

Главный внештатный специалист детский
гематолог Минздрава России
Президент Национального общества
детских гематологов онкологов России
академик РАН, д.м.н., профессор



А.Г. Румянцев

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

по диагностике и лечению детей с синдромом Вискотта-Олдрича

Издание официальное

Москва
2015

Настоящие Федеральные клинические рекомендации разработаны в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения», Москва, Стандартинформ, 2014.

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН: Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

2 АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Щербина А.Ю.

Содержание

1	Область применения	4
2	Нормативные ссылки	4
3	Общие положения	5
3.1	Общие вопросы	5
3.2	Классификация	5
3.3	Клиническая картина	6
3.4	Общие подходы (принципы) к диагностике синдрома Вискотта-Олдрича	7
3.5	Общие подходы (принципы) к терапии синдрома Вискотта-Олдрича	9
3.6	Диспансерное наблюдение	9
3.7	Социальная и психологическая реабилитация	10
3.8	Выбор профессии	10
3.9	Отношение к рождению детей	10
3.10	Пренатальная диагностика и генетическое консультирование	10
4	Характеристика требований	11
4.1	Модель пациента. Синдром Вискотта-Олдрича	11
5	Графическое, схематическое и табличное представления протокола	16
6	Мониторирование протокола	16
6.1	Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола	16
6.2	Принципы рандомизации	16
6.3	Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений	17
6.4	Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол	17
6.5	Порядок и исключения пациентов из мониторинга	17
6.6	Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола	17
6.7	Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества	17
6.8	Сравнение результатов	17
6.9	Порядок формирования отчета	17
Приложение А (справочное) Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий		

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
(ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ)
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ВИСКОТТА-
ОЛДРИЧА

Clinical recommendations (Protocols for patient's cure). Diagnostics and treatment of patients
with Wiscott-Aldrich syndrome

1. Область применения

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протокол лечения) по диагностике и лечению пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича (далее – протокол), определяющий объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при подозрении на синдром Вискотта-Олдрича.

Настоящий стандарт предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

2. Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована ссылка на следующий стандарт:

ГОСТ Р 56034 – 2014 Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения.

П р и м е ч а н и е — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учётом всех внесённых в данную версию изменений. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учёта данного изменения. Если ссылочный стандарт отменён без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Общие положения

Протокол ведения больных «Диагностика и лечение пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и лечения пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича;
- унификации расчетов затрат на медицинскую помощь, разработки программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги;
- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации, в том числе в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В настоящем стандарте используется унифицированная шкала оценки убедительности доказательств применения медицинских технологий в соответствии с ГОСТ Р 56034

3.1 Общие вопросы

Синдром Вискотта-Олдрича (СВО) - X сцепленный комбинированный первичный иммунодефицит, для которого, помимо иммунологических нарушений, характерны тромбоцитопения с малым размером тромбоцитов и атопический дерматит. Как и для других комбинированных иммунодефицитов, для СВО также характерна высокая частота аутоиммунных и опухолевых осложнений. Синдромом Вискотта -Олдрича страдают лица мужского пола. Однако есть сообщения о единичных случаях заболевания девочек (связанные с неслучайной инактивацией здоровой X-хромосомы). В популяции СВО встречается с частотой 1 на 250 000 мальчиков. На данный момент СВО является заболеванием с поражением единственного гена WASP, располагающегося на Xp11.23. Белок WASP экспрессируется исключительно в клетках гематопоэтического ряда. WASP необходим для реорганизации клеточного цитоскелета, что играет важную роль в таких функциях клетки, как формирование иммунологических синапсов, движение клеток, а также перемещение белков внутри клетки. Мутации гена приводят к значительному снижению или полному отсутствию белка WASP. Степень выраженности проявлений варьирует между больными, и частично коррелирует с концентрацией белка в клетках, что в свою очередь, зависит от локализации и вида мутации.

Имеющиеся исследования позволяют предположить, что тромбоцитопения при СВО в основном связана с повышенным разрушением тромбоцитов.

3.2 Классификация

На данный момент не существует единой классификации СВО. Наиболее часто используемой является балльная система, описанная в обзоре Ochs 1998. Эта система основывается на утверждении, что у всех больных СВО присутствует тромбоцитопения, и что у большинства больных развивается иммунодефицит разной степени выраженности. Отсутствие дерматита или легкий атопический дерматит, поддающийся местному лечению и легкие, нечастые инфекции, проходящие без осложнений, соответствуют легкому течению СВО (1-2 балла). Тяжелый дерматит, рекуррентные инфекции, аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования характерны для так называемого классического СВО, который оценивается в 3 - 4 балла (средне-тяжелый) и 5 баллов (тяжелый)

3.3 Клиническая картина

Общая характеристика

Тяжесть проявлений заболевания у больных с СВО варьирует от интермиттирующей тромбоцитопении с минимальными геморрагическими проявлениями до тяжелого заболевания с выраженным инфекционным и аутоиммунным синдромами. Таким образом, на настоящий момент не удалось установить четкой корреляции между тяжестью заболевания и типом мутации. Расхождения между несколькими группами исследователей могут объясняться отсутствием четкой классификации СВО и, как следствие этого, исследователи классифицируют больных со сходной выраженностью болезни по-разному. Тем не менее, в целом большинство миссенс мутаций в 1 и 2 экзоне сопровождаются легким течением заболевания, другие мутации как правило ведут к тяжелому СВО.

Геморрагический синдром

Средний возраст постановки диагноза СВО по данным исследования 1994 года составляет 21 месяц, и у 90% больных геморрагический синдром присутствует в момент постановки диагноза. Поскольку тромбоцитопения, как правило, отмечается с рождения, заболевание может манифестировать кровотечениями из пупочной ранки, а также такими симптомами, как мелена, эпистаксис, гематурия, петехиальная сыпь, а также жизнеугрожающими внутричерепными и желудочно-кишечными кровотечениями. Кровотечения являются основной причиной летальности при СВО.

У некоторых больных с СВО тромбоцитопения и геморрагические проявления являются единственными симптомами заболевания, и на протяжении многих лет, до выявления гена, ответственного за данный синдром, этих больных относили в группу X - сцепленной тромбоцитопении. При более тщательном обследовании у некоторых из них удавалось выявить лабораторные нарушения иммунного ответа при отсутствии или минимальных клинических проявлениях иммунодефицита.

Атопический дерматит различной степени выраженности проявляется, как правило, на первом году жизни и часто сопровождается местным инфицированием. У больных с легким течением СВО дерматит может отсутствовать или носить легкий, преходящий характер.

Инфекционные проявления

У большинства больных СВО с возрастом проявляются прогрессирующие признаки иммунодефицита. Вследствие нарушений гуморального и клеточного иммунитета, у больных со среднетяжелым или тяжелым течением СВО наблюдаются частые инфекции, которые нередко встречаются в первые шесть месяцев жизни. Из них наиболее распространены отиты (78%), синуситы (24%) и пневмония (45%). У 24% больных наблюдался сепсис, у 7% менингит и инфекции желудочно-кишечного тракта у 13%. Наиболее частыми возбудителями являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. carinii*, *C. albicans*. Реже встречаются вирусные инфекции, в первую очередь цитомегаловирусные поражения глаз, легких, других органов. Грибковые заболевания встречаются редко. У больных с легким течением СВО упоминания о частых инфекциях могут отсутствовать. Аутоиммунные нарушения наблюдаются у 40% больных СВО. Наиболее часто встречаются гемолитическая анемия, васкулиты и поражение почек.

Аутоиммунные нарушения

Аутоиммунные нарушения характерны для тяжелого течения болезни. Некоторые больные развивают более одного аутоиммунного заболевания.

Нередко больные СВО развивают иммунную тромбоцитопению.

Злокачественные новообразования

Злокачественные новообразования чаще развиваются у взрослых или подростков с СВО, но могут встречаться и у детей. Средний возраст развития злокачественных новообразований у больных СВО составляет 9,5 лет. Ранее у больных СВО старше 5 лет частота опухолевых заболеваний составляла в среднем 18-20%. Большинство опухолей имеют лимфо-ретикулярное происхождения, среди них чаще всего встречаются неходжкинские лимфомы. Лимфомы часто имеют экстра-нодальную локализацию и характеризуются неблагоприятным прогнозом.

Так как для СВО характерен широкий спектр клинических проявлений, то этот диагноз должен рассматриваться у всех мальчиков с кровотечениями, врожденной или рано выявленной тромбоцитопенией. Инфекции и иммунологические нарушения могут отсутствовать или, наоборот, быть ярко выраженными. У некоторых больных могут развиваться аутоиммунные заболевания.

Согласно диагностическому консенсусу, принятому ESID (Европейским обществом иммунодефицитов) абсолютным критерием постановки диагноза СВО является выявление значительного снижения концентрации белка WASP в клетках крови и/или выявление мутации гена.

3.4 Общие подходы (принципы) к диагностике синдрома Вискотта-Олдрича

Анамнез

При сборе семейного анамнеза надо обращать внимание на случаи повторных тяжелых инфекций и/или смертей мальчиков в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний и/или кровотечений.

При опросе родителей следует уточнить сроки возникновения, частоту и тяжесть проявления геморрагического синдрома (кожная сыпь, кровотечения, стул с кровью), инфекционных заболеваний у ребенка, наличия и выраженности атопического дерматита, сроки и частоту госпитализаций в стационары. Необходимо выяснить наличие проблем со стулом: диаррейного синдрома, гемоколита.

Физикальное обследование

Пациенты с СВО могут отставать в росте. Важно обратить внимание на наличие петехий, экхимозов, проявлений атопического дерматита, наличия инфицированных очагов. Для больных с СВО характерна локализованная или генерализованная лимфоаденопатия. У больных с СВО нередко отмечается гепатоспленомегалия.

Лабораторная диагностика

Как было сказано выше, наиболее постоянным проявлением СВО является тромбоцитопения со снижением объема тромбоцитов. Сниженный объем тромбоцитов является практически уникальным симптомом, позволяющим проводить дифференциальный диагноз с другими тромбоцитопениями. Проводить определение функциональных характеристик тромбоцитов в условиях клинической лаборатории не рекомендуется, так как это исследование усложнено уменьшенным объемом тромбоцитов больных СВО.

Исследование внутриклеточной экспрессии белка WASP позволяет не только с большой долей вероятности подтвердить диагноз, и предположить прогноз заболевания в

зависимости от его концентрации. Больные с наличием экспрессии белка WASP имеют более благоприятный прогноз.

В анализах крови нередко выявляется анемия, генез которой неясен. Биохимический анализ крови с обязательным исследованием мочевины, креатинина, билирубина, АлТ, АсТ, ЛДГ, ЩФ, глюкозы - для оценки поражения внутренних органов.

Иммунные нарушения при СВО включают в себя нарушения как гуморального, так и клеточного звена. Нарушения Т-клеточного иммунитета включают в себя в первую очередь, лимфопению, которая отмечается у больных СВО с раннего возраста. В большей степени у больных снижены CD8 лимфоциты. Кроме того, у больных СВО отмечаются снижение реакции на митогены, снижение пролиферации в ответ на стимуляцию аллогенными клетками и моноклональными антителами к CD3, нарушение реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на специфические антигены. Реакции гиперчувствительности замедленного типа нарушены у 90% больных. В гуморальном звене отмечается умеренное снижение В-лимфоцитов, снижение уровня IgM, нормальный или сниженный уровень IgG, повышение IgA и IgE. Интересной особенностью иммунного статуса больных СВО является относительное и абсолютное повышение натуральных киллеров. Существуют данные, что этот факт имеет патогенетическое значение. Для СВО также характерна неспособность больных синтезировать антитела к полисахаридным антигенам. Впервые этот дефект был описан как отсутствие у этих больных изогемагглютининов. Позже было показано, что больные с СВО неспособны продуцировать антитела в ответ на такие антигены, как пневмококковые полисахариды, липополисахарид VI E.coli, антигены сальмонеллы.

Учитывая комбинированный иммунодефицит, необходимо контролировать вирусные инфекции, в первую очередь, цитомегаловирусную виремию, для чего рекомендовано использовать метод количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Копрология и кал на скрытую кровь при подозрении на гемоколит.

Проведение молекулярно-генетического анализа

Анализ на выявление мутации гена WASP проводится с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования продуктов.

Инструментальная диагностика

Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства для выявления спленомегалии.

Компьютерная томография органов брюшной и грудной полости - по показаниям.

При наличии острой инфекционной симптоматики - рентгенография грудной клетки, придаточных пазух носа в динамике.

Другие инструментальные исследования - при наличии соответствующих клинических показаний.

Дифференциальный диагноз должен проводиться с иммунной тромбоцитопенией, которая может являться как самостоятельным заболеванием, так и сопровождать течение других иммунодефицитных состояний (например, гипер-IgM синдром). Кроме того, необходимо исключать другие X- сцепленные заболевания, сопровождающиеся тромбоцитопенией, например, X- сцепленная тромбоцитопения с талассемией. X-сцепленный врожденный

дискератоз характеризуется пигментными нарушениями, лейкоплакией, повышенной частотой опухолей, атрезией слезных желез, анемией и тромбоцитопенией.

3.5 Общие подходы (принципы) к терапии синдрома Вискотта-Олдрича

Первым выбором в лечении СВО является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Выживаемость больных СВО после ТГСК от HLA- идентичных доноров достигает 80%. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток проводится от родственного совместимого, неродственного совместимого или гапло- идентичного донора по стандартной методике, с использованием протоколов кондиционирования, разработанных для СВО

Спленэктомия снижает вероятность кровотечений, но сопровождается повышенным риском септицемии и в настоящее время не рекомендуется. Хорошо себя зарекомендовала терапия агонистом тромбопоэтиновых рецепторов ромипластином, что является хорошей альтернативой коррекции тромбоцитопении. Препарат используется в дозе 9-10 мг\кг 1 раз в неделю. Переливания тромбоцитов следует избегать, если у больного нет серьезной угрозы для жизни, и кровотечение может быть остановлено консервативными способами. Кровоизлияния в ЦНС требуют немедленного переливания тромбоцитов. Тромбоциты и другие продукты крови должны подвергаться облучению перед переливанием для предотвращения реакции трансплантат против хозяина. Так как у больных СВО наблюдается нарушение продукции антител в ответ на многие разновидности антигенов, то профилактическое лечение с помощью внутривенного переливания иммуноглобулинов (ВВИГ) показано практически всем больным СВО. Оно проводится в стандартных дозах 400-600 мг\кг 1 раз в 4 недели, независимо от уровня IgG. В случае развития аутоиммунного компонента высокие дозы ВВИГ и системных стероидов могут дать положительный результат, затем доза стероидов может быть снижена..

Развитие тяжелых инфекций требует терапии антибиотиками широкого спектра действия, при выявлении вирусной природы заболевания (ЦМВ, герпес 1-2 типа) – применение соответствующих противовирусных препаратов.

Прогноз

При успешной ТГСК прогноз в целом благоприятный, он во многом определяется тяжестью сформировавшихся к моменту ТГСК хронических очагов инфекции. Средняя продолжительность жизни больных СВО без проведения им ТГСК в настоящий момент составляет 11 лет. Больные с изолированной тромбоцитопенией имеют лучший прогноз, он зависит от возможности уменьшить риск кровотечений.

3.6 Диспансерное наблюдение

После установления диагноза, подбора доз препаратов пациент передается под диспансерное наблюдение педиатра (если есть должность - иммунолога) по месту жительства. Профилактическая терапия проводится амбулаторно, длительно/пожизненно. Больные и члены их семей должны быть обучены правилам индивидуальной гигиены.

Лабораторные исследования

- Общий клинический анализ крови (обязателен подсчет лейкоцитарной формулы) проводится 1 раз в 2-3 месяца, по показаниям чаще.
- Биохимический анализ крови с определением активности печеночных ферментов, СРБ - 1 раз в 6 мес, чаще по показаниям
- Общий анализ мочи - 2 раза в год и при интеркуррентных заболеваниях

Инструментальные исследования

- ЭКГ - 1 раз в год
- УЗИ брюшной полости - 1 раз в год
- Рентгенография грудной клетки - 1 раз в год

Периодичность осмотра специалистами, проводившими терапию и смежных специальностей

Иммунолог осматривает пациента 1 раз в 3 месяца в первый год наблюдения, далее 1 раз в 6 мес. При частых / хронических инфекционных заболеваниях - чаще.

Осмотр хирурга - 1 раз в год Осмотр окулиста - 1 раз в 6 мес.

Осмотр стоматолога - 1 раз в год Осмотр ЛОР врача - 1 раз в год

Вакцинация: не показана.

Возможности хирургического вмешательства: ограничены числом тромбоцитов, перед вмешательством требуется терапия ромипластином или заместительная терапия тромбоконцентратом. Возможности ортодонтического лечения: не ограничены.

Основные положения при развитии других заболеваний

В случае лихорадки и/или значимых очагов инфекции - срочная госпитализация в стационар, немедленное назначение антибиотиков широкого спектра действия парэнтерально.

Рекомендации по оформлению инвалидности: рекомендовано оформление инвалидности.

3.7 Социальная и психологическая реабилитация

Возможность пребывания в организованном коллективе: на фоне профилактической терапии возможно пребывание в детском коллективе при условии избегания пациентами травмоопасных ситуаций.

Возможность путешествий, поездок за границу, пребывания в детском оздоровительном лагере ограничена эпидемиологической ситуацией и возможностью регулярной профилактической терапии.

Возможность нагрузок и занятий спортом: возможны бесконтактные виды спорта (плавание, др.).

3.8 Выбор профессии

При отсутствии ТГСК избегать профессий, связанных возможными травмами, а также с необходимостью частых поездок в самолетах и поездах. Избегать работы в больших коллективах, работы, требующей длительного проезда в общественном транспорте. При успешной ТГСК ограничений нет.

3.9 Отношение к рождению детей

Без ТГСК детородная функция обычно не страдает, после проведенной ТГСК возможно бесплодие.

3.10 Пренатальная диагностика и генетическое консультирование

Семья больного СВО

Необходима пренатальная диагностика при всех последующих беременностях матери в данном или других браках. Необходимо тестирование на носительство мутации сестер больного, всех сестер матери детородного возраста, по показаниям - других родственников женского пола.

Больной СВО

Пренатальная диагностика не показана, так как риск заболевания у мальчиков (сыновей больного) отсутствует, у девочек (дочерей больного) составляет менее 0.1%. Риск носительства пораженного гена у дочерей больного составляет 50%, необходимо обследование до достижения детородного возраста, семейное консультирование.

4. Характеристика требований

4.1 Модель пациента. Синдром Вискотта-Олдрича

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Синдром Вискотта-Олдрича
Стадия заболевания	Нет
Фаза заболевания	Нет
Осложнения	<p>Система органов кроветворения и кровь Тромбоцитопения с кровоточивостью. Иммунная система Гуморальный иммунодефицит. Клеточный иммунодефицит. Система микроциркуляции Кровоточивость (пурпура). Микротромбообразование (ДВС-синдром). Пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка Пищеводное кровотечение. Желудочное кровотечение. Кровотечение из двенадцатиперстной кишки. Толстый кишечник Кровотечение из толстого кишечника. Колит Органы зрения Кровоизлияние в ткань оболочек глаза и в конъюнктиву. Кровоизлияние в переднюю камеру (гифема). Кровоизлияние в стекловидное тело (гемофтальм). ЦМВ хориоретинит Орган обоняния Носовое кровотечение. Другие осложнения Атопический дерматит Инфекционные проявления Аутоиммунная гемолитическая анемия Геморрагические васкулиты Нефрит Артрит</p>

	Злокачественные новообразования
Код по МКБ-10	D82.0

4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Анамнестические и объективные данные:

случаи повторных тяжелых инфекций и/или смертей мальчиков в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний и/или кровотечений

анамнестические сведения о геморрагическом синдроме (кожная сыпь, кровотечения, стул с кровью), инфекционных заболеваниях у ребенка, наличии атопического дерматита отставание в росте, наличие петехий, экхимозов, проявлений атопического дерматита, инфицированных очагов

локализованная или генерализованная лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия

Лабораторные данные:

тромбоцитопения со снижением объема тромбоцитов

снижение CD8 лимфоцитов, В-лимфоцитов, относительное и абсолютное повышение натуральных киллеров

снижение реакции на митогены, снижение пролиферации в ответ на стимуляцию аллогенными клетками и моноклональными антителами к CD3, нарушение реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на специфические антигены

снижение уровня IgM, нормальный или сниженный уровень IgG, повышение IgA и IgE

выявление мутации гена WASP методом секвенирования

4.1.2 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для диагностики в стационаре представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Диагностика в стационаре

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.002.00 1	Прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный	1	100
B01.002.00 3	Ежедневный осмотр врачом-аллергологом-иммунологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	100
A01.06.003	Пальпация при патологии органов иммунной системы	1	100
A08.30.008	Молекулярно-биологическое исследование мутации генов в тканях	1	100
A12.06.001. 001	Исследование CD3+ лимфоцитов	1	100
A12.06.001. 002	Исследование CD4+ лимфоцитов	1	100
A12.06.001. 003	Исследование CD8+ лимфоцитов	1	100
A12.06.001. 004	Исследование CD16+/ CD56+лимфоцитов	1	100
A12.06.001.	Исследование CD19+лимфоцитов	1	100

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
005			
A12.06.001.006	Исследование CD20+лимфоцитов	1	100
A12.06.001.007	Исследование CD21+лимфоцитов	1	100
A12.06.001.008	Исследование CD25+лимфоцитов	1	100
A12.06.001.009	Исследование CD45+лимфоцитов	1	100
A12.06.001.010	Исследование CD3±HLADR±лимфоцитов	1	100
A12.06.001.011	Исследование HLADR±лимфоцитов	1	100
A09.05.054	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	1	100
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	100
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	100

4.1.3 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Алгоритмы лечения СВО разнообразны и, как правило, рассматриваются на индивидуальной основе ТГСК считается золотым стандартом лечения СВО.. Консервативное лечение включает в себя антибиотики и внутривенные иммуноглобулины для больных с повторными инфекциями. При экземе применяются стандартные меры. . Переливания тромбоцитов должны проводиться в случае активного кровотечения, не купируемого консервативными методами; желательно воздерживаться от трансфузий у пациентов, ожидающих ТГСК. Аутоиммунные проявления могут быть трудно контролируемы, иммуносупрессию следует подбирать индивидуально. Лечение лимфом проводится по стандартным схемам.

4.1.4 Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме, показанной на Рисунке 4.1.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
Системные противомикробные препараты			1	-	-
	Иммунные сыворотки и иммуноглобулины		1	-	-
		Имуноглобулин человека нормальный	1	10 000 мг	100 000 мг

Рисунок 4.1

Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной. В каждом конкретном случае доза ВВИГ должна быть подобрана пациенту индивидуально, согласно инструкции к применению лекарственного перпарата. Эквивалентная курсовая доза – рассчитана как доза при средней продолжительности терапии ВВИГ 10 месяцев.

4.1.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Все больные с синдромом Вискотта-Олдрича являются кандидатами для проведения трансплантации гематопоэтических стволовых клеток (ТГСК), как единственного куративного метода данного заболевания. При легком течении заболевания, проявляющимся изолированной тромбоцитопенией, возможно консервативное ведение больного. При отказе от ТГСК при тяжелом течении заболевания, а также на период подготовки к ТГСК с момента постановки диагноза больные СВО должны получать постоянную заместительную терапию ВВИГ, по показаниям профилактическую терапию антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми препаратами.

При возникновении инфекции на фоне профилактической терапии необходимо немедленное назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, как правило парэнтерально.

Дерматит может требовать комплексного лечения с применением антибиотиков. Стероидные мази и кремы обычно эффективны в его лечении, однако иногда может потребоваться проведение коротких курсов системных стероидов. Нередко применение антибиотиков приводит к улучшению симптомов экземы, что говорит о влиянии бактериального фактора на ее развитие. Необходимо принимать во внимание наличие пищевой аллергии и соответственно корректировать диету.

4.1.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

В связи с тромбоцитопенией рекомендовано избегать травмоопасных ситуаций, контактных видов спорта, детям младшего возраста (1-4 года) носить пенополиуретановый шлем.

4.1.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Перечень медицинских, услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Услуги по уходу за пациентом

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
В04.002.00 1	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога	1	100
В03.016.00 3	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	100
В03.016.00 4	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	100
В03.016.00 6	Анализ мочи общий	1	100
А05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	100
А04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной	1	100

	полости (комплексное)		
V04.004.00 1	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога	0,2	20
V04.010.002	Профилактический прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга	0,2	20
V04.028.00 1	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога	0,2	20
V04.029.00 1	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога	0,2	20
V04.023.00 1	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-невролога	0,2	20

4.1.8 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Профилактическая терапия проводится амбулаторно, под контролем педиатра и врача-иммунолога. Однако первоначальное обследование и подбор терапии рекомендовано проводить в дневном или круглосуточном отделении (в зависимости от общего состояния) ЛПУ, которое должно иметь в структуре отделение (палату) анестезиологии-реанимации, отделение хирургии, способное выполнять торакальные и абдоминальные операции любой степени сложности. Кроме того, необходимо иметь в штате гастроэнтеролога, невропатолога, окулиста, ЛОР-врача. Обязательно наличие цитологической, иммунологической, бактериологической, биохимической и экспресс-лабораторий.

4.1.9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Использовать пищу, прошедшую термическую обработку. Для питья использовать только бутылированную или кипяченую воду. При наличии аллергоанамнеза исключать причинно-значимые продукты

4.1.10 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие пациент (опекун пациента) дает в письменном виде.

Пациенту (опекуну) следует объяснить необходимость и правила режима, диеты, необходимость терапии ВВИГ, а также другой фармакологической интервенции.

4.1.11 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

Протокол перестает действовать после выполнения ТГСК (медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями протокола ТГСК). При развитии лимфопролиферативного расстройства медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями протокола ведения больных с соответствующим заболеванием/синдромом:

4.1.12 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы СВО и их характеристика представлены в таблице 3.

Таблица 3 Возможные исходы СВО и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии признаки	и	Ориентировочное время достижения	Преимственность и этапность оказания
---------------------	---------------------	-------------------	---	----------------------------------	--------------------------------------

			исхода, лет	медицинской помощи
ТГСК	70	Выполнение ТГСК	2	Пациент ведется по протоколу ТГСК
Летальный исход	15	Наступление смерти в результате инфекционных / геморрагических осложнений, злокачественных новообразований	9 - 13	–

5 Графическое, схематическое и табличное представления протокола

Не предусмотрены.

6 Мониторирование протокола

6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола

Мониторирование проводится в медицинских организациях, оказывающих стационарную педиатрическую помощь больным.

Учреждение, ответственное за мониторингование настоящего протокола, назначают в установленном порядке. Перечень медицинских учреждений, в которых проводят мониторингование настоящего протокола, определяет ежегодно учреждение, ответственное за мониторингование. Медицинские организации информируют о включении в перечень по мониторингованию протокола письменно.

Мониторирование протокола включает в себя:

- сбор информации о ведении пациентов с диагностированным СВО;
- анализ полученных данных;
- составление отчета о результатах проведенного анализа;
- представление отчета в Федеральный орган исполнительной власти.

Исходными материалами при мониторинговании являются:

- медицинская документация;
- тарифы на медицинские услуги;
- цены на лекарственные препараты.

При необходимости при мониторинговании стандарта могут быть использованы и иные медицинские и немедицинские документы.

6.2 Принципы рандомизации

В настоящем протоколе рандомизация (медицинских учреждений, пациентов и т.д.) не предусмотрена.

6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений

Информацию о побочных эффектах лекарственных средств, возникших в процессе ведения больных, регистрируют в отчёте.

6.4 Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол

Оценка выполнения стандарта проводится один раз в год по результатам анализа сведений, полученных при мониторинговании. Внесение изменений в протокол проводится в случае получения информации при получении убедительных данных о необходимости изменений требований протокола обязательного уровня.

6.5 Порядок и исключения пациентов из мониторинга

Пациент считается включенным в мониторингование при установлении диагноза СВО. Исключение из мониторингования проводится в случае невозможности продолжения наблюдения.

В этом случае в отчёте регистрируется причина исключения пациента из протокола.

6.6 Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола

Оценка качества жизни пациента при выполнении настоящего протокола не предусмотрена.

6.7 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества

Расчет затрат на выполнение минимального объема медицинской помощи по протоколу проводят по формуле, утвержденной в установленном порядке. При оценке затрат учитываются все медицинские услуги, лекарственные средства, назначенные пациенту.

При включении в план оказания медицинской помощи услуг и лекарственных средств дополнительного ассортимента они включаются в рассчитываемую общую стоимость выполнения протокола.

6.8 Сравнение результатов

При мониторинговании стандарта ежегодно проводится сравнение результатов выполнения требований протокола.

6.9 Порядок формирования отчета

В ежегодный отчет о результатах мониторингования включаются количественные результаты, полученные при разработке медицинских карт, и их качественный анализ, выводы, предложения по актуализации протокола.

Отчет представляет в организацию, ответственную за мониторингование настоящего протокола.

Результаты отчета могут быть опубликованы в открытой печати.

Приложение А (справочное)

Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий

Унифицированная шкала оценки включает в себя:

- уровень убедительности доказательства А — доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемого утверждения;
- уровень убедительности доказательства В — относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение;
- уровень убедительности доказательства С — достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств;
- уровень убедительности доказательства D — достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства в конкретной ситуации;
- уровень убедительности доказательства Е — веские отрицательные доказательства: есть достаточно убедительные доказательства для того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

Список литературы

1. Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. Авторы :Айзенберг В.Л., Балашов Д.Н., Биккулова Д.Ш., Вдовин В.В., Володин Н.Н., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Евдокимова М.А., Жарков П.А., Журина, О.Н., Зозуля Н.И., Инякова Н.В., Карачунский А.И., Клипинина Н.В., Копылов К.Г., Кузминова Ж.А., Кумирова Э.В., Кумскова М.А., Лазарев В.В., Луговская С.А., Лукина Е.А., Лунякова Е.А., Масчан М.А., Морщакова Е.Ф., Мякова Н.В., Новичкова Г.А., Орлов А.Б., Панкратьева Л.Л., Полевиченко Е.В., Птушкин В.В., Румянцева Ю.В., Самочатова Е.В., Свирин П.В., Сигарева И.А., Скворцова Ю.В., Скобин В.Б., Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А., Стефаненко Е.А., Тарасова И.С., Хаин А.Е., Хамин И.Г., Харькин А.В., Хачатрян Л.А., Цветаева Н.В., Цыпин Л.Е., Чернов В.М., Щербина А.Ю., Щукин В.В.// Москва. Издательская группа « ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656.
2. Sasahara Y. WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatr Int.* 2016 Jan;58(1):4-7.
3. Cotta-de-Almeida V, Dupré L, Guipouy D, Vasconcelos Z. Signal Integration during T Lymphocyte Activation and Function: Lessons from the Wiskott-Aldrich Syndrome. *Front Immunol.* 2015 Feb 9;6:47.
4. Petersen SH, Sendel A, van der Burg M, Westerberg LS. Unraveling the repertoire in wiskott-Aldrich syndrome. *Front Immunol.* 2014 Oct 27;5:539.
5. Bosticardo M, Ferrua F, Cavazzana M, Aiuti A. Gene therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome. *Curr Gene Ther.* 2014;14(6):413-21.
6. Pai SY, Cowan MJ. Stem cell transplantation for primary immunodeficiency diseases: the North American experience. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Dec;14(6):521-6.
7. Buchbinder D, Nugent DJ, Phillipovich AH. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet.* 2014 Apr 3;7:55-66.
8. Matalon O, Reicher B, Barda-Saad M. Wiskott-Aldrich syndrome protein--dynamic regulation of actin homeostasis: from activation through function and signal termination in T lymphocytes. *Immunol Rev.* 2013 Nov;256(1):10-29.
9. Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 May;1285:26-43.
10. Liu CH, Wu KH, Lin TY, Wei CC, Lin CY, Chen XX, Lee WI. Wiskott-Aldrich syndrome with IgA nephropathy: a case report and literature review. *Int Urol Nephrol.* 2013 Oct;45(5):1495-500.
11. Ariga T. Wiskott-Aldrich syndrome; an x-linked primary immunodeficiency disease with unique and characteristic features. *Allergol Int.* 2012 Jun;61(2):183-9.