

Приложение 4
к Клиническому протоколу
«Диагностика и лечение
пациентов с заболеваниями
органов пищеварения»

Диагностика и лечение заболеваний печени

1. Стеатоз печени:

1.1. согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра, принятой в 1989 году сорок третьей сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения (далее - МКБ-10) стеатоз печени классифицируется как:

К70.0 алкогольная жировая дистрофия печени [жирная печень];

К76.0 жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках;

1.2. используются следующие определения:

стеатоз печени – аккумуляция жира в печени;

стеатоз печени является компонентом неалкогольной жировой болезни печени (далее – НАЖБП) или вторичным феноменом, обусловленным действием алкоголя, метаболических, лекарственных, генетических, инфекционных факторов (вирусный гепатит С, болезнь Вильсона-Коновалова и другие);

НАЖБП – спектр характерных изменений печени преимущественно с крупнокапельным стеатозом у пациентов, не употребляющих алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени;

1.3. клиническими критериями стеатоза печени являются:

увеличенная печень;

наличие факторов риска стеатоза печени: употребление алкоголя в дозах, превышающих 1 стандартную дозу в сутки для женщин и 2 стандартных дозы в сутки для мужчин (определяется согласно таблицам 19-20 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу), ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, прием стеатогенных лекарственных средств (далее – ЛС), метаболические и генетические нарушения;

1.4. диагностика стеатоза печени проводится согласно таблице 1;

Таблица 1

Обязательная	Дополнительная ¹
Длина тела, масса тела, индекс массы тела (далее – ИМТ).	Компьютерная томография(далее – КТ) ОБП (при сомнительных или требующих уточнения результатах УЗИ ОБП).
Общий анализ крови (далее – ОАК).	Биопсия печени (при наличии очаговых
Общий анализ мочи (далее – ОАМ).	

Обязательная	Дополнительная ¹
Биохимическое исследование крови (далее – БИК): определение концентрации билирубина, определение активности аспаратаминотрансферазы (далее – АсАТ), активности аланинаминотрансферазы (далее – АлАТ), щелочной фосфатазы (далее – ЩФ), определение активности гамма-глутамилтранспептидазы (далее – ГГТП), определение концентрации триглицеридов (далее – ТГ), определение концентрации холестерина (далее – ХС), определение концентрации глюкозы. Ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) органов брюшной полости (далее – ОБП). Маркеры вирусного гепатита (далее – ВГ): HBsAg, anti-HCV.	изменений, требующих дифференциальной диагностики со злокачественными опухолями, сомнительных результатах визуализационных исследований). Альфа-фетопротеин (далее – АФП) (при наличии изменений, требующих дифференциальной диагностики с опухолью печени). Эзофагогастродуоденоскопия (далее – ЭГДС) (при синдроме диспепсии, подозрении на портальную гипертензию).

1.5. диагностическими критериями стеатоза печени являются:

наличие признаков аккумуляции жира по данным методов визуализации (УЗИ, КТ, магнитно-резонансная томография (далее – МРТ)) и (или)

наличие жира более чем в >5% гепатоцитов по данным морфологического исследования печени;

1.6. диагностическими критериями неалкогольной жировой болезни печени являются:

наличие признаков стеатоза по данным методов визуализации или морфологического исследования печени;

отсутствие причин вторичной аккумуляции жира (употребление алкоголя, прием стеатогенных ЛС, врожденные метаболические нарушения);

1.7. для оценки степени тяжести стеатоза печени используются следующие критерии (гистологические):

1 степень: отложение жира < 33 % гепатоцитов;

2 степень: отложение жира 33-66 % гепатоцитов;

3 степень: отложение жира > 66 % гепатоцитов;

1.8. стеатоз печени классифицируют следующим образом:

1.8.1. неалкогольная жировая болезнь печени:

стеатоз;

стеатогепатит;

1.8.2. вторичный стеатоз печени с указанием этиологии (если известно);

1.9. При формулировке диагноза стеатоза печени указывают*:

нозологию;

этиологию;

степень тяжести (если проводилось морфологическое исследование);

1.10. цели лечения стеатоза печени следующие:

уменьшение количества жира в печени;

нормализация статуса питания;

предупреждение развития стеатогепатита;

1.11. показанием для госпитализации пациента со стеатозом печени является необходимость выполнения биопсии печени (госпитализация пациента в гастроэнтерологическое или хирургическое отделения городской организации здравоохранения (далее – ГОЗ), областной организации здравоохранения (далее – ООЗ));

1.12. лечение пациента со стеатозом печени включает устранение или минимизацию факторов риска: отказ от употребления алкоголя, коррекцию статуса питания (нормализация массы тела), нарушений углеводного обмена, дислипидемии;

1.13. пациенты со стеатозом печени относятся к группе диспансерного наблюдения Д(II).

2. Хронический гепатит:

2.1. согласно МКБ-10 Хронический гепатит классифицируется как:

B18 хронический вирусный гепатит;

K70.1 алкогольный гепатит;

K71.3-K71.5 токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического гепатита;

K73 хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках;

2.2. используется определение: хронический гепатит – клинический и патологический синдром, который имеет множество причин и характеризуется различной степенью гепатоцеллюлярного некроза и воспаления с персистированием без улучшения более 6 месяцев;

2.3. клиническими критериями хронического гепатита являются:

усталость, общее недомогание, реже – тошнота, боли в животе, боли в суставах и мышцах;

увеличенная печень;

* Примеры:

1. Стеатоз печени алкогольной этиологии.

2. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз.

3. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатогепатит, легкая биохимическая активность.

при прогрессировании – желтуха, темная моча, кожный зуд, плохой аппетит, снижение массы тела;

2.4. диагностика хронического гепатита проводится согласно таблице 2;

Таблица 2

Обязательная	Дополнительная ¹
<p>Длина тела, масса тела, ИМТ</p> <p>Сбор алкогольного анамнеза с оценкой среднесуточной дозы алкоголя (определяется согласно таблицам 19-22 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу), анализ лекарственного, эпидемиологического, наследственного, токсического анамнеза.</p> <p>ОАК, включая определение тромбоцитов.</p> <p>БИК: билирубин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, ТГ, ХС, глюкоза, общий белок. ОАМ.</p> <p>Маркеры ВГ (HBsAg, anti-HCV).</p> <p>Электрокардиограмма (далее – ЭКГ).</p> <p>УЗИ ОБП.</p> <p>ЭГДС.</p>	<p>Протеинограмма (при неясной этиологии).</p> <p>Иммуноглобулины (далее – Ig)A, M, G (при неясной этиологии).</p> <p>Аутоантитела: ANA, AMA, SMA, anti-LKM (при подозрении на аутоиммунное поражение).</p> <p>Ферритин, насыщение трансферрина железом (далее – НТЖ) (при неясной этиологии).</p> <p>Церулоплазмин сыворотки крови (при неясной этиологии).</p> <p>Врачебная консультация врача-офтальмолога (поиск колец Кайзера-Флейшера при неясной этиологии)</p> <p>Суточная экскреция меди с мочой (при неясной этиологии, снижении церулоплазмина, наличии колец Кайзера-Флейшера).</p> <p>Альфа1-антитрипсин (при неясной этиологии).</p> <p>КТ ОБП (при очаговых изменениях в печени).</p> <p>Биопсия печени (при неясной этиологии, неясной форме поражения печени, при решении экспертных вопросов).</p> <p>Эластография печени (при необходимости оценки выраженности фиброза в печени).</p> <p>Маркеры целиакии (при кишечных симптомах и неясной этиологии поражения печени).</p> <p>anti-HBcor и другие вирусные маркеры (при неясной этиологии).</p> <p>Генотипирование вируса гепатита, определение вирусной нагрузки (при планировании и (или) контроле противовирусной терапии).</p> <p>Врачебная консультация врача-инфекциониста (при положительных тестах на вирусные маркеры).</p>

2.5. диагностическими критериями хронического гепатита являются:

2.5.1. общие критерии хронического гепатита:

персистирование повышенных значений АлАТ, АсАТ более 6 месяцев – основной критерий;

возможно повышение активности ЩФ, ГГТП (тяжелое обострение заболевания, алкогольная болезнь печени);

морфологические признаки: комбинация инфильтрации портального тракта с пограничным (перипортальным) гепатитом, внутريدольковой инфильтрацией и некрозами и, во многих случаях, фиброзом;

2.5.2. критерии вирусного гепатита:

положительные маркеры вирусов гепатита;

2.5.3. критерии алкогольного гепатита:

исключение других этиологических факторов и

употребление алкоголя в дозах, превышающих режим низкого риска (10 г этанола в сутки для женщин и 20 г – для мужчин) в сочетании с признаками алкогольного поражения печени:

повышение MCV;

повышение активности ГГТП;

отношение АсАТ/АлАТ > 2;

индекс ANI > 0 (определяется согласно таблице 25 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу);

или употребление алкоголя в дозах, создающих опасность для здоровья (более 2 стандартных доз алкоголя в день для женщин и 4 доз – для мужчин) в сочетании с признаками хронического гепатита;

2.5.4. критерии токсического гепатита:

контакт с токсическим веществом, прием лекарств, имеющих в качестве побочных эффектов токсический гепатит, повышение АсАТ или АлАТ, холестаз;

временная связь между воздействием токсического агента (лекарственного средства) и появлением признаков гепатита (при лекарственном поражении – развитие явлений гепатита в течение 5-90 дней на фоне приема лекарственного средства или в течение 15 дней после его отмены); положительная динамика лабораторных показателей после отмены лекарственного средства;

исключение других этиологических факторов;

2.5.5. критерии аутоиммунного гепатита (дополнительно используются критерии согласно таблице 27 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу):

женский пол;

повышение АсАТ, АлАТ при невысоком уровне ЩФ;

повышение гамма-глобулинов, IgG;

наличие аутоантител: ANA, SMA, anti-LKM1, anti-SLA/LP;

отсутствие AMA;

отсутствие маркеров ВГ;

неотягощенный алкогольный и лекарственный анамнез;

гистологические критерии: хроническое воспаление, представленное в основном лимфоцитами с большой долей плазматических клеток в портальных трактах; при активном заболевании – пограничный и дольковый гепатит; в ремиссии - отсутствие либо незначительные воспалительные изменения в портальных трактах;

наличие других аутоиммунных заболеваний у пациента или его родственников;

ответ на терапию кортикостероидами;

2.5.6. критерии неалкогольного стеатогепатита:

признаки стеатоза печени в сочетании с повышенным уровнем трансаминаз;

употребление алкоголя в дозах, не превышающих 10 г/сут этанола для женщин и 20 г/сут – для мужчин;

наличие факторов риска неалкогольной жировой болезни печени (избыточная масса тела или ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет 2 типа);

2.6. степень тяжести хронического гепатита оценивается следующим образом:

2.6.1. биохимические критерии тяжести (активности) гепатита:

легкий гепатит (легкая активность): уровень АлАТ до 3-х норм;

умеренный гепатит (умеренная активность): уровень АлАТ 3-10 норм;

тяжелый гепатит (высокая активность): уровень АлАТ > 10 норм;

2.6.2. клинические критерии тяжелого алкогольного гепатита (согласно таблице 24 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу):

коэффициент Меддрей более 32;

оценка по шкале алкогольного гепатита GLASGOW 9 баллов и более.

2.6.3. гистологические критерии:

2.6.3.1. активности хронического гепатита по METAVIR–определяются согласно таблице 3;

Таблица 3

Ступенчатые некрозы (PN*)	Внутридольковые некрозы (LN**)	Балл гистологической активности (A***)
PN=0	LN=0	A=0

Ступенчатые некрозы (PN*)	Внутридольковые некрозы (LN**)	Балл гистологической активности (A***)
	LN=1	A=1
	LN=2	A=2
PN=1	LN=0,1	A=1
	LN=2	A=2
PN=2	LN=0,1	A=2
	LN=2	A=3
PN=3	LN=0,1,2	A=3

Примечание:

*PN= 0 – отсутствуют; 1 – очаговое повреждение пограничной пластинки в некоторых портальных трактах; 2 – диффузное повреждение пограничной пластинки в некоторых портальных трактах или очаговое повреждение пограничной пластинки во всех портальных трактах; 3 – диффузное повреждение пограничной пластинки во всех портальных трактах.

**LN= 0 – менее, чем один фокус воспаления и (или) некроза на одну дольку; 1 – не менее одного фокуса воспаления и/или некроза на одну дольку; 2 – несколько очагов воспаления и/или некроза на одну дольку или мостовидные некрозы.

***A= 0 – слабая активность; 1 – умеренная активность; 3 – выраженная активность.

2.6.3.2. стадий хронического гепатита по METAVIR – определяются согласно таблице 4;

Таблица 4

Стадия	Описание
0	Отсутствие фиброза
1	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов с образованием единичных септ
3	Многочисленные септы без цирроза
4	Цирроз

2.6.3.3. активности аутоиммунного гепатита – определяется согласно таблице 5;

Таблица 5

Степень	Воспаление			Некроз	
	портальное	перипортальное	дольковое	пограничный	дольковый
0	0-2+	0	0-1+	0	0
1	1-3+	1+	1-2+	≤1+	≤1+

Степень	Воспаление			Некроз	
	портальное	перипортальное	дольковое	пограничный	дольковый
2	2-4+	1-2+	1-2+	≤2+	≤2+
3	2-4+	2-3+	2-3+	≤3+	≤3+
4	2-4+	2-4+	3-4+	≤4+	≤4+

2.6.3.4. Степени тяжести неалкогольного стеатогепатита по Brunt – определяются согласно таблице 6;

Таблица 6

Дольковое воспаление (0-3)	Портальное воспаление (0-3)	Стеатоз (1-3)
0 – Нет	0 – Нет	1 – ≤33%
1 – <2 фокусов/ поле зрения (×20)	1 – Слабое	2 – 33-66%
2 – 2-4 фокуса/ поле зрения (×20)	2 – Умеренное	3 – ≥66%
3 – >4 фокусов/ поле зрения (×20)	3 – Выраженное	

2.6.3.5. стадий неалкогольного стеатогепатита по Brunt – определяются согласно таблице 7;

Таблица 7

Стадия	Перисинусоидальный фиброз в зоне 3	Перипортальный фиброз	Септальный фиброз	Цирроз
1	Фокальный или распространенный	–	–	–
2	Фокальный или распространенный	Фокальный или распространенный	–	–
3	+/-	+/-	+	–
4	+/-	+/-	Распространенный	+

2.7. используется следующая этиологическая классификация хронического гепатита:

- хронический вирусный гепатит (В, С, D);
- хронический вирусный гепатит (не характеризующийся иным образом);
- хронический аутоиммунный гепатит;
- хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или как аутоиммунный;
- хронический лекарственный гепатит;

первичный билиарный цирроз;
 первичный склерозирующий холангит;
 болезнь Вильсона-Коновалова;
 болезнь печени, вызванная недостаточностью $\alpha 1$ –антитрипсина;
 2.8. при постановке диагноза хронического гепатита учитывают*:

нозологию;
 этиологию;

степень активности (по данным морфологического исследования, при их отсутствии – по данным биохимического исследования);

стадию (по данным морфологического исследования или эластометрии);

2.9. цели лечения хронического гепатита следующие:

снижение активности воспалительного процесса в печени;
 замедление прогрессирования фиброза;
 предотвращение развития цирроза печени;

2.10. показания для госпитализации пациента с хроническим гепатитом включают:

гепатит с высокой активностью (госпитализация пациента в гастроэнтерологическое отделение ГОЗ, ООЗ);

отрицательная динамика биохимических показателей функции печени с ухудшением общего состояния пациента (госпитализация пациента в гастроэнтерологическое отделение ГОЗ, ООЗ);

необходимость выполнения биопсии печени (госпитализация пациента в гастроэнтерологическое или хирургическое отделения городской организации здравоохранения (далее – ГОЗ), областной организации здравоохранения (далее – ООЗ));

2.11. лечение хронического гепатита включает:

2.11.1. общие мероприятия: ограничение физической активности при высокой активности гепатита и наличии субъективной симптоматики; исключение алкоголя; в зависимости от тяжести гепатита и нарушения статуса питания используют обычное полноценное питание либо назначают дополнительно энтеральное питание (при признаках недостаточности питания);

2.11.2. неспецифическую терапию: силимарин 210 - 420 мг/сут длительно или препараты разветвленных аминокислот – до 0,25 г/кг/сут

* Примеры:

1. Хронический вирусный гепатит С (генотип 1a), гистологическая активность 3 ст., фиброз 2 ст.
2. Аутоиммунный гепатит (ANA-позитивный), высокая биохимическая активность.

длительно, или урсодеоксихолевая кислота 10-12 мг/кг/сут длительно, или адеметионин 800-1600 мг/сут длительно;

2.11.3. терапия в зависимости от этиологии гепатита:

2.11.3.1. аутоиммунный гепатит:

лечение активной фазы:

комбинированная терапия – пероральный преднизолон/азатиоприн:

1-я неделя: преднизолон 60 мг/сут;

2-я неделя: преднизолон 50 мг/сут;

3-я неделя: преднизолон 40 мг/сут и азатиоприн 50 мг/сут;

4-я неделя: преднизолон 30 мг/сут и азатиоприн 50 мг/сут;

5-я неделя: преднизолон 25 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут;

6-я неделя: преднизолон 20 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут;

7-я – 8-я неделя: преднизолон 15 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут;

8-я – 9-я неделя: преднизолон 12,5 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут;

10-я неделя: преднизолон 10 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут;

или монотерапия пероральным преднизолоном (при непереносимости, противопоказаниях для назначения азатиоприна):

1-я неделя: преднизолон 60 мг/сут;

2-я неделя: преднизолон 40 мг/сут;

3-я неделя: преднизолон 30 мг/сут;

4-я неделя: преднизолон 30 мг/сут;

5-я неделя: преднизолон 20 мг/сут;

6-я неделя: преднизолон 20 мг/сут;

поддерживающая терапия в фазу ремиссии (длительность - 2-4 года; минимизация применения преднизолона достигается за счет его комбинации с азатиоприном):

преднизолон внутрь 20 мг/сут или менее (используется минимальная эффективная доза);

преднизолон 10 мг/сут или менее и азатиоприн 50-100 мг/сут (оптимальное соотношение доз подбирается с учетом лабораторных показателей и переносимости терапии пациентом, используется минимальная эффективная доза);

2.11.3.2. алкогольный гепатит:

полная абстиненция;

нутритивная поддержка – коррекция белково-энергетической недостаточности, дефицита витаминов и микроэлементов, при высоком нутритивном риске – смеси для энтерального питания;

при тяжелом алкогольном гепатите (индекс Меддрей > 32, согласно таблице 24 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу): преднизолон 40 мг/сут внутрь (при отсутствии противопоказаний) 28 дней с последующей постепенной отменой в течение 2 недель; при отсутствии снижения билирубина через 7 дней лечения преднизолоном (или значение

Lille model > 0,45, согласно таблице 24 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу) продолжение приема преднизолона нецелесообразно;

2.11.3.3. неалкогольный стеатогепатит:

нормализация массы тела;

коррекция дислипидемии;

коррекция нарушений углеводного обмена;

2.11.3.4. вирусный гепатит:

противовирусная терапия по показаниям;

2.12. пациенты с хроническим гепатитом (кроме вирусного, аутоиммунного) относятся к группе диспансерного наблюдения Д(III) и подлежат наблюдению врачом-терапевтом постоянно;

2.13. пациенты с хроническим аутоиммунным гепатитом относятся к группе диспансерного наблюдения Д(III) и подлежат наблюдению врачом-гастроэнтерологом постоянно;

2.14. обследование пациента при диспансерном наблюдении включает:

1 раз в год: медицинский осмотр, оценка статуса питания, ОАК, исследование крови биохимическое (билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, общий белок, глюкоза), УЗИ ОБП;

1 раз в 3 года или по клиническим показаниям: врачебная консультация врача-гастроэнтеролога (для пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением врача-терапевта или врача общей практики);

2.15. критерием эффективности лечения и диспансерного наблюдения при хроническом гепатите является стабилизация или снижение активности воспаления в печени.

3. Цирроз печени:

3.1. согласно МКБ-10 цирроз печени классифицируется как:

K70.3 алкогольный цирроз печени;

K71.7 токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени;

K74 фиброз и цирроз печени;

K74.3 первичный билиарный цирроз;

K74.4 вторичный билиарный цирроз;

K74.5. билиарный цирроз неуточненный;

K74.6 другой и неуточненный цирроз печени;

3.2. используется следующее определение цирроза печени: цирроз печени – диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и перестройкой нормальной архитектоники печени, приводящей к образованию структурно аномальных узлов, сопровождающийся

нарушением сосудистой системы печени с формированием артериовенозных и портоенозных анастомозов;

3.3. клиническими критериями цирроза печени являются признаки, указанные в таблице 8;

Таблица 8

При компенсированном циррозе:	При декомпенсированном циррозе:
отсутствие клинических проявлений или слабо выраженные и (или) неспецифические проявления; увеличение и уплотнение печени; слабость; абдоминальный дискомфорт; умеренная спленомегалия; телеангиэктазии, сосудистые звездочки в области верхнего плечевого пояса или лица; эритема ладоней; красный язык; гинекомастия; дис/амеорея; расширение венозного рисунка на коже живота; нарушение оволосения на груди.	желтуха; асцит; психо-неврологические симптомы; кровотечение из верхних отделов ЖКТ; кровоточивость; боли в животе; лихорадка; нарушение статуса питания.

3.4. диагностика при циррозе печени проводится согласно таблице 9;

Таблица 9

Обязательная	Дополнительная ¹
Оценка статуса питания проводится согласно таблицам 1-4 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу. Сбор алкогольного анамнеза с оценкой среднесуточной дозы алкоголя согласно таблицам 19-22 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу. Оценка нервно-психического статуса, при отсутствии явных нарушений – психометрическое тестирование (тест связывания чисел согласно таблице 23 приложения 6 к настоящему	Аутоантитела: ANA, AMA, SMA, anti-LKM (при подозрении на аутоиммунную этиологию). Церулоплазмин сыворотки крови (при неясной этиологии). Ферритин, НТЖ (при неясной этиологии). Осмотр врача-офтальмолога (поиск колец Кайзера-Флейшера) (при неясной этиологии). Суточная экскреция меди с мочой (при неясной этиологии, снижении церулоплазмينا, наличии колец Кайзера-Флейшера). Альфа1-антитрипсин (при неясной этиологии). КТ ОБП (при наличии изменений, требующих дифференциальной диагностики с опухолью печени). Эластография (при отсутствии признаков

Обязательная	Дополнительная ¹
<p>Клиническому протоколу). ОАК, включая тромбоциты, ретикулоциты. ОАМ. БИК: общий белок, билирубин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, ХС, альбумин, глюкоза. Определение протромбинового индекса(далее – ПТИ) или международного нормализованного отношения(далее – МНО). Маркеры ВГ: HBsAg, anti-HCV. ЭКГ. УЗИ ОБП. ЭГДС.</p>	<p>декомпенсации и сомнения в наличии цирроза печени). Биопсия печени (при неясной этиологии, дифференциальной диагностике очаговых изменений, решении экспертных вопросов). АФП (при наличии изменений, требующих дифференциальной диагностики с опухолью печени). Диагностический парацентез (при впервые выявленном асците 2-3 степени, лихорадке, абдоминальной боли) с анализом асцитической жидкости: обязательные тесты - количество клеток в 1 мл с их дифференциацией, альбумин, бактериологический посев; дополнительные тесты - цитологическое исследование, культуры микобактерий туберкулеза, глюкоза, амилаза. Электролиты крови (при диуретической терапии). Ионы натрия и калия в случайной порции мочи (при неадекватной потере массы тела на фоне лечения диуретиками). Ионы натрия в суточной моче (при рефрактерном асците, подозрении на несоблюдение гипонатриевой диеты)</p>

3.5. диагностическими критериями цирроза печени являются:

клинические признаки хронических диффузных заболеваний печени(далее – ХДЗП) (увеличение и уплотнение печени), отклонения лабораторных тестов (снижение альбумина, снижение ПТИ или увеличение МНО, повышение билирубина, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП) в сочетании с признаками портальной гипертензии(далее – ПГ) (увеличение диаметра портальной, селезеночной или мезентериальных вен, варикозные вены пищевода и (или) желудка, эктопические варикозные вены, увеличение селезенки, асцит) и (или)

морфологические признаки (диффузный фиброз с формированием ложных долек);

3.6. оценка проявлений портальной гипертензии и осложнений осуществляется с использованием следующих классификаций, определений и критериев:

3.6.1. варикозное расширение вен пищевода и желудка;

3.6.1.1. классификация варикозных вен пищевода:

1 степень: небольшие, неизвитые варикозно расширенные вены пищевода (далее - ВРВП), которые сглаживаются инсuffляцией воздуха;

диаметр вен не превышает 5 мм, вены вытянутые, располагаются только в нижней трети пищевода;

2 степень: извитые ВРВП, занимающие менее 50% просвета дистального отдела пищевода; диаметр вен от 5 до 10 мм, вены распространяются на среднюю треть пищевода;

3 степень: большие и извитые ВРВП, которые занимают более 50% просвета дистального отдела пищевода; диаметр вен более 10 мм, напряжённые, с тонкой стенкой, расположены вплотную друг к другу, на поверхности вен «красные знаки» (red color signs);

3.6.1.2. классификация варикозных вен желудка:

гастроэзофагеальные вены (GOV):

GOV1 – продолжение эзофагеальных вен вдоль малой кривизны;

GOV2 – продолжение эзофагеальных вен на дно желудка;

изолированные желудочные вены (IGV):

IGV1 – вены дна желудка;

IGV2 – изолированные вены других отделов желудка;

3.6.1.3. оценка риска развития варикозного кровотечения:

низкий риск: варикозные вены малого размера (≤ 5 мм) без «красных знаков»;

высокий риск: варикозные вены большого размера (> 5 мм), «красные знаки»;

3.6.2. портальная гипертензивная гастропатия:

градация портальной гипертензивной гастропатии (Baveno II):

умеренная: мозаичный рисунок легкой степени (без красных ареол);

тяжелая: мозаичный рисунок покрывается «красными знаками» или присутствуют какие-либо другие «красные знаки»;

3.6.3. асцит:

3.6.3.1. градация асцита:

1 степень: асцит выявляется при визуализирующих исследованиях;

2 степень: асцит определяется при физикальном исследовании;

3 степень: напряженный асцит;

3.6.3.2. критерии рефрактерного асцита:

не контролируется ограничением натрия и максимальными дозами диуретиков;

быстро рецидивирует после парацентеза;

3.6.3.3. подтипы рефрактерного асцита (определяются согласно таблице 26 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу):

диуретик-резистентный асцит;

диуретик-неподатливый асцит;

3.6.4. гепаторенальный синдром;

3.6.4.1. критерии гепаторенального синдрома (далее - ГРС) I типа (рассматривается как специфический вариант острого повреждения почек):

диагноз цирроза печени с асцитом;

диагноз острого повреждения почек (острое значимое уменьшение скорости клубочковой фильтрации, проявляющееся повышением сывороточного креатинина на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов или на $\geq 50\%$ от начального уровня в течение последних 7 дней);

отсутствие ответа со стороны сывороточного креатинина после 2 дней отмены диуретиков и проведения плазмозамещающей терапии альбумином в дозе 1 г/кг массы тела;

отсутствие шока;

отсутствие текущего или недавнего использования нефротоксичных лекарственных средств (НПВС, аминогликозиды, йодсодержащие контрастные средства);

отсутствие макроскопических признаков структурного повреждения почек, а именно: отсутствие протеинурии (>500 мг/сут), микрогематурии (>50 эритроцитов в поле зрения), патологических изменений почек при УЗИ;

3.6.4.2. критерии ГРС II типа (рассматривается как специфический вариант хронической болезни почек):

умеренное нарушение функции почек со стабильным или медленным прогрессированием, часто с наличием рефрактерного асцита;

3.6.5. спонтанный бактериальный перитонит (далее - СБП);

3.6.5.1. используется определение СБП: СБП - инфицированный асцит в отсутствие интраабдоминального или хирургически леченого источника инфекции (вторичный бактериальный перитонит);

3.6.5.2. критерии СБП:

положительные культуры (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pneumococcus*) асцитической жидкости (могут быть положительными до нейтрофильного ответа);

повышение абсолютного содержания нейтрофилов в асцитической жидкости ($>250/\text{мм}^3$);

отсутствие очевидного интраабдоминального или хирургически леченого источника инфекции;

3.6.5.3. виды СБП:

классический СБП (в асцитической жидкости положительные культуры + нейтрофильные лейкоциты >250 клеток в 1 мм^3);

культуро-негативный нейтрофильный асцит (в асцитической жидкости негативные культуры и нейтрофильные лейкоциты >250 клеток в 1 мм^3);

мономикробный безнейтрофильный бактериальный асцит (положительные культуры и нейтрофильные лейкоциты <250 клеток в 1 мм^3);

3.6.6. синдром гипонатриемии:

3.6.6.1. используется определение синдрома гипонатриемии: уровень натрия в сыворотке крови <130 ммоль/л с наличием клинических проявлений или без них;

3.6.6.2. градация синдрома гипонатриемии:

малоопасная гипонатриемия: натрий в сыворотке крови ≥ 125 ммоль/л, бессимптомная или без тяжелых симптомов;

гипонатриемия с клиническими проявлениями: натрий в сыворотке крови <125 ммоль/л, но >115 ммоль/л, обычно без тяжелых симптомов;

тяжелая гипонатриемия: натрий сыворотки крови <115 ммоль/л;

3.6.7. печеночная энцефалопатия (далее - ПЭ):

3.6.7.1. используется определение ПЭ: дисфункция головного мозга, причиной которой является печеночная недостаточность и (или) порто-системное шунтирование и которая представлена широким спектром неврологических и психических нарушений от субклинических проявлений до комы;

3.6.7.2. классификация ПЭ:

по причине развития:

тип А – ПЭ, развившаяся вследствие острого повреждения печени (на фоне фульминантной печеночной недостаточности, в происхождении главная роль отводится повышению внутричерепного давления и нарастающему отеку мозга, экзогенная форма);

тип В – ПЭ, развившаяся вследствие порто-системного шунтирования крови в отсутствие заболевания печени («шунтовая» энцефалопатия);

тип С – ПЭ, развившаяся вследствие цирроза печени (эндогенная форма);

по степени тяжести - в соответствии с критериями WestHaven, представленными в таблице 10 (степень нарушения сознания дополнительно оценивается по шкале Glasgo согласно таблице 32 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу);

Таблица 10

Степень	Описание	Предлагаемые оперативные критерии
1	2	3
Без нарушений.	Отсутствует ПЭ, отсутствует анамнез ПЭ.	Результаты тестов нормальные
Мини-мальная	Отклонение результатов тестирования	Отклонения результатов тестирования.

Степень	Описание	Предлагаемые оперативные критерии
(далее МПЭ):	- нейрофизиологические изменения без клинических проявлений.	
I	Эйфория или беспокойство тревожность. Снижение продолжительности концентрации внимания. Нарушение счета: сложения и вычитания. Нарушение ритма сна.	Несмотря на сохранение ориентации во времени и пространстве у пациента есть некоторые познавательные (поведенческие) отклонения относительно его личности, выявляемые при клиническом осмотре или со слов родственников либо медицинского персонала.
II	Летаргия или апатия. Дезориентация во времени. Очевидное изменение индивидуальности. Ненадлежащее поведение. Диспраксия. Астериксис.	Дезориентирован во времени (минимум 3 неправильных ответа: число, день недели, месяц, сезон или год) ± другие упомянутые признаки.
III	Сонливость или полуступор. Отвечает на стимулы. Грубая дезориентация. Причудливое поведение.	Дезориентация также и в пространстве (минимум 3 неправильных ответа: страна, государство, город, область или место) ± другие ментальные признаки.
IV	Кома.	Нет ответа даже на болевые стимулы.

по выраженности клинических проявлений:

скрытая – минимальная, степень I;

явная – степени II, III, IV;

по времени возникновения:

эпизодическая ПЭ;

рецидивирующая ПЭ - эпизоды ПЭ происходят с временным интервалом 6 месяцев или меньше;

персистирующая ПЭ – поведенческие изменения присутствуют постоянно, периодически проявления ПЭ усугубляются;

по наличию провоцирующих факторов:

спонтанная - без провоцирующих факторов;

с наличием провоцирующих факторов;

3.6.7.3. критерии ПЭ:

расстройства психики (сознания, интеллекта, личности);

нервно-мышечные симптомы (в том числе, астериксис);

отклонения психометрических тестов;
 изменения ЭЭГ;
 повышенный уровень аммиака в крови;

3.7. оценка тяжести цирроза печени проводится согласно шкале тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью, представленной в таблице 11;

Таблица 11

Признаки	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит:	нет;	умеренный, под- дающийся тера- пии;	выраженный, трудномоби- лизующийся.
Энцефалопатия:	нет;	I и II степени;	III и IV степени;
Сывороточный альбумин (г/л):	более 35;	28-35;	менее 28.
Сывороточный билирубин (мкмоль/л): при ПБЦ (мкмоль/л):	менее 34; 17-67;	34-51; 68-169;	более 51; более 170.
ПТИ или МНО:	более 70 менее 1,7	40-70 1,7-2,2	менее 40 более 2,2.
Оценка:	класс А класс В класс С	5-6 баллов 7-9 баллов 10-15 баллов.	

3.8. цирроз печени классифицируется:

3.8.1. по морфологическим признакам:

микронодулярный;

макронодулярный;

смешанный микронодулярный (макронодулярный);

постнекротический после подострых массивных некрозов;

3.8.2. по компенсации:

компенсированный;

декомпенсированный (класс В или С по Чайлд-Пью либо наличие одного или более осложнений: асцит, кровотечение из ВРВП, ПЭ, гепаторенальный синдром(далее – ГРС), печеночный гидроторакс, СПБ);

3.8.3. по активности:

активный (имеются биохимические (АсАТ, АлАТ) или гистологические признаки активности));

неактивный;

3.9. При постановке диагноза цирроза печени учитывают*:

этиологию заболевания;

класс тяжести заболевания по Чайлд-Пью;

активность (по данным морфологического исследования и (или) активности трансаминаз);

проявления портальной гипертензии;

проявления декомпенсации (осложнения);

статус питания;

3.10. целью лечения цирроза печени является:

сохранение функциональной ткани печени (уменьшение активности процесса, торможение прогрессирования фиброза);

сохранение компенсации и предупреждение осложнений;

купирование декомпенсации;

3.11. показаниями для госпитализации пациента с циррозом печени являются:

впервые установленный диагноз цирроза печени с классом тяжести А (кроме очевидной алкогольной этиологии), В или С – уточнение диагноза и лечение (госпитализация пациента в терапевтическое, гастроэнтерологическое отделения РОЗ, ГОЗ, ООЗ);

развитие декомпенсации (осложнений) при ранее установленном диагнозе – уточнение диагноза и лечение (госпитализация пациентов в терапевтические, гастроэнтерологические отделения, отделения интенсивной терапии и реанимации РОЗ, ГОЗ, соответствующие отделения ООЗ (кроме алкогольной этиологии);

кровотечение из ВРВП – уточнение диагноза и лечение (экстренная госпитализация пациента в хирургические отделения РОЗ, ГОЗ, ООЗ или в специализированные отделения при их наличии);

3.12. основанием для направления пациента на консультацию в республиканский научно-практический центр (далее – РНПЦ) трансплантации органов и тканей являются показания, указанные в таблице 30 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу;

3.13. лечение при циррозе печени включает:

*Примеры:

1. Цирроз печени, алкогольной этиологии, класс С, неактивный (по лабораторным данным). Портальная гипертензия (ВРВП 3 ст., спленоренальные анастомозы, спленомегалия). Декомпенсация: асцит III ст., ПЭ 2 ст., ПГГ тяжелая, кровотечение из ВРВП в анамнезе (22.02.2013). Недостаточность питания тяжелой степ.

2. Цирроз печени, вирусной С этиологии (anti-HCV+), класс А, активный (по лабораторным данным). Портальная гипертензия (дилатация воротной и селезеночной вен, спленомегалия). Избыточная масса тела (ИМТ 28 кг/м²).

3.13.1. общие мероприятия: отказ от алкоголя, курения; минимизация использования ЛС, имеющих в качестве побочных эффектов токсическое воздействие на печень; ограничение физической активности - при декомпенсации, отрицательной динамике лабораторных показателей, ухудшении общего состояния;

3.13.2. нутритивную поддержку:

полноценное питание с суточным калоражем 35-40 ккал/кг/сут, потреблением белка 1,2-1,5 г/кг/сут, дополнительно:

при асците – ограничение натрия до 2 г/сут (соли до 5 г/сут);

при острой (тяжелой) ПЭ в первые 24-48 часов пищевой белок ограничивается до 20 г, могут вводиться смеси для энтерального питания на основе разветвленных аминокислот; после выхода из острой фазы введение белка постепенно повышается на 10 г/сутки каждые 3-5 дней до 1,2-1,5 г/кг или до появления признаков нарушения толерантности к белку; если по истечении острой фазы пациент не способен есть, проводят энтеральное питание;

при легкой ПЭ - пищевой белок 1 г/кг массы тела, предпочтение растительному белку, смеси для энтерального питания на основе разветвленных аминокислот, возможна модификация режима питания - еда на ночь;

при минимальной ПЭ - пищевой белок 1,2-1,5 г/кг, предпочтение растительному белку, смеси для энтерального питания общего назначения или на основе разветвленных аминокислот; возможна модификация режима питания - еда на ночь;

при гипонатриемии (менее 125 ммоль/л) – ограничение жидкости;

при операциях, инфекционных осложнениях, кровотечениях, мальнутриции - повышение энергетической ценности рациона до 45 ккал/кг/сут и содержания белка - до 1,8 г/кг/сут., в том числе за счет применения высокоэнергетических смесей для энтерального питания;

при недостаточности питания (мальнутриции) – смеси для энтерального питания общего назначения либо на основе разветвленных аминокислот;

3.13.3. лекарственные средства на основе разветвленных аминокислот до 0,25 г/кг/сут внутрь;

3.13.4. при наличии признаков активности: силимарин 210-420 мг/сут;

3.13.5. При холестазах – урсодеоксихолевая кислота 10-12 мг/кг внутрь, адеметионин 800-1600 мг в сут внутрь или в/в;

3.13.6. лечение осложнений:

3.13.6.1. асцит:

первый эпизод умеренного асцита: недиуретическая терапия (режим ограничения натрия), при неэффективности - спиронолактон 100 мг/сут

утром во время еды, при отсутствии эффекта (потеря массы менее 2 кг/нед) - увеличение дозы (максимальная доза 400 мг в сут); при неэффективности спиронолактона или развитии гиперкалиемии – дополнительно фуросемид с постепенным увеличением дозы с 40 до 160 мг; по мере уменьшения асцита дозы диуретиков снижают до минимально возможных, обеспечивающих отсутствие асцита;

рецидивирующий асцит: однократно утром внутрь спиронолактон 100 мг во время еды в комбинации с фуросемидом 40 мг до еды, при недостаточном эффекте через 3-5 дней дозы удваиваются (спиронолактон 200 мг/сут и фуросемид 80 мг) и далее каждые 3-5 дней увеличиваются в той же пропорции до максимальных доз спиронолактона 400 мг, фуросемида 160 мг; по мере уменьшения асцита дозы диуретиков снижают до минимально возможных, обеспечивающих отсутствие асцита;

выраженный асцит (асцит 3 степени, напряженный асцит): однократный парацентез с эвакуацией большого объема жидкости (5-10 л) в сочетании с инфузионной терапией в конце парацентеза (альбумин 8-10 г на каждый литр эвакуированной жидкости, плазмозаменители, кристаллоиды) с последующим назначением диуретиков;

рефрактерный асцит: серийные парацентезы большого объема 1 раз в 2-3 недели в сочетании с инфузионной терапией в конце парацентеза;

3.13.6.2. спонтанный бактериальный перитонит:

антибактериальная терапия:

цефотаксим 2 г в/в каждые 8 часов, 5-10 дней или

амоксациллин/клавулановая кислота 1г/200 мг в/в 3 раза/сут 5 дней, далее 500 мг/125 мг 3 раза/сут внутрь 3 дня, или

ципрофлоксацин 200 мг в/в каждые 12 ч 7 дней либо ципрофлоксацин 200 мг в/в каждые 12 ч – 2 дня, затем 500 мг внутрь 2 раза/сут – 5 дней, или

офлоксацин 400 мг 2раза/сут – 5 дней, или

левофлоксацин 500 мг 2 раза/сут – 5 дней;

смена антибактериального лекарственного средства при отсутствии эффекта по данным клинической картины и (или) контрольного исследования асцитической жидкости;

3.13.6.3. гепаторенальный синдром:

отмена диуретиков (спиронолактон противопоказан), НПВС, других ЛС, имеющих в качестве побочных эффектов токсическое воздействие на почки;

коррекция гиповолемии при наличии ее признаков (инфузии коллоидных и кристаллоидных растворов);

вазоактивные лекарственные средства: допамин в/в 2-4 мкг/кг/мин, или мидодрин внутрь 7,5-12,5 мг три раза в сутки и октреотид подкожно

100-200 мкг три раза в сутки, или терлипрессин в/в 1-3 мг каждые 6 часов в сочетании с альбумином 1 г/кг в/в в 1-й день, затем 20–40 г/сут;

3.13.6.4. печеночная энцефалопатия:

активный поиск и устранение провоцирующих факторов (ЖКТ-кровотечение, диуретики, транквилизаторы, инфекции, гепатотоксичные средства);

назогастральный зонд при тяжелой энцефалопатии;

очистительная клизма (у пациентов с тяжелыми нарушениями сознания или при кровотечении);

разветвленные аминокислоты: при острой (тяжелой) ПЭ в/в инфузионные растворы с богатым содержанием разветвленных аминокислот, при легкой ПЭ инфузионные растворы в/в или пероральные препараты разветвленных аминокислот внутрь до 0,25 г/кг/сут; при минимальной ПЭ - пероральные препараты разветвленных аминокислот внутрь до 0,25 г/кг/сут;

лактолоза: при острой ПЭ через рот или назогастральный зонд 30-45 мл каждые 1-2-4 часа до наступления эвакуации кишечного содержимого и далее в индивидуально подобранной дозе, обеспечивающей мягкий стул 2-3 раза/сут (обычно 15-45 мл каждые 8-12 часов); клизмы с лактулозой (300 мл в 1 л воды) вводятся на 1 час, в течение которого пациенту придают позу Тренделенбурга; при хронической ПЭ - внутрь в индивидуально подобранной дозе, обеспечивающей мягкий стул 2-3 раза/сут (обычно 15-45 мл каждые 8-12 часов);

орнитин (орнитина аспартат): при острой (тяжелой) ПЭ 20-40 г/сут в/в, в других случаях – 9 г/сут внутрь;

метронидазол 800-1000 мг/сут внутрь или рифаксимин 1200 мг внутрь при острой (тяжелой) ПЭ – 7 дней;

3.13.6.5. кровотечение из ВРВП:

вазоактивные лекарственные средства (введение начинают уже при подозрении на кровотечение, до проведения эндоскопии): октреотид 50 мкг в/в болюсно, затем непрерывно капельно 25-50 мкг/ч) или терлипрессин 2 мг в/в болюсно, затем по 1 мг каждые 6 ч – 2-5 дней;

возмещение ОЦК (плазмозаменители, эритроцитарная масса, цель – поддержание гемоглобина на уровне ~ 80 г/л, гематокрита – 24%);

антибиотики: норфлоксацин 400 мг 2 раза/сут внутрь 7 дней или цефтриаксон 2-4 г/сут в/в;

лактолоза, очистительная клизма (при наличии признаков ПЭ) (проводятся согласно пункту 3.13.6.4 приложения 4 к настоящему Клиническому протоколу);

баллонная тампонада (зонд Блэкмора) ВРВП;

перевод в хирургическое отделение государственной организации здравоохранения;

3.13.6.6. портальная гипертензивная гастропатия:

бета-блокаторы (назначаются согласно пункту 3.13.7.4 приложения 4 к настоящему Клиническому протоколу);

при эрозивно-язвенных изменениях – ИПП внутрь в стандартных дозах (назначаются согласно таблице 11 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу);

в тяжелых случаях (при кровотечении) – октреотид 50 мкг в/в болюсно, затем непрерывно капельно 25-50 мкг/ч), 2-5 дней, ИПП в/в;

3.13.7. профилактика осложнений:

3.13.7.1. профилактика осложнений диуретической терапии:

показания к уменьшению доз или прекращению диуретической терапии:

гипонатриемия < 125 ммоль/л – отмена или уменьшение доз диуретиков;

гипонатриемия < 120 ммоль/л или < 125 ммоль/л с почечной дисфункцией – отмена диуретиков и назначение плазмы или альбумина;

креатинин сыворотки крови > 177 мкмоль/л – уменьшение доз или отмена диуретиков;

гипокалиемия $< 3,5$ ммоль/л – уменьшение доз или отмена диуретиков;

гиперкалиемия $> 5,5$ ммоль/л – уменьшение дозы спиронолактона, $> 6,0$ ммоль/л – отмена спиронолактона;

клинически значимые осложнения диуретической терапии (энцефалопатия, почечная дисфункция, судороги) – отмена диуретиков;

3.13.7.2. профилактика спонтанного бактериального перитонита:

показания к профилактике: наличие гастроинтестинального кровотечения у пациента с циррозом печени;

медикаментозная профилактика: норфлоксацин 400 мг 2 раза/сут внутрь 7 дней или ципрофлоксацин 200 мг в/в каждые 12 часов 7 дней;

3.13.7.3. профилактика гепаторенального синдрома:

предотвращение снижения объема плазмы:

контроль потери жидкости при лечении диуретиками и лактулозой;

при СБП – использование альбумина и антибиотиков;

3.13.7.4. профилактика кровотечения из ВРВП:

профилактика первого эпизода пищевого или желудочного варикозного кровотечения (показания: ВРВП > 5 мм или ВРВП < 5 мм у пациентов с циррозом печени классов В или С либо при наличии «красных знаков») – неселективные бета-блокаторы (цель: снижение ЧСС на 25% или до 55 уд/мин): пропранолол: начальная доза 20 мг 2 раза/сут внутрь, повышение до максимально переносимой (максимальная доза 160 мг/сут, обычно по 20-40 мг 4 раза в сутки) или карведилол: начальная доза 6,25 мг 2 раза/сут внутрь, повышение до максимально

переносимой (максимальная доза 50 мг/сут); эндоскопическое лигирование (склерозирование) при непереносимости бета-блокаторов и ВРВП 2-3 степени;

профилактика рецидива пищевого варикозного кровотечения (начинается через 5 дней после состоявшегося кровотечения) – неселективные бета-блокаторы (цель: снижение ЧСС на 25% или до 55 уд/мин): пропранолол: начальная доза 20 мг 2 раза/сут внутрь, повышение до максимально переносимой (максимальная доза 160 мг/сут при назначении по 20-40 мг 4 раза в день) или карведилол: начальная доза 6,25 мг 2 раза/сут внутрь, повышение до максимально переносимой (максимальная доза 50 мг/сут); комбинация неселективных бета-блокаторов с изосорбида мононитратом 10-20 мг 2 раза/сут внутрь; эндоскопическое лигирование (склерозирование) при неэффективности бета-блокаторов (кровотечение развилось на фоне их профилактического приема), непереносимости бета-блокаторов либо как альтернатива бета-блокаторам;

3.14. пациенты с циррозом печени (кроме первичного билиарного цирроза, цирроза в исходе аутоиммунного гепатита) относятся к группе диспансерного наблюдения Д(III) и подлежат пожизненному наблюдению врачом-терапевтом участковым (врачом общей практики);

3.15. объем и сроки обследования при диспансерном наблюдении составляют:

1 раз в год: медицинский осмотр, контроль статуса питания и нервно-психического статуса, ОАК с тромбоцитами, биохимическое исследование крови (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, альбумин, мочевины, креатинин, глюкоза), ПТИ или МНО, УЗИ ОБП, врачебная консультация врача-гастроэнтеролога;

ЭГДС проводится в зависимости от наличия варикозного расширения вен пищевода (далее - ВРВП): каждые 2-3 года – при компенсированном циррозе печени и отсутствии ВРВП; каждые 1-2 года – при компенсированном циррозе печени с ВРВП 1 ст.; последующие скрининговые ЭГДС не проводятся – при компенсированном циррозе печени с ВРВП 2-3 ст.; 1 раз в год – при декомпенсированном циррозе печени - вне зависимости от размера ВРВП;

3.16. пациенты с циррозом печени в исходе аутоиммунного гепатита относятся к группе диспансерного наблюдения Д(III) и подлежат пожизненному наблюдению врачом-гастроэнтерологом, врачом-терапевтом участковым (врачом общей практики). Объем и сроки обследования при диспансерном наблюдении соответствуют пункту 3.15. приложения 4 к настоящему Клиническому протоколу; дополнительно

проводится определение минеральной плотности кости (остеоденситометрия) – 1 раз в год;

3.17. пациенты с циррозом печени относятся к группе риска по гепатоцеллюлярному раку;

3.18. критерием эффективности лечения и диспансерного наблюдения пациента с циррозом печени являются предупреждение и контроль осложнений, увеличение выживаемости.

4. Первичный билиарный цирроз.

4.1. Согласно МКБ-10 первичный билиарный цирроз классифицируется как:

K74.3 первичный билиарный цирроз;

4.2. используется следующее определение первичного билиарного цирроза печени: первичный билиарный цирроз печени – хроническое холестатическое гранулематозное деструктивное воспалительное заболевание междольковых и септальных желчных протоков, предположительно обусловленное аутоиммунными реакциями и способное прогрессировать до цирроза или быть ассоциированным с циррозом;

4.3. клиническими критериями первичного билиарного цирроза являются:

основные симптомы: кожный зуд, слабость;

другие симптомы: сухой синдром, кальцинаты в коже, дисфагия;

объективные данные: обычно отсутствуют, возможны ксантелазмы, ксантомы, сосудистые стигматы и спленомегалия; желтуха – поздний симптом;

портальная гипертензия на поздней стадии;

4.4. диагностика при первичном билиарном циррозе проводится согласно таблице 12;

Таблица 12

Обязательная	Дополнительная ¹
Оценка статуса питания (согласно таблицам 1-4 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу 6 к настоящему Клиническому протоколу).	Аутоантитела: ANA, SMA, anti-LKM (при высоком уровне АсАТ, АлАТ).
Оценка нервно-психического статуса, при отсутствии нарушений – психометрическое тестирование (тест связывания чисел проверяется согласно таблице 23 приложения 6 к	КТ ОБП (при подозрении на очаговое образование печени или подпеченочный холестаз). Биопсия печени (при решении экспертных вопросов, сомнениях в диагнозе). Иммунограмма (IgG). Остеоденситометрия (скрининг остеопороза или подозрение на

Обязательная	Дополнительная ¹
<p>настоящему Клиническому протоколу). ОАК, включая тромбоциты и ретикулоциты. БИК (билирубин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, альбумин, глюкоза, ХС). ОАМ. Аутоантитела: АМА (или АМА-2М). Иммунограмма (IgM). ПТИ или МНО. Маркеры ВГ (HBsAg, anti-HCV). ЭКГ. УЗИ ОБП. ЭГДС.</p>	<p>остеопороз).</p>

4.5. диагностическими критериями первичного билиарного цирроза являются:

ЩФ более 2-х норм или ГГТП более 5 норм;
АМА > 1 : 40;

биопсия печени: цветущее повреждение желчных протоков (биопсия не обязательна при наличии первых двух критериев, но позволяет оценить активность и стадию заболевания; необходима для диагноза в отсутствие специфических аутоантител);

4.6. при отсутствии цирроза печени степень тяжести оценивается по выраженности клинических проявлений (согласно таблице 5 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу), а также по гистологической стадии;

4.7. гистологическая стадия определяется в соответствии с представленным ниже описанием и критериями в таблице 13 настоящего приложения:

I (портальная): портальная лимфоцитарная инфильтрация с или без цветущего повреждения протоков;

II (перипортальная): добавляются ступенчатые некрозы, нежный перипортальный фиброз, часто ассоциированный с пролиферацией протоков; дуктопения;

III (септальная): мостовидные некрозы или фиброзные септы; дуктопения;

IV (цирротическая): узлы-регенераты (ложные дольки), почти полное исчезновение желчных протоков;

Таблица 13

Стадия	Лимфоцитарный холангит	Цветущее повреждение протоков	Дуктопения
--------	------------------------	-------------------------------	------------

Стадия	Лимфоцитарный холангит	Цветущее повреждение протоков	Дуктопения
I	2-4+	Часто	0
II	2-4+	Часто	1+
III	2-4+	Часто	1-3+
IV	0-2+	Редко	3-4+

4.8. при наличии цирроза печени оценка степени тяжести производится в соответствии с принципами, указанными в пунктах 3.6-3.7. или настоящего приложения к настоящему Клиническому протоколу;

4.9. для классификации первичного билиарного цирроза используют клиническую классификацию стадий первичного билиарного цирроза (далее – ПБЦ):

1 стадия – доклиническая: нормальные лабораторные показатели, но АМА определяются в диагностическом титре;

2 стадия – бессимптомная: изменены только лабораторные показатели;

3 стадия – симптоматическая: имеются клинические проявления и определяются измененные лабораторные показатели;

4 стадия – терминальная: прогрессирующая печеночная недостаточность, портальная гипертензия и другие осложнения цирроза печени;

4.10. формулировка диагноза первичного билиарного цирроза включает*:

нозологию;

клиническую стадию;

гистологическую стадию (если проводилось гистологическое исследование);

характеристики цирроза печени согласно пункту 3.9 настоящего приложения ;

4.11. целью лечения первичного билиарного цирроза является:

торможение прогрессирования процесса в печени;

сохранение компенсации и предупреждение осложнений;

купирование декомпенсации;

4.12. показанием для госпитализации пациента с первичным билиарным циррозом является:

* Примеры:

1. Первичный билиарный цирроз печени, симптоматическая стадия, ст. II.

2. Первичный билиарный цирроз, терминальная стадия, цирроз класс В, активный. Портальная гипертензия (ВРВП 2 ст., спленомегалия, дилатация селезеночной и воротной вен). Декомпенсация (асцит 2 ст., ПСЭ 2 ст.).

впервые установленный диагноз – уточнение диагноза и лечение (госпитализация пациентов в гастроэнтерологические отделения ГОЗ, ООЗ);

необходимость выполнения биопсии печени (госпитализация пациентов в хирургические отделения РОЗ, ГОЗ, ООЗ);

при развитии цирроза печени – показания для госпитализации устанавливаются согласно пункту 3.11. настоящего приложения;

4.13. основанием для направления пациента на консультацию в РНПЦ трансплантации органов и тканей являются показания, указанные в таблице 30 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу;

4.14. лечение первичного билиарного цирроза включает:

4.14.1. общие мероприятия: ограничение физической активности при отрицательной динамике лабораторных показателей с наличием субъективной симптоматики, декомпенсации цирроза печени;

4.14.2. нутритивную поддержку: обычное питание с контролем потребления натрия и белка; потребность в энергии 35-40 ккал/кг/сут, в белке - 1-1,5 г/кг/сут;

4.12.3. урсодеоксихолевая кислота 13-15 мг/кг/сут в 2 приема длительно;

4.12.4. симптоматическая терапия:

при кожном зуде: рифампицин 150 мг/сут с повышением дозы до 600 мг/сут под контролем лабораторных печеночных тестов; при неэффективности - сертралин до 100 мг/сут;

при остеопорозе: препараты кальция (1000-1500 мг/сут) и витамина D (400-800 ЕД/сут); при значениях Т-критерия < -2,5 или после патологического перелома в анамнезе – бисфосфонаты в средних терапевтических дозах (например, алендроновая кислота 10 мг/сут или 70 мг/нед, ибандроновая кислота 150 мг 1 раз в месяц);

при стеаторее: ретинол 33000 МЕ 1 раз в 10 дней внутрь; менадион 10 мг в неделю в/м; токоферол 200 мг/сут внутрь;

при сухом синдроме: использование искусственной слезы и искусственной слюны; при рефрактерности к использованию искусственной слезы и искусственной слюны - пилокарпин 1% - по 1-2 капли 2-4 раза/сут закапывать в конъюнктивальный мешок; при сухости влагалища - увлажнители влагалища;

4.13. при контроле эффективности лечения как критерия хорошего биохимического ответа после 1 года лечения рассматривают:

«Парижские критерии»: билирубин < 17 мкмоль/л, ЩФ < 3 норм, АсАТ < 2 норм;

«Барселонские критерии»: снижение ЩФ на 40% или ее нормализация;

4.14. пациенты с первичным билиарным циррозом относятся к группе диспансерного наблюдения Д(III) и подлежат диспансерному наблюдению у врача-гастроэнтеролога, врача-терапевта участкового (врача общей практики) постоянно;

4.15. объем и сроки обследования при диспансерном наблюдении составляют:

1 раз в год: медицинский осмотр, контроль статуса питания и нервно-психического статуса, ОАК с тромбоцитами, биохимическое исследование крови (билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, альбумин, мочевины, креатинин, глюкоза), ПТИ или МНО, УЗИ ОБП, определение минеральной плотности кости (остеоденситометрия);

ЭГДС проводится в зависимости от наличия варикозного расширения вен пищевода (далее - ВРВП): каждые 2-3 года – при компенсированном циррозе печени и отсутствии ВРВП; каждые 1-2 года – при компенсированном циррозе печени с ВРВП 1 ст.; последующие скрининговые ЭГДС не проводятся – при компенсированном циррозе печени с ВРВП 2-3 ст.; 1 раз в год – при декомпенсированном циррозе печени, вне зависимости от размера ВРВП;

4.16. пациенты с первичным билиарным циррозом относятся к группе риска по гепатоцеллюлярному раку;

4.18. критерием эффективности лечения и диспансерного наблюдения пациента с первичным билиарным циррозом является предупреждение и контроль осложнений, отдаление сроков трансплантации печени, увеличение выживаемости.

5. Болезнь Вильсона-Коновалова:

5.1. согласно МКБ-10 болезнь Вильсона-Коновалова классифицируется как:

E83.0 Нарушения обмена меди

Болезнь Вильсона;

5.2. используется определение болезни Вильсона-Коновалова: болезнь Вильсона-Коновалова (OMIM 277900, аутосомно-рецессивное наследование) – хроническое заболевание печени, обусловленное нарушением метаболизма меди, способное прогрессировать до фульминантной печеночной недостаточности, хронического гепатита или цирроза печени;

5.3. клиническими критериями болезни Вильсона-Коновалова являются:

возраст манифестации 5-45 лет;

печень: повышение активности трансаминаз, гепатомегалия, изолированная спленомегалия, стеатоз, острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, острая печеночная недостаточность;

нервная система: тремор, непроизвольные движения конечностей, головы, нарушение координации движений, походки, мышечная дистония, дизартрия, дисфония, дисфагия, головные боли;

психо-эмоциональная сфера: изменение личности, депрессия, невроз, психоз, снижение памяти, когнитивных функций, изменение интеллекта, психо-эмоциональные расстройства, нарушение поведения, сна;

глаза: кольцо Кайзера-Флейшера, помутнение хрусталика (катаракта в виде «подсолнуха»);

почки: проксимальная канальцевая дисфункция, нефролитиаз;

кровь: гемолитическая анемия с отрицательной реакцией Кумбса;

органы эндокринной и половой систем: задержка полового созревания, гинекомастия, менструальные нарушения, снижение фертильности, спонтанные аборты, нарушение толерантности к глюкозе, гипопаратиреоидизм, акромегалия;

опорно-двигательный аппарат: ранний остеопороз, спонтанные переломы, артриты, артропатии крупных суставов, рабдомиолиз;

кожа: гиперпигментация, голубые лунки у ногтевого ложа;

другие органы: кардиомиопатия, холелитиаз, панкреатит;

5.4. к группе пациентов, подлежащих скринингу относятся:

лица с заболеваниями печени неуточненной этиологии в возрасте 3-45 лет;

наличие клинических признаков аутоиммунного гепатита при неэффективности стандартной терапии кортикостероидами;

острая печеночная недостаточность, сопровождающаяся гемолитической анемией;

сибсы (родные братья и сестры) пациентов с установленным диагнозом болезни Вильсона-Коновалова;

5.5. диагностика при болезни Вильсона-Коновалова проводится согласно таблице 14;

Таблица 14

Обязательная	Дополнительная ¹
ОАК. БИК (билирубин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП глюкоза, ХС). ОАМ. Церулоплазмин сыворотки крови. Офтальмологическое исследование при помощи щелевой лампы.	Определение меди в сыворотке крови. Генотипирование: определение мутаций гена АТР7В (при снижении церулоплазмينا, наличии колец Кайзера-Флейшера, повышении уровня меди в сыворотке крови или суточной моче, сибсам (родным братьям и сестрам)

Обязательная	Дополнительная ¹
Суточная экскреция меди с мочой. ЭКГ. УЗИ органов брюшной полости. ЭГДС.	пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова. Врачебная консультация врача-невролога (при неврологической симптоматике). КТ или МРТ головного мозга (при неврологической симптоматике). При наличии признаков цирроза печени – диагностика проводится согласно пункту 3.4. настоящего приложения.

5.6. диагностическими критериями болезни Вильсона-Коновалова являются:

5.6.1. положительные результаты биохимических тестов обмена меди:

снижение церулоплазмينا;

свободная медь сыворотки крови $>1,6$ мкмоль/л;

суточная экскреция меди с мочой >100 мкг/сут;

5.6.2. выявление генотипов H1069Q/H1069Q или H1069Q/X.

Отсутствие указанных мутаций не исключает заболевание. Основным методом диагностики болезни Вильсона-Коновалова являются биохимические исследования обмена меди – при наличии характерных отклонений биохимических тестов обмена меди проведение молекулярно-генетического исследования не является обязательным);

5.6.3. может быть использована балльная система диагностики согласно таблице 29 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу;

5.7. для оценки степени тяжести болезни Вильсона-Коновалова используются следующие критерии:

при наличии гепатита или цирроза печени – оценка степени активности и тяжести согласно пунктам 2.6., 3.6., 3.7. настоящего приложения;

при острой печеночной недостаточности – оценка по прогностическому индексу болезни Вильсона-Коновалова, проявляющейся острой печеночной недостаточностью согласно таблице 24 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу;

5.8. формулировка диагноза Болезнь Вильсона-Коновалова включает*:

нозологию;

* Пример:

Болезнь Вильсона-Коновалова, генотип H1069Q/H1069Q, цирроз печени, класс А (уточняются другие характеристики цирроза), поражение нервной системы (формулируется согласно заключению врача-невролога).

генотип;
 форму поражения печени;
 поражение других органов;

5.9. целью лечения пациента с болезнью Вильсона-Коновалова является:

начальная фаза терапии: достижение отрицательного баланса меди;
 поддерживающая фаза: поддержание достигнутого баланса меди;
 коррекция осложнений;

5.10. показаниями для госпитализации пациента с болезнью Вильсона-Коновалова являются:

необходимость выполнения биопсии печени (госпитализация пациента в гастроэнтерологическое или хирургическое отделения ГОЗ, ООЗ);

при наличии цирроза печени госпитализация пациента проводится в соответствии с пунктом 3.11. настоящего приложения;

5.11. основанием для направления пациента на консультацию в республиканский научно-практический центр (далее – РНПЦ) трансплантации органов и тканей являются показания, указанные в таблице 30 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу;

5.12. лечение пациента с болезнью Вильсона-Коновалова включает следующие компоненты:

5.12.1. диету и ограничение потребления меди: ограничение продуктов с высоким содержанием меди (печень, другие субпродукты, ракообразные, орехи, шоколад, грибы); исключение витаминно-минеральных комплексов, содержащих медь; контроль потребления меди из других источников: содержание меди в препаратах для энтерального питания не выше 1,5 мг/сутки, в питьевой воде - не более 0,1% в 90% измерений;

5.12.2. начальная терапия:

пеницилламин 250-500 мг/сут, увеличивая дозу на 250 мг каждые 4-7 дней до максимальной 1000-1500 мг/сут (за 1 час до еды или спустя 2 часа после еды, в 2-4 приема), для профилактики дефицита пиридоксина одновременно – пиридоксина гидрохлорид 50 мг в неделю внутримышечно или 25 мг/сут внутрь; при непереносимости пеницилламина – цинка сульфат 124 мг (45 мг элементарного цинка) 3 раза/сут;

5.12.3. поддерживающая терапия:

пеницилламин 750-1000 мг/сут, для профилактики дефицита пиридоксина одновременно – пиридоксина гидрохлорид 50 мг в неделю внутримышечно или 25 мг/сут внутрь; при непереносимости пеницилламина – цинка сульфат 124 мг (45 мг элементарного цинка) 3 раза/сут;

5.12.4. при острой печеночной недостаточности – оценка необходимости трансплантации печени (прогностический индекс > 11), до трансплантации – экстракорпоральные методы (например, MARS-ультрафильтрация);

5.12.5. при наличии цирроза печени – дополнительно лечение в соответствии с пунктом 3.13. настоящего приложения;

5.12.6. симптоматическая коррекция неврологических проявлений под контролем врача-специалиста;

5.12.7. психофармакологическая коррекция под контролем врача-специалиста при наличии психических проявлений;

5.12.8. При дисфагии: без аспирации - жидкая, полужидкая пища; с аспирацией – гастростомия, энтеральное питание;

5.13. контроль эффективности лечения осуществляется по клиническим данным (уменьшение клинических проявлений), а также по лабораторным показателям: в начале терапии экскреция суточной меди с мочой достигает 1000 мкг, через 6 месяцев лечения и более составляет 200-500 мкг на фоне терапии пеницилламином и не более 75 мкг – сульфатом цинка, концентрация свободной (не связанной с церулоплазмином) меди в сыворотке крови при любых видах лечения не выше 250 мкг/л;

5.14. оценка эффективности лечения проводится по следующим критериям:

эффект полный: в процессе лечения достигнуты целевые уровни суточной экскреции меди с мочой и концентрации свободной (несвязанной с церулоплазмином) меди в сыворотке крови;

эффект неполный: снижение только суточной экскреции меди с мочой или только концентрации свободной (несвязанной с церулоплазмином) меди в сыворотке крови;

отсутствие эффекта: на фоне терапии пеницилламином суточная экскреция меди с мочой более 500 мкг, а концентрация свободной (не связанной с церулоплазмином) меди в сыворотке крови выше 250 мкг/л;

негативный эффект: уровень суточной экскреции меди с мочой и (или) концентрация свободной (несвязанной с церулоплазмином) меди в сыворотке крови выше по сравнению с исходными показателями (до начала лечения);

5.15. пациенты с болезнью Вильсона-Коновалова относятся к группе диспансерного наблюдения Д(III) и подлежат диспансерному наблюдению у врача-гастроэнтеролога, врача-терапевта участкового (врача общей практики) постоянно;

5.16. объем и кратность диагностики при диспансерном наблюдении составляют:

1 раз в 6 месяцев: медицинский осмотр с оценкой статуса питания, ОАК, биохимическое исследование крови (глюкоза, билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП), суточная экскреция меди с мочой;

1 раз в год: УЗИ ОБП;

по показаниям: ЭГДС, осмотр врача-офтальмолога, врача-невролога; при наличии цирроза печени диспансерное наблюдение осуществляется согласно пункту 3.15. настоящего приложения;

5.17. критериями эффективности лечения и диспансерного наблюдения пациента с болезнью Вильсона-Коновалова являются предупреждение и контроль осложнений, отдаление сроков трансплантации печени, увеличение выживаемости.

6. Гемохроматоз:

6.1. согласно МКБ-10 гемохроматоз классифицируется как:

E83.1 нарушения обмена железа;

Гемохроматоз;

6.2. используется следующее определение гемохроматоза: гемохроматоз (OMIM 235200) – HLA-ассоциированное врожденное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, связанное с высоким всасыванием железа гастроинтестинальной слизистой оболочкой, ведущим к патологической депозиции избытка железа в печени и других органах;

6.3. клиническими критериями гемохроматоза являются:

типичный возраст начала: мужчины 40-60 лет, женщины – в постменопаузальный период;

органы пищеварения: упорные боли в животе, гепатомегалия, отклонения биохимических тестов;

органы кровообращения: кардиомиопатия, нарушения ритма и проводимости, артериальная гипертензия, прогрессирующая недостаточность кровообращения, резистентная к терапии;

эндокринная система: сахарный диабет, инсулинорезистентность, гипопитарный гипогонадизм, гипокортицизм, гипотироз;

суставы (атипичная артропатия): боль, отек, деформация, ограничение подвижности, рентгенологически – хондрокальциноз, периартикулярное субпериостальное рассасывание кости, сужение суставной щели;

кожа: диффузная пигментация кожи (меланодермия);

6.3.1. классическая симптоматика – гепатомегалия, сахарный диабет, гиперпигментация кожи – свидетельствует о поздней стадии заболевания;

6.4. к группе пациентов, подлежащих скринингу относятся:

лица с заболеваниями печени неуточненной этиологии;

пациенты с изменениями сывороточных маркеров обмена железа;

сахарный диабет 1 типа, особенно в сочетании с патологией печени, патологией сердца или преждевременной сексуальной дисфункцией;
артропатия, кардиомиопатия, сексуальная дисфункция у мужчин;
сибсы (родные братья и сестры) пациентов с установленным гемохроматозом;

6.5. диагностика при гемохроматозе проводится согласно таблице 15;

Таблица 15

Обязательная	Дополнительная ¹
<p>ОАК с определением гематокрита. БИК (билирубин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, глюкоза, амилаза, ХС, железо).</p> <p>Маркеры перегрузки железом: сывороточный ферритин, коэффициент насыщения трансферрина железом; при повышенных показателях (НТЖ более 45% при СФ более 250 мкг/л у мужчин или СФ более 200 мкг/л у женщин) – повторное определение.</p> <p>ЭКГ.</p> <p>УЗИ органов брюшной полости.</p> <p>ЭГДС.</p>	<p>Генотипирование на носительство мутаций HFE гена (при повторном НТЖ более 45% или СФ более 200, а также сибсам (родным братьям и сестрам) пациентов с гемохроматозом).</p> <p>Биопсия печени с окраской по методу Перлса для выявления гемосидерина печени (при необходимости уточнения степени перегрузки железом и степени фиброза, при решении экспертных вопросов, при дифференциальной диагностике с вторичной перегрузкой железом).</p> <p>МРТ (для уточнения распределения железа в печени, дифференциации паренхиматозного и мезенхимального распределения железа, выявления мелких неопластических процессов в печени).</p> <p>Консультация врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача ревматолога и других врачей-специалистов при наличии признаков поражения соответствующих органов.</p> <p>При наличии признаков цирроза печени – диагностика согласно пункту 3.4.настоящего приложения.</p>

6.6. диагностическими критериями гемохроматоза являются:
генотип C282Y/C282Y в сочетании с проявлениями перегрузки железом;

при выявлении генотипов H63D/H63D и C282Y/H63D требуется дополнительная диагностика для уточнения вторичной перегрузки железом;

6.7. для оценки степени тяжести гемохроматоза используются следующие критерии:

6.7.1. при наличии гепатита или цирроза печени оценка степени активности и тяжести выполняется согласно пунктам 2.6., 3.6., 3.7. приложения 4 настоящего Клинического протокола;

6.7.2. гистологическая оценка интенсивности окраски депозитов железа (требуется препараты, окрашенные по Перлсу):

0 – гранулы железа или отсутствуют, или едва различимы на увеличении $\times 400$;

1+ – гранулы железа плохо различимы на увеличении $\times 250$, но легко идентифицируются на увеличении $\times 400$;

2+ – отдельные гранулы железа видны на увеличении $\times 100$;

3+ – отдельные гранулы железа видны на увеличении $\times 25$;

4+ – массы железа видны на увеличении $\times 10$ или невооруженным глазом;

2+ – 4+ соответствует значительному повышению содержания железа в печени;

6.8. при формулировке диагноза гемохроматоза указывают*:

нозологию;

генотип;

степень гиперсидероза печени;

форму поражения печени;

поражение других органов;

6.9. Целью лечения гемохроматоза является:

удаление избытка железа;

коррекция осложнений;

6.10. показаниями для госпитализации пациента с гемохроматозом являются:

необходимость выполнения биопсии печени (госпитализация пациента в гастроэнтерологическое или хирургическое отделения ГОЗ, ООЗ) при наличии цирроза печени - показания соответствуют пункту 3.11. приложения 4 настоящего Клинического протокола;

6.11. основанием для направления пациента на консультацию в РНПЦ трансплантации органов и тканей являются показания, указанные в таблице 30 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу;

6.12. лечение гемохроматоза включает:

6.12.1. общие мероприятия: ограничение потребления алкоголя, избыточного введения витамина С, продуктов питания, богатых железом; употребление продуктов, снижающих абсорбцию железа (чай);

* Пример:

Гемохроматоз, генотип C282Y/C282Y, гемосидероз печени 2 ст., цирроз печени, класс В (указываются остальные характеристики цирроза), артропатия.

6.12.2. флеботомии (у лиц, гомозиготных по C282Y с признаками перегрузки железом), в том числе у пациентов с циррозом печени:

объем удаляемой крови во время флеботомии – 400-500 мл;

частота флеботомий 1 раз в 1-2 недели;

не допускать снижения гематокрита более 20% от предшествующего значения;

ограничение физических нагрузок в течение 24 часов после флеботомии;

6.12.3. при наличии цирроза печени – ведение пациента согласно пункту 3.13. приложения 4 настоящего Клинического протокола;

6.12.4. при поражении других органов (сахарный диабет, артропатия, гипогонадизм, поздняя кожная порфирия) – симптоматическое лечение под контролем соответствующих врачей-специалистов;

6.12.5. проводится профилактика дополнительного повреждения печени пациента: иммунизация против гепатитов А и В;

6.13. эффективность лечения контролируется следующим образом:

контроль значений СФ осуществляется через каждые 10-12 флеботомий. Избыток железа считается мобилизованным, когда значение СФ опускается ниже 50 нг/мл; в таких случаях частоту флеботомий уменьшают, измерения СФ учащают. При значениях СФ ниже 25 нг/мл проведение флеботомий необходимо временно прекратить и затем проводить поддерживающие флеботомии с интервалом, позволяющем сохранять значение СФ между 25-50 нг/мл;

6.14. пациенты с гемохроматозом относятся к группе диспансерного наблюдения Д(III) и подлежат диспансерному наблюдению у врача-гастроэнтеролога, врача-терапевта участкового (врача общей практики) постоянно;

6.15. объем и кратность диагностических мероприятий при диспансерном наблюдении составляют:

1 раз в год: медицинский осмотр с оценкой статуса питания, ОАК (с гематокритом), биохимическое исследование крови (сывороточное железо, трансферрин, насыщение трансферрина железом, ферритин, глюкоза крови, билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП), УЗИ ОБП;

при наличии цирроза печени диспансерное наблюдение осуществляется согласно пункту 2.15. приложения 4 к настоящему Клиническому протоколу, определение альфа-фетопротеина проводится 1 раз в год;

6.16. пациент с гемохроматозом относится к группе риска по гепатоцеллюлярной карциноме;

6.17. критериями эффективности лечения и диспансерного наблюдения пациента с гемохроматозом являются: стабилизация или

снижение активности процесса в печени, устранение признаков перегрузки железом.

7. Синдром Жильбера:

7.1. согласно МКБ-10 Синдром Жильбера классифицируется как:

E80.4 Синдром Жильбера;

7.2. используется следующее определение синдрома Жильбера: синдром Жильбера – наследственное заболевание, обусловленное снижением активности (дефицитом) уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы;

7.3. клиническими критериями синдрома Жильбера являются: желтушное окрашивание склер, слизистых оболочек и (или) кожных покровов;

7.4. диагностика при синдроме Жильбера проводится согласно таблице 16;

Таблица 16

Обязательная	Дополнительная ¹
ОАК, включая ретикулоциты. БИК (фракции билирубина, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, глюкоза, холестерин). ОАМ. ЭКГ. УЗИ ОБП. Маркеры ВГ: HBsAg, anti-HCV	ЭГДС (при симптомах диспепсии). Генотипирование на носительство мутаций гена UGT1A1 (при решении экспертных вопросов, в сомнительных случаях). Осмотическая резистентность эритроцитов (при подозрении на гемолиз). Врачебная консультация врача-гематолога. Церулоплазмин сыворотки крови. Сывороточный ферритин, НТЖ. Альфа1-антитрипсин.

7.5. диагностическими критериями синдрома Жильбера являются: повышение неконъюгированного билирубина; исключение патологии печени иного генеза (вирусные, наследственные заболевания, НАЖБП);

исключение гемолиза;

выявление мутаций гена UGT1A1;

7.6. при формулировке диагноза синдрома Жильбера указывают* : нозологию;

7.7. целью лечения синдрома Жильбера является снижение содержания неконъюгированного билирубина;

* Пример:

Синдром Жильбера.

показания для госпитализации пациента с синдромом Жильбера отсутствуют;

7.8 лечение синдрома Жильбера у пациента включает:

отказ от алкоголя, курения;

во время эпизодов повышения билирубина возможно назначение фенобарбитала 50 мг 1-3 раза в сутки в течение 5-7 дней;

7.9. пациенты с синдромом Жильбера относятся к группе диспансерного наблюдения Д(II).

Примечание: ¹Исследования, указанные в столбце «Дополнительная диагностика» выполняются в тех случаях, когда после выполнения обязательных исследований нозологический диагноз остается неясным. Объем и последовательность проведения дополнительных исследований для каждого пациента определяется лечащим врачом с учетом клинической значимости симптомов, тяжести состояния пациента, медицинских показаний и противопоказаний, диагностической значимости исследований и их доступности.