротекторы не эффективны)**
- Патогенез некрозов гепатоцитов (усиление ПОЛ, иммунные или аутоиммунные реакции)**
- Этиология заболевания печени**
- Наличие холестаза (повышение ГГТП и ЩФ)**
- Необходимость проведения длительной антифибротической терапии**

Показания к применению гепатопротекторов

**Алкогольные и неалкогольные
стеатогепатиты.**

**Лекарственные и токсические
(алкогольные) поражения печени**

Холестатические поражения печени

По особым показаниям

**Хронический вирусный гепатит С,
дополнительно к этиотропной терапии**

Формулировки диагнозов

- **Острый алкогольный гепатит, или стеатогепатит низкой или умеренной, или высокой степени активности, если имеется повышение ГГТП+ЩФ в диагноз вводим - с наличием внутрипеченочного интралобулярного (ЩФ менее 2 норм) или экстралобулярного холестаза (ЩФ более 2 норм).**
- **Неалкогольный стеатогепатит, низкой или умеренной, степени активности, ассоциированный с сахарным диабетом или метаболическим синдромом, или приемом такого то препарата с наличием внутрипеченочного холестаза**
- **Острый или хронический гепатит лекарственный гепатит, обусловленный приемом такого от препарата или препаратов, степень активности**
- **Лекарственный внутрипеченочный, интралобулярный холестаз, обусловленный приемом женских половых гормонов (повышение ГГТП+ЩФ до 2 норм)**

Алгоритм выбора гепатопротектора

Первый шаг

Наличие или отсутствие холестаза:

При наличии холестаза

**При повышении уровня ГГТП + ЩФ при нормальном или повышенном уровне АЛТ, АСТ до 2 норм –
Урсодеоксихолевая кислота (урсофальк) 15 мг /кг/сутки
(250 мг 2 – 4 раза в день) до разрешения холестаза – 3 и
более месяцев**

**При повышении уровня, АЛТ, АСТ от 3 до 5 норм и
повышенном уровне ГГТП, ЩФ: одновременное
назначение S – адеметионина (гептрал) 400 – 800 мг в/в
10 -15 дней + УДХК - урсофальк 15 мг/кг/сутки (250 мг 3
– 4 раза в день) 3 и более месяцев**

Алгоритм выбора гепатопротектора

Второй шаг

Активность процесса

Низкая или умеренная активность процесса без холестаза (повышение уровня АЛТ, АСТ до 5 норм, нормальный уровень ЩФ)

Для курсового лечения используются урсофальк 10 мг /кг /сутки (1 капсула 3 – 4 раза в день 2 – 3 месяца)

Возможно назначение других гепатопротекторов (эссенциальные фосфолипиды, эспа-липон, тиоктацид) в зависимости от этиологии заболевания.

Алгоритм выбора гепатопротектора

Этиология ХЗП

Токсические (алкогольные или лекарственные) поражения печени

При высокой активности (повышение билирубина, АЛТ, АСТ более 5 норм): глюкокортикостероиды (преднизолон 240 – 300 мг в/в 3 - 5 дней, затем 40 – 30 мг орально с постепенным снижением дозы по 5 -10 мг в неделю), продолжительность терапии до месяца + парентерально витамины (В₁₂ 1000 мкг ежедневно 7 – 10 дней с постепенным уменьшением дозы, В₁, В₆, РР) + гептрал 400 – 800 мг в/в 10 – 15 дней + УДХК (урсофальк) 3 – 4 капсулы в день (особенно важно при наличии холестаза или включении аутоиммунных реакций) 3 и более месяцев

При умеренной и низкой активности – комбинированная терапия: Урсофальк 250 мг 3 – 4 раза в день 3 мес в сочетании с в/в введением Эссенциале Н 10 мл (при отсутствии холестаза) или гептрала 400 – 800 мг (при существенном повышении ГГТП) 10 – 15 дней.

Алгоритм выбора гепатопротектора.

- Неалкогольные стеатогепатиты, ассоциированные с метаболическим синдромом (продолжительность терапии 3 месяца и более)
- Использовать следующие препараты и при недостаточной эффективности (анализы через 2 – 3 месяца от начала терапии) чередовать:
- Препарат первого выбора: Урсофальк – 250 мг (1 капсула) 3 – 4 раза в день 3 – 6 мес
- Эссенциале Н 2 капс 2 – 4 раза в день 3 мес
- Препараты α - липоевой кислоты 600 мг/сутки, не менее 2 месяцев
- Легалон 140 мг 2 раза в день 2 и более месяцев

Алгоритм выбора гепатопротектора

При хронических вирусных поражениях печени:

**Хронический вирусный гепатит С (В или Д)
низкой или умеренной степени активности**

**(при невозможности проведения
противовирусной терапии) –**

**урсодеоксихолевая кислота 10 мг/кг/сутки
(урсофальк 1 капс 3 – 4 раза в день) 6 и
более месяцев.**

**При наличии стеатоза печени при вирусном
гепатите С - эссенциальные фосфолипиды до
разрешения процесса**

Примерная схема лечения

- **Острый лекарственный (алкогольный или токсический) гепатит, обусловленный приемом (назвать лекарственный препарат) низкой или умеренной степени активности с наличием интралобулярного холестаза**
- **Неалкогольный стеатогепатит, ассоциированный с ожирением или сахарным диабетом 2 типа или с метаболическим синдромом низкой или умеренной степени активности с наличием интралобулярного холестаза**

(повышение уровня АЛТ АСТ до 5 норм, ГГТП, ЩФ до 3 норм):

Гептрал 400 – 800 мг в/в № 10 -15 + урсофальк 15 мг/кг/сутки (250 мг 3 – 4 раза в день) в течение 2-3 месяцев и более (до разрешения цитолиза и холестаза)

Примерная схема лечения стеатоза печени и стеатогепатита

- 1. Диета: 1,5 г белка на 1 кг массы тела, исключение алкоголя**
- 2. Гепатопротектор (урсофальк)**
- 3. Ферменты без желчных кислот (панкретин) 1-2 табл./капс. в день – до нормализации процессов пищеварения**
- 4. При наличии признаков кишечной диспепсии нормализация состава кишечной микрофлоры: курсы кишечных антисептиков, например, эрсефурил 200 мг 3 раза в день или альфа нормикс 200 мг 3 раза в день с одновременным приемом пребиотика Мукофалька 2 – 3 пакетика в день 10 – 14 дней, с последующим приемом пробиотиков – бифиформ, или РиоФлора баланс или др.**
- 5. Нормализация углеводного обмена**

Дозы и схемы лечения УДХК (УРСОФАЛЬКОМ)

- При внутривнутрипеченочном холестазае - 15 мг/кг/сутки, в капсулах внутрь в 2-3 приема до разрешения холестаза, при растворении желчных камней однократно перед ночным сном ежедневно в течение 8-18 месяцев**
- Острые гепатиты с холестазаом - 15 мг/кг/сутки ежедневно в 2-3 приема в течение 3-5 недель**
- Стеатогепатит, хронические вирусные гепатиты В и С - 10 мг/кг/сутки ежедневно в течение 2-6 месяцев**
- Хронические холестатические заболевания печени (ПБЦ, ПСХ и др.) - ежедневно на протяжении 2-3 лет и более. Рассматривается необходимость пожизненного применения**