

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 тяжелой комбинированной иммунной  
недостаточностью**

**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	7
3.3	Клиническая картина	7
3.4	Общие подходы (принципы) к диагностике синдрома ТКИН	8
3.5	Общие подходы (принципы) к терапии синдрома ТКИН	12
3.6	Диспансерное наблюдение	14
3.7	Социальная и психологическая реабилитация	14
3.8	Выбор профессии	14
3.9	Отношение к рождению детей	14
3.10	Пренатальная диагностика и генетическое консультирование	14
4	Характеристика требований	14
4.1	Модель пациента. Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	14
5	Графическое, схематическое и табличное представления протокола	22
6	Мониторинг протокола	21
6.1	Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола	21
6.2	Принципы рандомизации	21
6.3	Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений	22
6.4	Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол	22
6.5	Порядок и исключения пациентов из мониторинга	22
6.6	Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола	22
6.7	Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества	22
6.8	Сравнение результатов	22
6.9	Порядок формирования отчета	22
Приложение А (справочное) Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий		24

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
(ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ)  
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ  
КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Clinical recommendations (Protocols for patient's cure). Diagnostics and treatment of patients with Severe combined immunodeficiency

### **1. Область применения**

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протокол лечения) по диагностике и лечению пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН) (далее – протокол), определяющий объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при подозрении на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность.

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 отменен 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 тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и лечения пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью
- 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 комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) - генетически обусловленный иммунодефицит, характеризующийся практически полным отсутствием зрелых Т-лимфоцитов при наличии или отсутствие В и НК лимфоцитов, что ведет к ранним, крайне тяжелым инфекциям вирусной, бактериальной и грибковой этиологии, в том числе и оппортунистической природы и, в отсутствие патогенетической терапии, смерти в первые два года жизни.

Общая частота ТКИН -1:50 000 новорожденных. Среди больных преобладают лица мужского пола.

В основе патогенеза заболевания лежит дефицит ключевых факторов, необходимых для созревания Т лимфоцитов. В настоящее время известна генетическая природа примерно 15 форм ТКИН. Генетические дефекты, ответственные за их развитие, показаны в Таблице 1. Х-сцепленное наследование отмечается примерно в 50% случаев, в остальных - аутосомно-рецессивное.

Таблица 1. Генетические и иммунофенотипические характеристики больных с ТКИН.

Иммунофенотип	Дефект\заболевание	Тип наследования	Частота (от всех ТКИН)
Т-В- НК-	АК2\ретикулярная дисгенезия	АР	<1%
	ADA	АР	10%
	PNP	АР	2%
Т-В+НК-	IL2RG	ХС	50%
	JAK3	АР	5%
	STIM	АР	<1%
	ORAI	АР	<1%
Т-В-НК+	RAG1\RAG2	АР	20%
	Artemis	АР	1%
	ДНК-лигаза	АР	<1%

	Cernunnos	AP	<1%
T-B+NK+	IL7R	AP	10%
	CD3d	AP	<1%
	CD45	AP	<1%
	Coroninq	AP	<1%

ХС, Х-сцепленный тип наследования; AP, аутосомно-рецессивный тип наследования; JAK3, Janus киназа-3; IL, интерлейкин; CD, cluster of differentiation; ADA, аденозиндезаминаза; PNP, пурипнуклеозидфосфорилаза;

### 3.2 Классификация

На основании различий в иммунологическом фенотипе, ТКИН может быть разделена на 4 группы: T-B+NK+, T-B-NK+, T-B+NK- и T-B-NK-. Кроме того, в зависимости от типа наследования мутации, выделяют аутосомно-рецессивный и Х-сцепленный варианты.

### 3.3 Клиническая картина

Клиническая картина заболевания практически не зависит от генетического дефекта.

Исключением являются проявления синдрома Оменн, в основе которых наиболее часто лежат мутации генов RAG1 и RAG2.

#### Инфекционные проявления

Для больных с ТКИН характерно раннее, в первые недели и месяцы жизни, начало клинических проявлений заболевания в виде упорной диареи, синдрома мальабсорбции, инфекций кожи и слизистых (в первую очередь кандидоз), прогрессирующего поражения респираторного тракта. Возбудителями инфекций могут являться бактерии, вирусы, грибы, условно-патогенные микроорганизмы (в первую очередь *Pneumocystis carinii*). Цитомегаловирусная инфекция протекает в виде интерстициальной пневмонии, гепатита,



хороретинита. Несмотря на то, что кандидоз не является редкостью у здоровых детей первых месяцев жизни, у больных с ТКИН он имеет упорный, рецидивирующий характер. В случае вакцинации ребенка БЦЖ в роддоме или позже, характерно развитие регионарной и/или и генерализованной *M.bovis* инфекции, которая проявляется в виде уплотнения и казеозного поражения в месте инъекции, увеличения регионарных лимфоузлов, специфического поражения кожи в виде элементов сыпи или строфулуса. Следует помнить, что у многих младенцев с ТКИН не сразу развиваются все вышеперечисленные симптомы, и в течение нескольких месяцев они могут расти и развиваться нормально, особенно, если вакцинация БЦЖ не была проведена при рождении.

#### Синдром Оменн

Особняком в группе ТКИН стоит синдром Оменн (Omenn). Как было сказано выше, наиболее часто он встречается при дефектах генов RAG1 и RAG2, хотя описаны случаи и других генетических аномалий. Полный дефицит RAG1/RAG2 приводит к развитию типичной клиники ТКИН с фенотипом T-B<sup>+</sup>NK<sup>+</sup>. При миссенс мутациях генов *RAG1* и *RAG2* функция белка частично сохранена. В результате имеет место созревание олигоклональных Т лимфоцитов, которые пролиферируют в периферических лимфоидных органах и нередко имеют аутологичную направленность. Проявлением заболевания являются прогрессирующие практически с рождения симптомы экссудативной сыпи (эритродермии), алопеции, гепатоспленомегалии с лабораторными признаками гепатита, генерализованной лимфаденопатии, диареи, а также повышенной склонности к инфекциям, характерным для всех ТКИН.

### **3.4 Общие подходы (принципы) к диагностике тяжелой комбинированной иммунной недостаточности**

#### Анамнез

При сборе семейного анамнеза надо обращать внимание на случаи повторных тяжелых инфекций и смертей детей в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний. Смерти мальчиков в нескольких поколениях в семье позволяет предполагать X- сцепленный характер заболевания. Близкородственный брак у родителей увеличивает вероятность аутосомно-рецессивной патологии.

При опросе родителей следует уточнить особенности физического развития ребенка, прибавку в весе, сроки возникновения, частоту и тяжесть проявления инфекционных заболеваний (диарея, грибковые поражения кожи и слизистых, пневмонии и инфекции других локализаций). Также

необходимо узнавать, проводилась ли вакцинация БЦЖ в роддоме, отмечались ли изменения в месте вакцинации БЦЖ и регионарных лимфоузлах через 2-3 месяца после вакцинации.

## Физикальное обследование

### Физическое развитие

Пациенты с ТКИН нередко страдают гипотрофией вследствие синдрома мальабсорбции.

### Кожа и слизистые

Важно обратить внимание на проявления регионального и генерализованного БЦЖита, а также на наличие кандидозного поражения кожи и слизистых, наличия мацерации перианальной области (вследствие хронической диареи). Для синдрома Оменн характерна генерализованная эритродермия, выраженное шелушение кожи, вторичное инфицирование с очагами мокнутия.

### Пальпация групп периферических лимфоузлов

Оценить размеры периферических лимфоузлов. Для больных типичным ТКИН характерна гипоплазия лимфоидной ткани, в первую очередь лимфоузлов. При синдроме Оменн, напротив, как правило присутствует генерализованная лимфоаденопатия.

### Оценка дыхательной системы

Пневмонии при ТКИН нередко имеют этиологию *P. carinii*. Как известно, такие пневмонии сопровождаются прогрессирующей дыхательной недостаточностью с тахипноэ, снижением сатурации кислорода, обилием крепитирующих хрипов.

### Пальпация печени, селезенки

Увеличение печени отмечается нередко - как проявление токсического гепатита при дефектах пуринового обмена, как проявление печеночной формы матерно-фетальной РТПХ, как проявление иммунного гепатита при синдроме Оменн.

## Лабораторная диагностика

### Клинический анализ крови

При лабораторном обследовании во многих случаях выявляется лимфопения (1000 клеток в

мкл и менее). Однако нормальное число лимфоцитов не исключает диагноз ТКИН, и может являться результатом трансплацентарной передачи лимфоцитов от матери, экспансии НК и В-лимфоцитов, а также проявление олигоклональной пролиферации Т-лимфоцитов при синдроме Оменн.

На фоне острого и хронического инфекционного процесса отмечаются лейкоцитоз, нейтрофилёз со сдвигом формулы влево. Однако в некоторых случаях острых инфекций кровь может быть ареактивна, что затрудняет диагностику инфекционного эпизода. В анализах крови нередко выявляется анемия, генез которой связан с хроническим воспалением.

Биохимический анализ крови с обязательным исследованием мочевины, креатинина, билирубина, АлТ, АсТ, ЛДГ, ЩФ, глюкозы необходим для оценки поражения внутренних органов.

#### Иммуноглобулины сыворотки крови

В большинстве случаев у больных с ТКИН выявляется с первых месяцев жизни выявляется гипогаммаглобулинемия. Однако учитывая низкие возрастные нормы у детей первого года жизни, оценка уровня иммуноглобулинов нередко является малоинформативной в постановке диагноза ТКИН. Не стоит забывать также, что высокие уровни IgG в первые месяцы жизни обусловлены персистенции материнского иммуноглобулина, полученного трансплацентарно, и могут иметь место у младенцев с ТКИН. При синдроме Оменн могут отмечаться как низкие, так и нормальные уровни всех классов иммуноглобулинов, для этого синдрома в первую очередь характерно повышение IgE. Даже при нормальной концентрации иммуноглобулинов при ТКИН их специфичность значительно страдает, что можно определить по низкому титру поствакцинальных антител в случае вакцинации ребенка.

Количество и функция Т-лимфоцитов Как было отмечено выше, при проведении фенотипирования значительное снижение Т лимфоцитов встречается при всех формах ТКИН, однако число В лимфоцитов и НК клеток зависит от генетического дефекта, лежащего в основе ТКИН. Исключением является синдром Омен, который сопровождается олигоклональной пролиферацией Т-лимфоцитов, их число может быть нормальным и даже повышенным.

Для всех вариантов ТКИН, включая синдром Омен, характерно снижение пролиферативной активности лимфоцитов.

При диагностически сложных случаях ТКИН рекомендовано исследование ТREC, являющихся критерием эффективности продукции Т-лимфоцитов в тимусе. Концентрация ТREC значительно снижена при всех видах ТКИН, независимо от генетического дефекта и клинических проявлений.

Посевы биоматериала (на флору и грибы) с определением антибиотикочувствительности со слизистых, из очагов инфекции (включая посев крови и мочи при соответствующей симптоматике), а также посевы кала, бронхоальвеолярного лаважа, ликвора и биопсионного материала необходимо проводить всегда при наличии инфекционных очагов. Необходимо помнить, что при ТКИН инфекции нередко вызываются условно-патогенной флорой. При наличии вакцинации БЦЖ в анамнезе необходимо проводить микроскопию материала с окраской на кислотоустойчивые бактерии, а также выявление *M.bovis* методом ПЦР. Учитывая комбинированный иммунодефицит, необходимо контролировать вирусные инфекции, в первую очередь, цитомегаловирусную виремию, для чего рекомендовано использовать количественную ПЦР.

#### Проведение молекулярно-генетического анализа

Молекулярно-генетическое исследование соответствующих генов проводится с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования продуктов.

Так как трансплантация гематopoэтических стволовых клеток (ТГСК) при ТКИН является единственным условием выживания этих больных, и должна осуществляться в кратчайшие сроки после постановки диагноза, HLA-типирование должно проводиться сразу после постановки диагноза ТКИН.

#### Инструментальная диагностика

Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства для оценки вовлеченности внутренних органов.

Компьютерная томография грудной клетки с контрастом - даже при отсутствии указаний на подтвержденные пневмонии в анамнезе, а также независимо от наличия или отсутствия изменений при рентгенографии грудной клетки. Компьютерная томография других локализаций - по показаниям.

Другие инструментальные исследования - при наличии соответствующих клинических показаний.

#### Прочее

В связи с высокой частотой ЦМВ-хориоретинитов после постановки диагноза ТКИН необходим регулярный осмотр окулиста.

### 3.5 Общие подходы (принципы) к терапии ТКИН

ТКИН является неотложным состоянием в педиатрии. Если ТКИН диагностирована в первые месяцы жизни, адекватная терапия и проведение аллогенной НЛА идентичной или гаплоидентичной трансплантации стволовых клеток (ТГСК) обеспечивает выживание более 80% пациентов независимо от формы иммунодефицита. В случае более поздней диагностики развиваются тяжелые инфекции, плохо поддающиеся терапии, и выживаемость пациентов резко падает.

Сразу после постановки диагноза ТКИН дети должны находиться в гнотобиологических условиях (стерильный бокс), необходима постоянная профилактическая противомикробная терапия: противогрибковая - флюконазолом, профилактика пневмоцистной инфекции - ко-тримоксазолом, профилактика ЦМВ-инфекции ганцикловиром, регулярная заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином. Так как в России вакцинация БЦЖ проводится в первые дни жизни, то дети с ТКИН в большинстве случаев оказываются инфицированными, и у них развиваются БЦЖ-иты различной тяжести (от локальной до генерализованной инфекции). БЦЖ инфекция требует назначения длительной интенсивной противотуберкулезной терапии. В случае присоединения инфекций проводится интенсивная противомикробная, противовирусная и противогрибковая терапия. Следует особо отметить, что при необходимости проведения переливаний компонентов крови (эритроцитарная масса, тромбоконцентрат), следует использовать только облученные и отфильтрованные препараты. В случае переливания необлученных эритроцитов и тромбоцитов развивается посттрансфузионная РТПХ.

#### ТГСК

Проводится от родственного совместимого, неродственного совместимого или гапло-идентичного донора по стандартной методике, с использованием протоколов кондиционирования, разработанных для ТКИН. При отсутствии совместимого родственного донора результаты гапло-трансплантации сравнимы с результатами неродственной трансплантации от полностью совместимого донора, однако, проведение гапло-трансплантации возможно в кратчайшие сроки, поэтому при нестабильном состоянии больного гапло-трансплантация является предпочтительной.

#### Прогноз

При успешной ТГСК прогноз в целом благоприятный, он во многом определяется тяжестью сформировавшихся к моменту ТГСК хронических очагов инфекции. Средняя продолжительность жизни больных ТКИН без ТГСК – 8 мес.

### **3.6 Диспансерное наблюдение**

Как было сказано выше, дети с ТКИН до приживления трансплантата должны находиться в условиях максимальной изоляции (в стерильных боксах). После успешной ТГСК диспансерное наблюдение в соответствии с протоколом ТГСК.

Рекомендации по оформлению инвалидности: рекомендовано оформление инвалидности.

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

До проведения ТГСК в связи с жизнеугрожающим характером заболевания семье необходимы консультации психолога. При успешной ТГСК возможно нахождение в детском коллективе в среки, обозначенные протоколом ТГСК.

### **3.8 Выбор профессии**

При успешной ТГСК ограничений нет.

### **3.9 Отношение к рождению детей**

После проведенной ТГСК возможно бесплодие.

### **3.10 Пренатальная диагностика и генетическое консультирование**

Семья больного ТКИН

Необходима пренатальная диагностика при всех последующих беременностях матери в данном браке, при Х-сцепленном варианте наследования и в других браках. Также при Х-сцепленном варианте наследования необходимо тестирование на носительство мутации сестер больного, всех сестер матери детородного возраста, по показаниям - других родственников женского пола.

Больной ТКИН

Пренатальная диагностика показана только в случае близкородственного брака. Риск носительства пораженного гена составляет 50%, при Х-сцепленном варианте наследования необходимо обследование дочерей больного до достижения ими детородного возраста, семейное консультирование.

## **4. Характеристика требований**

### **4.1 Модель пациента. ТКИН**

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Тяжелая комбинированная иммунная

	недостаточность
Стадия заболевания	Нет
Фаза заболевания	Нет
Осложнения	Иммунная система гуморальный иммунодефицит. Клеточный иммунодефицит.  Пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка Гастроэнтерит. Толстый кишечник Колит Органы зрения Вирусный хориоретинит Другие осложнения Эритродермия. Дерматит. Инфекционные проявления
Код по МКБ-10	D81.0-81.9

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

Анамнестические и объективные данные:

случаи повторных тяжелых инфекций и смертей детей в данной семье в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний

отставание в росте, наличие диарреи, дерматита

локализованная или генерализованная БЦЖ инфекция

Пневмония

Сепсис

Лабораторные данные:

лимфопения

отсутствие CD3 лимфоцитов, возможно отсутствие других групп лимфоцитов

снижение реакции на митогены

значительное снижение уровней IgM, IgG, IgA, возможно повышение IgE  
 выявление мутации соответствующего гена 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
B01.002.001	Прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный	1	100
B01.002.003	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	3
A08.30.008	HLA-типирование	1	10
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
A12.06.001.005	Исследование CD19+лимфоцитов	1	100
A12.06.001.006	Исследование CD20+лимфоцитов	1	100



Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A12.06.001.0 07	Исследование CD21+лимфоцитов	1	100
A12.06.001.0 08	Исследование CD25+лимфоцитов	1	100
A12.06.001.0 09	Исследование CD45+лимфоцитов	1	100
A12.06.001.0 10	Исследование CD3±HLADR±лимфоцитов	1	100
A12.06.001.0 11	Исследование HLADR±лимфоцитов	1	100
A09.05.054	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	1	100
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	100
B03.016.003	Биохимический анализ крови развернутый	1	50
B03.016.003	Коагулограмма	1	30
B03.016.006	Анализ мочи общий	1	20
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	4
A06.09.007. 001	Рентгенография грудной клетки	1	2
A07.09.005. 001	Компьютерная томография легких с контрастом	1	2
A06.30.005. 002	Компьютерная томография брюшной полости с контрастом	0.8	2
	ПЦР диагностика возбудителей в крови	1	30
	ПЦР диагностика возбудителей в лаважной жидкости	0.8	20
	ПЦР диагностика возбудителей в ликворе жидкости	0.5	20
A08.23.007	Цитологическое исследование спинно-мозговой жидкости	0.5	1

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
A03.09.001	Бронхоскопия с лаважом	0.8	2
A05.23.009	МРТ головного мозга	0.5	1
A03.16.003	Гастроскопия	0.5	2
A03.18.001	Колоноскопия	0.5	2
	Посев крови	0.5	3
	Посев лаважа	0.5	2
B04.004.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога	0,2	10
B04.010.002	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга	0,2	10
B04.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога	0,2	10
B04.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога	1	20
B04.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога	0,2	10

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

Единственным куративным методом терапии ТКИН является ТГСК. В период подготовки к ТГСК консервативное лечение включает в себя противомикробную и заместительную терапию, направленную на стабилизацию состояния больного. и внутривенные иммуноглобулины для больных с повторными инфекциями. ТГСК проводится в соответствии со стандартами ТГСК.

#### 4.1.4 Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме, показанной в таблице.

Фармакотера	Анатомо-	Международное	Частота	Ориентиров	Эквивалент
-------------	----------	---------------	---------	------------	------------

Фармакологическая группа	Терапевтическая химическая группа	Непатентованное наименование	Назначение	Суточная доза	Курсовая доза
Системные противомикробные препараты			1	-	-
	Антибиотики		1	-	-
	Противогрибковые препараты		1	-	-
	Противотуберкулезные препараты		0.8	-	-
	Противовирусные препараты		1	-	-
		Ганцикловир	1		
	Противопневмоцистные препараты		1	-	-
		Бисептол	1	200	18000
Иммуномодулирующие препараты			1	-	-
	Иммунные сыворотки и иммуноглобулины		1	-	-
		Иммуноглобулин человека нормальный	1	250 мг	3000 мг
	Глюкокортикостероиды		0.5	-	-

Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной. В каждом конкретном случае доза должна быть подобрана пациенту индивидуально, согласно инструкции к применению лекарственного препарата. Эквивалентная курсовая доза – рассчитана как доза при средней продолжительности терапии 3 месяца.

#### 4.1.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Все больные с ТКИН являются кандидатами для проведения трансплантации гематопоэтических стволовых клеток (ТГСК), как единственного куративного метода данного заболевания. На период подготовки к ТГСК с момента постановки диагноза

больные должны получать постоянную заместительную терапию ВВИГ, профилактическую терапию антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми препаратами, другую терапию – по показаниям.

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

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

На период подготовки к ТГСК и до момента приивления трансплантата после ТГСК больной должен находиться в гнотобиологических условиях (в стерильном боксе).

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

Уход за пациентом должен осуществляться с соблюдением правил антисептики.

#### **4.1.8 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом**

С момента постановки диагноза терапия проводится исключительно в круглосуточном отделении 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. В кратчайшие сроки необходимо перевести больного в учреждение, имеющее опыт проведения ТГСК больным с ТКИН.

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

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). 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, включая проведение ТГСК, и плохой прогноз для жизни этих пациентов в целом.

#### 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).

#### 4.1.12 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы ТКИН и их характеристика представлены в таблице 3.

Таблица 3 Возможные исходы ТКИН и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, лет	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи
ТГСК	60	Выполнение ТГСК	2	Пациент ведется по протоколу ТГСК
Летальный исход	40	Наступление смерти в результате инфекционных / геморрагических осложнений, злокачественных	0.8	—

		новообразований		
--	--	-----------------	--	--

## **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 мониторинг настоящего протокола, назначают в установленном порядке. Перечень медицинских учреждений, в которых проводят мониторинг настоящего протокола, определяет ежегодно учреждение, ответственное за мониторинг. Медицинские организации информируют о включении в перечень по мониторингу 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 мониторинге являются:

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

При необходимости при мониторинге 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 да иного 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., Морцакова 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. Shearer W.T., Dunn E., Notarangelo L.D. et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 6749, N 13. — P. 1494-1495.
3. Sponzilli I., Notarangelo L.D. Severe combined immunodeficiency (SCID): from molecular basis to clinical management // *Acta Biomed.* — 2011, Apr. — Vol. 82, N 1,-P. 5-13.
4. Buckley R.H., Schiff R.I., Markett M.L. et al. Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic and functional diversity in one hundred eight patients // *J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 130. — P. 378-387.
5. Buckley R.H. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution // *Annu. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 55. - P. 625-656.
6. DeJarnette J.B., Sommers C.L., Woodside K.J. et al. Specific requirement for CD3 epsilon in T cell development // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95,- P. 14909-14914.
7. Dudasova Z., Chovanec M. Artemis, a novel guardian of the genome // *Neoplasma.* - 2003. - Vol. 50. - P. 311-318.

8. Gadola S.D., Moins-Teisserenc H.T., Trowsdale J. et al. TAP deficiency syndrome // *Clin. Exp. Immunol.* — 2000. — Vol. 121. — P. 173—178.
9. Fungmann S.D., Muller S., Friedrich W. et al. Mutations in the gene for the common gamma chain ( $\gamma$ mac) in X-linked severe combined immunodeficiency // *Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 103. — P. 730-731.
10. Hershfield M.S. Adenosin deaminase deficiency: clinical expression, molecular basis and therapy // *Semin. Hematol.* — 1998. — Vol. 35. — P. 291-298.
11. Kung C., Pingel J.T., Heikinheimo M. et al. Mutations of tyrosine phosphatase CD45 gene in a child with severe combined immunodeficiency // *Nat. Med.* - 2000. - Vol. 6. - P. 343-345.
12. Macchi P., Villa A., Giliani S. et al. Mutations of Jak-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID) // *Nature.* — 1995. — Vol. 377. - P. 65-68.
13. Meuwissen H.J., Pollara B., Rickering R.J. Combined immunodeficiency disease associated with adenosine deaminase deficiency. Report on workshop held in Albany, New York, 1973 // *J. Pediatr.* - 1975. - Vol. 86. - P. 169-181.
14. Mitchell B.S., Kelley W.N. Purinogenic immunodeficiency diseases: clinical features and molecular mechanisms // *Ann. Intern. Med.* — 1980. — Vol. 92. — P. 826-831.
15. Muller S.M., Ege M., Pottharst A. et al. Transplacental acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: a study of 121 patients // *Blood.* - 2001. - Vol. 98. - P. 1847-1851.
16. Notarangelo L.D., Villa A., Schwarz K. RAG and RAG defects // *Curr. Opin. Immunol.* — 1999. — Vol. II. — P. 435-442.
17. Puel A., Leonard W.L. Mutations of the IL-7 receptor results in T (-) B(+) NK(+) severe combined immunodeficiency disease // *Curr. Opin. Immunol.* — 2000. - Vol. 12. - P. 468-473.
18. Villa A., Santagata S., Bozzi F. et al. Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome // *Cell.* — 1998. — Vol. 93. — P. 885-896.
19. Kelly B.T., Jam J.S., Verbsky J.W., Routes J.M. Screening for severe combined immunodeficiency in neonates // *Clin. Epidemiol.* — 2013 Sep 16. — Vol. 5. - P. 363-369.
20. Cavazzana-Calvo M., AndrtS-Schmutz I., Fischer A. Haematopoietic stem cell transplantation for SCID patients: where do we stand? // *Br. J. Haematol.* — 2013 Jan. - Vol. 160, N 2. - P. 146-152.

21. Fischer A., Hacein-Bey-Abina S., Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of primary T cell immunodeficiencies//Gene. — 2013 Aug 10. — Vol. 525, N 2. — P. 170-173.