

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 врожденной нейтропенией**

**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 .....	5
3.4	Общие подходы (принципы) к диагностике врождённых нейтропений .....	5
3.5	Общие подходы (принципы) к терапии врождённых нейтропений .....	7
3.6	Диспансерное наблюдение .....	7
3.7	Социальная и психологическая реабилитация .....	8
3.8	Выбор профессии .....	9
3.9	Отношение к рождению детей .....	9
3.10	Пренатальная диагностика и генетическое консультирование .....	9
4	Характеристика требований .....	9
4.1	Модель пациента 1. Нейтропения тяжёлая врождённая .....	9
4.2	Модель пациента 2. Нейтропения циклическая .....	15
5	Графическое, схематическое и табличное представления протокола .....	20
6	Мониторирование протокола .....	20
6.1	Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола .....	20
6.2	Принципы рандомизации .....	21
6.3	Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений .....	21
6.4	Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол .....	21
6.5	Порядок и исключения пациентов из мониторинга .....	21
6.6	Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола .....	21
6.7	Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества .....	21
6.8	Сравнение результатов .....	21
6.9	Порядок формирования отчета .....	21
Приложение А (справочное) Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий .....		

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**  
**(ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ)**  
**ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМИ**  
**НЕЙТРОПЕНИЯМИ**

Clinical recommendations (Protocols for patients treatment). Diagnostics and treatment of patients with congenital neutropenias

## **1. Область применения**

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протокол лечения) по диагностике и лечению пациентов с врождёнными нейтропениями (далее – протокол), определяющий объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при подозрении на врождённую нейтропению.

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 врождёнными нейтропениями» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и лечения пациентов с врождёнными нейтропениями;
- 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**

Тяжелая врожденная нейтропения - это генетически обусловленная, гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся наличием в костном мозге обрыва созревания на уровне промиелоцита, снижением абсолютного количества нейтрофилов (АКН) в периферической крови менее 500 клеток в 1 мкл, возникновением с первых месяцев жизни повторных бактериальных инфекций. В популяции врожденная нейтропения встречается с частотой 1-2 случая на 1 млн населения. Среди заболевших детей отмечается примерно равное соотношение полов.

#### **3.2 Классификация**

Выделяют тяжелую врожденную нейтропению, циклическую нейтропению, нейтропению, ассоциированную с другими врожденными состояниями.

Кроме того, выделяют нейтропении с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типами наследования.

#### **3.3 Клиническая картина**

В клинической картине преобладают гнойные бактериальные и инвазивные грибковые инфекции. Так, повторные или тяжело протекающие инфекции: омфалит, парапроктит, абсцессы, острые лимфадениты, стоматиты, гингивиты, гнойные отиты, пневмонии, также и случаи сепсиса в первые 6-12 месяцев жизни требуют исключения диагноза врожденной нейтропении. При циклической нейтропении инфекции обычно развиваются с определенной периодичностью во время нейтропенической фазы, обычно с интервалом в 21 день. У более старших детей нередко отмечаются признаки хронического гингивита, парадонтита.

Примерно в 20% случаев врожденная нейтропения осложняется развитием миелодиспластического синдрома (МДС) или острого миелолейкоза (ОМЛ), в связи с этим необходим регулярный контроль миелограммы и цитогенетических нарушений (не реже 1 раза в год)

#### **3.4 Общие подходы (принципы) к диагностике врождённых нейтропений**

Анамнез

При сборе семейного анамнеза врожденную нейтропению можно заподозрить при склонности родственников к частым тяжелым инфекционным заболеваниям, ранней

потере зубов, наличие в семейном анамнезе случаев смертей детей в раннем возрасте от инфекций. Близкородственный брак между родителями увеличивает вероятность аутосомно-рецессивной патологии.

При опросе родителей следует уточнить сроки возникновения, частоту и тяжесть проявления инфекционных заболеваний у ребенка (омфалита, парапроктита, кожных абсцессов, острых лимфаденитов, стоматитов, гингивитов, отитов, бронхопневмоний и инфекций других локализаций), эпизодов немотивированной лихорадки, сроки и частоту госпитализаций в стационары. Опросить, как у ребенка заживают раны после порезов, ссадин, травм.

При оценке результатов предыдущих анализов крови пациента уточнить возраст, когда было впервые обнаружено снижение АЧН в периферической крови, продолжительность и степень нейтропении. Все клинические анализы крови пациента желательнее представить в виде таблицы.

#### Физикальное обследование

Оценка физического развития: из-за перенесенных частых инфекций дети могут отставать в физическом развитии. Термометрия: из-за инфекций возможно повышение температуры тела. Важно обратить внимание на наличие кожных сыпей, фурункулов, кожных абсцессов. Оценка состояния слизистой полости рта, зубов: стоматиты, частые гингивиты приводят к расшатыванию и ранней потере зубов. Необходимо оценить размеры, консистенцию, болезненность периферических лимфоузлов: из-за частых инфекционных заболеваний возможно развитие локализованной или генерализованной лимфоаденопатии. Спленомегалия иногда развивается при длительном применении Г-КСФ у пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией.

#### Лабораторная диагностика

- Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы вручную
- Биохимический анализ крови с обязательным исследованием мочевины, креатинина, билирубина, АлТ, АсТ, ЛДГ, ЩФ, глюкозы.
- Серологическое исследование на гепатиты А, В, С, D, ВИЧ, ВЭБ, парвовирус. При необходимости для верификации инфекции возможно использование ПЦР-диагностики.
- Посевы с определением антибиотикочувствительности из очагов инфекции (включая посев крови и мочи при соответствующей симптоматике).
- Копрология при подозрении на болезни обмена.
- Морфологическое исследование костного мозга. При циклической нейтропении пункцию костного мозга проводить во время НЕЙТРОПЕНИЧЕСКОЙ ФАЗЫ.
- Цитогенетическое исследование костного мозга
- При подозрении на наличие первичного иммунодефицитного состояния – иммуноглобулины сыворотки, фенотипирование лимфоцитов.
- Определения наличия антинейтрофильных антител.
- Проведение молекулярно-генетического анализа  
Анализ на выявление мутации генов ELANE, HAX1, WASP, G6PC и др. проводится с помощью полимеразной цепной реакции и последующего прямого автоматического секвенирования продуктов.

#### Инструментальная диагностика

- Ультразвуковое исследование брюшной полости.
- При наличии соответствующей симптоматики - рентгенография грудной клетки, придаточных пазух носа, или компьютерная томография этих локализаций

Другие инструментальные исследования - при наличии соответствующих клинических показаний.

Дифференциальный диагноз следует проводить:

- С приобретенными нейтропениями
- С гемобластозами (острый лимфобластный или миелобластный лейкоз, миелодиспластический синдром)
  - С нейтропениями на фоне первичных иммунодефицитов

### **3.5 Общие подходы (принципы) к терапии врождённых нейтропений**

Все больные с врожденной нейтропенией нуждаются в терапии препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), выпускаемые в формах филграстим или ленограстим. Доза препарата подбирается индивидуально и варьирует от 5 мкг\кг\сут до 80 мкг\кг\сут подкожно. Режим введения также подбирается индивидуально – от ежедневного введения до введения 2-3 раза в неделю. Целью терапии является поддержание концентрации гранулоцитов крови не менее 1000 в мкл.

При проведении терапии необходимо мониторировать концентрацию нейтрофилов. Во время подбора дозы при терапии Г-КСФ ежедневно забор крови производится через 18 часов после введения, при более редком введении - в день инъекции. Такой режим контроля осуществляется в первые 4-6 недель лечения или до подбора адекватной дозы Г - КСФ.

Около 10-15% больных не отвечают на терапию даже максимальными дозами Г-КСФ. У таких больных необходимо проведение профилактической антибактериальной и противогрибковой терапии и рассмотрение вопроса о трансплантации гематopoэтических стволовых клеток.

При возникновении инфекции на фоне терапии или без таковой необходимо немедленное взятие общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.

При развитии МДС\ОМЛ необходимо немедленно рассмотреть вопрос о проведении ТГСК.

Ч

### **3.6 Диспансерное наблюдение**

Лечение пациентов может проводиться амбулаторно, в том числе и в домашних условиях обученными родителями. Однако первоначальное обследование и подбор терапии рекомендовано проводить в стационарном 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 эндокринолога, гастроэнтеролога, невропатолога, окулиста, ЛОР-врача. Обязательно наличие цитологической, иммунологической,

бактериологической, биохимической и экспресс-лаборатории. После установления диагноза, подбора дозы препарата Г-КСФ пациент передается под диспансерное наблюдение педиатра (если есть должность - гематолога) по месту жительства. Терапия препаратами Г-КСФ проводится длительно/пожизненно. Больные и члены их семей должны быть обучены навыкам подкожных инъекций и правилам индивидуальной гигиены.

Инструментальные исследования:

ЭКГ - 1 раз в год

УЗИ брюшной полости - 1 раз в год

Денситометрия - 1 раз в год

Рентгенография грудной клетки - по показаниям

Костно-мозговая пункция, цитогенетическое исследование костного мозга для исключения развития миеодиспластического синдрома\лейкоза – 1 раз в год.

Гематолог, проводивший лечение, после подбора индивидуальной дозы и кратности введения препаратов Г-КСФ, осматривает пациента 1 раз в 3 месяца. При снижении АЧН менее 1000 /мкл, возникновении инфекционного заболевания - чаще. Осмотр хирурга - 1 раз в год Осмотр стоматолога - 1 раз в год Осмотр ЛОР врача - 1 раз в год

Вакцинация: живыми вакцинами возможна при уровне гранулоцитов стойко выше 500 кл/мкл, по возможности необходима замена на инактивированные. Вакцинация инактивированными вакцинами проводится по стандартному графику.

Возможно проведение оперативного вмешательства при получении адекватной дозы Г-КСФ и при АЧН более 1000/мкл и/или на фоне упреждающей антибактериальной терапии.

Возможность ортодонтического лечения: при получении адекватной терапии возможна постановка ортодонтического аппарата при отсутствии на нем острых краев и шероховатых поверхностей

В случае лихорадки и/или очагов инфекции - срочная госпитализация в стационар, немедленное назначение антибиотиков широкого спектра действия и коррекция дозы и частоты введения препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Рекомендовано оформление инвалидности

### **3.7 Социальная и психологическая реабилитация**

Возможность пребывания в организованном коллективе.

После подбора дозы и кратности введения возможно пребывание в детском коллективе при условии соблюдении пациентами правил личной гигиены и гигиены полости рта.

Возможность путешествий, поездок за границу, пребывания в детском оздоровительном лагере

Ограничена эпидемиологической ситуацией и клинико-лабораторным статусом пациента и возможностью получать препарат Г-КСФ.



Возможность нагрузок и занятий спортом: физические нагрузки не противопоказаны

### 3.8 Выбор профессии

При уровне АКН > 1000/мкл ограничений нет.

### 3.9 Отношение к рождению детей

Детородная функция больных с врожденной нейтропенией без проведения ТГСК не нарушена.

Необходимо планирование беременности и проведение пренатальной диагностики.

### 3.10 Пренатальная диагностика и генетическое консультирование

- Мутация гена ELA2 характерна для пациентов с циклической нейтропенией и части пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией с аутосомно-доминантным типом наследования
- Мутация генов HAX1, G6PC - причина тяжелой врожденной нейтропении с аутосомно-рецессивным типом наследования
- Мутация гена WASP - причина тяжелой врожденной нейтропении с X-сцепленным типом наследования

При врожденной нейтропении с аутосомно - доминантным типом наследования и при циклической нейтропении риск развития заболевания потомства больного составляет 50%.

При врожденной нейтропении с аутосомно - рецессивным типом наследования риск рождения носителя патогенной мутации 50% (кроме близкородственных браков, в которых есть риск рождения больного ребенка)

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

В случае X-сцепленной нейтропении пренатальная диагностика потомства больного 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 1. Нейтропения тяжелая врожденная

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Нейтропения тяжелая врожденная
Стадия заболевания	Нет
Фаза заболевания	Нет

Осложнения	Бактериальные инфекции: отиты, инфекции респираторного тракта, пневмонии; абсцессы лёгких, печени; инфекции мочевыводящих путей, ЖКТ; перитонит; сепсис. Миелодиспластический синдром Острый миелобластный лейкоз
Код по МКБ-10	D70, D84.8

#### 4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

- АКН < 0.5 10<sup>9</sup>/л в 3 или более анализах крови, взятых в течение первых 6 мес. жизни
- АКН < 1.0 10<sup>9</sup>/л в 3 или более анализах крови, взятых в течение первых 6 мес. жизни и при наличии клиники повторных бактериальных инфекций
- В миелограмме - обрыв созревания на уровне промиелоцита
- Отсутствие у пациента острого лейкоза, миелодиспластического синдрома, апластической анемии

Выявление мутации гена ELA2, NAX и других подтверждают диагноз.

#### 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
B01.002.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога или иммунолога первичный	1	100
B01.002.003	Ежедневный осмотр врачом-гематологом\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
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	100
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	100
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	100
A12.06.016	Проведение серологической реакции на различные инфекции, вирусы	1	100
A26.05.017	Молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	0,2	20

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A26.05.019	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит С (Hepatitis C virus)	0,2	20
A26.05.020	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит В (Hepatitis B virus)	0,2	20
A26.05.011	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барра (Epstein – Barr virus)	0,2	20
A26.05.023	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит D (Hepatitis D virus)	0,2	20
A26.05.021	Молекулярно-биологическое исследование плазмы крови на концентрацию РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1)	0,2	20
A26.01.005	Бактериологическое исследование гнойного отделяемого	0,2	20
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,2	20
V03.016.010	Копрологическое исследование	1	100
A11.05.002	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции	1	100
A08.05.001	Цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга)	1	100
V03.052.001	Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	1	100

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

Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой. В каждом анализе рассчитывать АКН. Если нейтропения выявлена на фоне инфекционного заболевания, повторить клинический анализ крови дважды, через 1 и 2 недели после выздоровления от инфекции. При подозрении на циклическую нейтропению анализ крови берется 3 раза в неделю в течение 6 недель.

Костный мозг аспирируется из 1-2 анатомических точек. Для пункций используются передние и задние гребни крыльев подвздошных костей. **Стернальная пункция вследствие высокого риска повреждения органов грудной клетки, в частности сердца с последующей его тампонадой, ЗАПРЕЩЕНА!**

У детей в возрасте до года возможно использование для пункции бугристой большеберцовой кости.

#### 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
Препараты, влияющие на кроветворение и кровь			1	-	-
	Стимуляторы гемопоэза		1	-	-
		Филграстим	0,5	210 мкг	21000 мкг
		Молграмостим	0,1	210 мкг	21000 мкг
		Ленограстим	0,2	210 мкг	21000 мкг
		Пэгфилграстим	0,2	210 мкг	21000 мкг

Рисунок 4.1

Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной. В каждом конкретном случае доза препарата Г-КСФ должна быть подобрана пациенту индивидуально, согласно инструкции к применению лекарственного препарата. Эквивалентная курсовая доза – рассчитана для 100 введений препарата (возможно продление курса); должна быть подобрана индивидуально.

#### 4.1.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Терапия Г-КСФ направлена на поддержание концентрации нейтрофилов более 1000 в 1 мкл. Дозировка и кратность введения подбирается индивидуально. Обычно препарат вводится в начальной дозе 5 мкг на кг массы тела один раз в день. При отсутствии ответа примерно каждые 7 дней ежедневная доза увеличивается на 5-10 мкг/кг/сут. до того времени, когда количество нейтрофилов в периферической крови достигнет  $1.0-1.5 / 10^9$  л. Максимальная доза 80 мкг/кг/сутки. Такая подобранная доза используется длительно.

Препарат вводится подкожно, рекомендуемые места инъекций - околопупочная область, наружная часть плеча и бедра. Рекомендуется чередовать места инъекций. К побочным реакциям относятся гиперемия и болезненность в месте инъекции, повышение температуры, боль в костях и мышцах, боль в животе. Все эти реакции не требуют отмены препарата, однако часто замена одной формы Г-КСФ на другую приводит к уменьшению побочных эффектов.

При наличии жизнеугрожающей инфекции на фоне тяжелой нейтропении возможно применение инфузии донорских гранулоцитов. Гранулоциты изолируются из АВО совместимой крови здоровых доноров, имеющих тот же ЦМВ статус, что и реципиент. Для мобилизации гранулоцитов как правило используется сочетание Г-КСФ в дозе 4-8 мкг/кг с дексаметазоном 8 мг однократно. Гранулоциты выделяются с помощью афереза через 15-18 часов после этого. Гранулоциты облучаются и вводятся больному в тот же день в дозе не менее 10 000. Терапия как правило проводится ежедневно или через день до разрешения жизнеугрожающей инфекции.

При отсутствии эффекта от терапии Г-КСФ терапией выбора является назначение профилактической антибактериальной терапии ампициллином в дозе 50 мг/кг/сутки или ципрофлоксацином 15 мг/кг в сутки в два приема на весь период существования нейтропении, а также противогрибковой терапии флюконазолом 5 мг/кг в сутки в два приема.

Показания к ТГСК :

- Отсутствие ответа у пациента (АКН на повышается до 1000-1500/мкл при использовании препарата в дозе 80 мкг/кг/сут.)
- Осложнение врожденной нейтропении МДС или острым миелолейкозом
- Обнаружение мутации гена Г-КСФ рецептора и/или цитогенетических аномалий в КМ (трисомия 7 и делеция 7q, моносомия 5 и делеция 5q)

При наличии показаний ТГСК выполняется в соответствии с соответствующим протоколом.

Профилактическая терапия проводится амбулаторно (в том числе и на дому), под контролем педиатра и врача-гематолога. 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.

#### **4.1.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации**

При уровне АКН > 1000 / мкл ограничений нет. Требуется соблюдение правил личной гигиены и гигиены полости рта.

#### **4.1.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам**

Требования к соблюдению пациентами правил личной гигиены

- Тщательное, не менее 15 минут, мытье рук (намыливать тыльную, ладонную поверхность и межпальцевые промежутки). Вытирать руки до того, как закрыть кран с водой.
- Ежедневное мытье под душем.
- При образовании ран, порезов, мацераций - обработка мест ранений раствором антисептика.
- Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; использование только мягких зубных щёток; для лучшего очищения межзубных промежутков использовать специальные «скользящие и плоские» зубные нити.
- При возникновении афт во рту: 4 раза в день полоскание полости рта
- дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, раствором Braunol или Betaisodon), 1-2 раза в день обработка полости рта вяжущими средствами (Kamillosan), при дефектах слизистой полости рта исключить использование зубных щёток и нитей.

- Питание: использование пищи, прошедшей термическую обработку. Для питья использовать только бутылированную или кипяченую воду
- Обязательная личная гигиена родителей и посетителей, исключение контактов с инфекционными больными, исключение посещения людных мест.
- Избегать употребление ректальных свечей, у девушек использование гигиенических прокладок вместо тампонов.

#### 4.1.8 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

При АКН > 1000 / мкл ограничений нет.

В случае сохранения АКН менее 1000 кл\мкл использовать пищу, прошедшую термическую обработку. Для питья использовать только бутылированную или кипяченую воду. Нельзя употреблять в пищу продукты, содержащие живые бактериальные и грибковые культуры (биокефиры, биоогурты, сыры с плесенью), продукты брожения и сквашивания (квашенная капуста, квас и др).

#### 4.1.9 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 препаратами Г-КСФ, а также другой фармакологической интервенции.

#### 4.1.10 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 МДС или ОМЛ медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями протокола ведения больных с соответствующим заболеванием/синдромом

#### 4.1.11 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы тяжелой врожденной нейтропении и их характеристика представлены в таблице 3.

Таблица 3 Возможные исходы тяжелой врожденной нейтропении и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, лет	Преимущества и этапность оказания медицинской помощи
ТГСК	20%	-		Пациент ведется по протоколу ТГСК
Летальный исход	10%	Наступление		—

		смерти в результате инфекционных осложнений,		
Трансформация в миелодиспластический синдром (МДС)	10	Анемия, нейтропения, тромбоцитопения, диспластическая морфология красного / гранулоцитарного / мегакариоцитарного ростка, появление клональных цитогенетических аномалий в > 5% бластов костного мозга	10	Пациент ведется по протоколу МДС
Трансформация в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)	10	Гиперлейкоцитоз, характерные изменения костного мозга, цитогенетические аномалии	10	Пациент ведется по протоколу ОМЛ
Контроль симптоматики	70%			

#### 4.2 Модель пациента 2. Нейтропения циклическая

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Нейтропения циклическая
Стадия заболевания	Нет
Фаза заболевания	Нет
Осложнения	Бактериальные инфекции: отиты, инфекции респираторного тракта, пневмонии; абсцессы лёгких, печени; инфекции мочевыводящих путей, ЖКТ; перитонит; сепсис.
Код по МКБ-10	D70 D84.8

##### 4.2.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

- Наличие циклического падения уровня нейтрофилов в периферической крови менее  $< 0.5 \cdot 10^9/\text{л}$  в течение 3-4 дней (обычно с интервалом 21 день)
- В миелограмме выполненной во время нейтропенической фазы - обрыв созревания на уровне промиелоцита

- Отсутствие у пациента острого лейкоза, миелодиспластического синдрома, апластической анемии

Выявление мутации гена ELA2 и других подтверждают диагноз.

#### 4.2.2 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
V01.002.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога или иммунолога первичный	1	100
V01.002.003	Ежедневный осмотр врачом-гематологом или 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
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	100
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	100
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	100
A12.06.016	Проведение серологической реакции на различные инфекции, вирусы	1	100
A26.05.017	Молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)	0,2	20
A26.05.019	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит С (Hepatitis C virus)	0,2	20
A26.05.020	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит В (Hepatitis B virus)	0,2	20
A26.05.011	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барра (Epstein – Barr virus)	0,2	20
A26.05.023	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит D (Hepatitis D virus)	0,2	20
A26.05.021	Молекулярно-биологическое исследование плазмы крови на концентрацию РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1)	0,2	20



Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A26.01.005	Бактериологическое исследование гнойного отделяемого	0,2	20
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,2	20
V03.016.010	Копрологическое исследование	1	100
A11.05.002	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции	1	100
A08.05.001	Цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга)	1	100
V03.052.001	Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	1	100

#### 4.2.3 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой. В каждом анализе рассчитывать АКН. Если нейтропения выявлена на фоне инфекционного заболевания, повторить клинический анализ крови дважды, через 1 и 2 недели после выздоровления от инфекции. При подозрении на циклическую нейтропению анализ крови берется 3 раза в неделю в течение 6 недель.

Костный мозг аспирируется из 1-2 анатомических точек. Для пункций используются передние и задние гребни крыльев подвздошных костей. **Стерильная пункция вследствие высокого риска повреждения органов грудной клетки, в частности сердца с последующей его тампонадой, ЗАПРЕЩЕНА!**

У детей в возрасте до года возможно использование для пункции бугристости большеберцовой кости.

#### 4.2.4 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
Препараты, влияющие на кроветворение и кровь			1	-	-
	Стимуляторы гемопоэза		1	-	-
		Филграстим	0,5	60 мкг	6000 мкг
		Молграмостим	0,1	60 мкг	6000 мкг
		Ленограстим	0,2	60 мкг	6000 мкг
		Пэгфилграстим	0,2	60 мкг	6000 мкг

#### Рисунок 4.1

Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной. В каждом конкретном случае доза препарата Г-КСФ должна быть подобрана пациенту индивидуально, согласно инструкции к применению лекарственного препарата. Эквивалентная курсовая доза – рассчитана для 100 введений препарата (возможно продление курса); должна быть подобрана индивидуально.

#### **4.2.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов**

При циклической нейтропении дозировка препарата 5-10 мкг/кг/сут. может вводиться через день, 2 раза в неделю или еженедельно. Препарат вводится подкожно, рекомендуемые места инъекций - околопупочная область, наружная часть плеча и бедра. Рекомендуется чередовать места инъекций. К побочным реакциям относятся гиперемия и болезненность в месте инъекции, повышение температуры, боль в костях и мышцах, боль в животе. Все эти реакции не требуют отмены препарата, однако часто замена одной формы Г-КСФ на другую приводит к уменьшению побочных эффектов.

При наличии жизнеугрожающей инфекции на фоне тяжелой нейтропении возможно применение инфузии донорских гранулоцитов. Гранулоциты изолируются из АВО совместимой крови здоровых доноров, имеющих тот же ЦМВ статус, что и реципиент. Для мобилизации гранулоцитов как правило используется сочетание Г-КСФ в дозе 4-8 мкг/кг с дексаметазоном 8 мг однократно. Гранулоциты выделяются с помощью афереза через 15-18 часов после этого. Гранулоциты облучаются и вводятся больному в тот же день в дозе не менее 10 000. Терапия как правило проводится ежедневно или через день до разрешения жизнеугрожающей инфекции.

При отсутствии эффекта от терапии Г -КСФ терапией выбора является назначение профилактической антибактериальной терапии ампициллином в дозе 50 мг/кг/сутки или ципрофлоксацином 15 мг/кг в сутки в два приема на весь период существования нейтропении, а также противогрибковой терапии флюконазолом 5 мг/кг в сутки в два приема.

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.

#### **4.2.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации**

При уровне АКН > 1000 / мкл ограничений нет. Требуется соблюдение правил личной гигиены и гигиены полости рта.

#### **4.2.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам**

Требования к соблюдению пациентами правил личной гигиены

- Тщательное, не менее 15 минут, мытье рук (намыливать тыльную, ладонную поверхность и межпальцевые промежутки). Вытирать руки до того, как закрыть кран с водой.
- Ежедневное мытье под душем.
- При образовании ран, порезов, мацераций - обработка мест ранений раствором бриллиантовой зелени.
- Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; использование только мягких зубных щёток; для лучшего очищения межзубных промежутков использовать специальные «скользящие и плоские» зубные нити.
- При возникновении афт во рту: 4 раза в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, раствором Braunol или Betaisodon), 1-2 раза в день обработка полости рта вяжущими средствами (Kamillosan), при дефектах слизистой полости рта исключить использование зубных щёток и нитей.
- Питание: использование пищи, прошедшей термическую обработку. Для питья использовать только бутылированную или кипяченую воду
- Обязательная личная гигиена родителей и посетителей, исключение контактов с инфекционными больными, исключение посещения людных мест.
- Избегать употребление ректальных свечей, у девушек использование гигиенических прокладок вместо тампонов.

#### **4.2.8 Требования к диетическим назначениям и ограничениям**

При АКН > 1000 / мкл ограничений нет.

#### **4.2.9 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 препаратами Г-КСФ, а также другой фармакологической интервенции.

#### **4.2.10 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 МДС или ОМЛ медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями протокола ведения больных с соответствующим заболеванием/синдромом

#### 4.2.11 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы циклической нейтропении и их характеристика представлены в таблице 3.

Таблица 3 Возможные исходы циклической нейтропении и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, лет	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи
Летальный исход	10%	Наступление смерти в результате инфекционных осложнений,		–
Контроль симптоматики	90%			

#### 5Графическое, схематическое и табличное представления протокола

Не предусмотрены.

#### 6Мониторирование 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 диагностированными нейтропениями;
- анализ полученных данных;
- составление отчета о результатах проведенного анализа;
- представление отчета в Федеральнй 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 сценка 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 нейтропении. 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. Makaryan V, Zeidler C, Bolyard AA, Skokowa J, Rodger E, Kelley ML, Boxer LA, Bonilla MA, Newburger PE, Shimamura A, Zhu B, Rosenberg PS, Link DC, Welte K, Dale DC. The diversity of mutations and clinical outcomes for ELANE-associated neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2015 Jan;22(1):3-11.
3. Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res.* 2011;157:97-108.
4. Ward AC, Dale DC. Genetic and molecular diagnosis of severe congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2009 Jan;16(1):9-13.
5. Celkan T, Koç BŞ. Approach to the patient with neutropenia in childhood. *Turk Pediatri Ars.* 2015 Sep 1;50(3):136-44.
6. Lanternier F, Cypowyj S, Picard C, Bustamante J, Lortholary O, Casanova JL, Puel A. Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. *Curr Opin Pediatr.* 2013 Dec;25(6):736-47.
7. Tirali RE, Yalçınkaya Erdemci Z, Çehreli SB. Oral findings and clinical implications of patients with congenital neutropenia: a literature review. *Turk J Pediatr.* 2013 May-Jun;55(3):241-5.
8. Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanisms and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013 Dec;13(6):596-606.
9. Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect.* 2014 Jan;68 Suppl 1:S83-93.
10. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol.* 2013 Jul;50(3):198-206.
11. Hajishengallis E, Hajishengallis G. Neutrophil homeostasis and periodontal health in children and adults. *J Dent Res.* 2014 Mar;93(3):231-7.
12. Skokowa J, Welte K. Defective G-CSFR signaling pathways in congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013 Feb;27(1):75-88, viii.
13. Touw IP, Palande K, Beekman R. Granulocyte colony-stimulating factor receptor signaling: implications for G-CSF responses and leukemic progression in severe congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013 Feb;27(1):61-73, viii.
14. Boztug K, Klein C. Genetics and pathophysiology of severe congenital neutropenia syndromes unrelated to neutrophil elastase. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013 Feb;27(1):43-60, vii.
15. Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL, Tidwell T. ELANE mutations in cyclic and severe congenital neutropenia: genetics and pathophysiology. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013 Feb;27(1):19-41, vii.