

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 X-сцепленным лимфопролиферативным  
синдромом

**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 ХЛП .....	6
3.5	Общие подходы (принципы) к терапии ХЛП .....	8
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 .....	11
4	Характеристика требований .....	11
4.1	Модель пациента. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром .....	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 сценка 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 Х-СЦЕПЛЕННЫМ  
ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ СИНДРОМОМ**

Clinical recommendations (Protocols for patient's cure). Diagnostics and treatment of patients  
with X-linked lymphoproliferative syndrome

Дата введения – 2016 – 03 – 01

## **1. Область применения**

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

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.

Издание официальное

**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 X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом» 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**

X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (ХЛП) – это редкий первичный иммунодефицит, характеризующийся атипичной реакцией на инфекцию вирусом Эпштейна-Барр (EBV), вследствие чего развивается гемофагоцитоз, дисгаммаглобулинемией, аутоиммунной патологией, и, в зависимости от типа, злокачественной лимфопролиферацией. На сегодняшний день охарактеризованы три гена, мутации которых ведут к проявлениям ХЛП - SH2D1A, XIAP и MAGT1. Частота встречаемости этого заболевания составляет 1-3 на 1 миллион рожденных мальчиков. Как следует из названия, заболевание наследуется X-сцепленно.

#### **3.2 Классификация**

Исторически заболевание классифицируется как ХЛП1, ХЛП2, ХЛП3, в зависимости от типа генетического дефекта – мутации генов SH2D1A, XIAP и MAGT1, соответственно.

### 3.3 Клиническая картина

Клиническая картина заболевания несколько отличается в зависимости от типа ХЛП.

Как отмечено выше, для пациентов с ХЛП характерна высокая предрасположенность к EBV-инфекции, при этом более, чем в половине случаев ХЛП1 типа развивается фульминантный мононуклеоз (ФМН), который фактически представляет собой гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз. Следующей по частоте встречаемости клинических проявлений является дисгаммаглобулинемия, наблюдаемая у 38% пациентов. Как правило, в лабораторных показателях снижено количество иммуноглобулинов класса G (IgG), однако в некоторых случаях наряду с этим может быть повышение уровня IgM. Наконец, еще одним часто встречающимся проявлением ХЛП1 является развитие лимфом. В 90% случаев они имеют В-клеточную природу и локализуются типично в илеоцекальном регионе. К редким проявлениям ХЛП1 относятся апластическая анемия, некротизирующий лимфоидный васкулит, лимфоидный гранулематоз легких, бронхоэктазы, частота их встречаемости составляет всего около 3%. Клиническая картина может быть представлена одним или комбинацией приведенных выше состояний, при этом клиника у представителей одной и той же семьи может различаться.

Для пациентов с ХЛП 2 типа (ХЛП2) также, как и для ХЛП1, характерна предрасположенность к EBV-инфекции: гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) развивается в 49% случаев у EBV-положительных пациентов и в 24% у EBV-негативных. Однако летальность от ГЛГ при ХЛП2 ниже. Наиболее частым симптомом ХЛП2 является спленомегалия, встречающаяся в 88% случаев. Она носит рецидивирующий характер, нередко сопровождается лихорадкой и цитопенией, и некоторыми авторами, основываясь на гистологической картине, относится скорее к минимальной форме ГЛГ. Дисгаммаглобулинемия встречается в 28% случаев и часто имеет транзиторный характер (в отличие от ХЛП1), описаны случаи восстановления нормального уровня иммуноглобулинов [2]. Первым существенным отличием ХЛП 2 типа от ХЛП 1 типа является частота развития геморрагического колита (как минимум в 19% случаев), напоминающего гистологически и клинически воспалительное заболевание кишечника или болезнь Крона. Вторым – то, что еще не зафиксирован ни один случай лимфомы у пациентов с ХЛП2.

Для пациентов с ХЛП 3 типа не отмечено развития гемафагоцитарного лимфогистиоцитоза. Для них характерна персистенция EBV –инфекции, развитие дисгаммаглобулинемии, лимфопении, сопровождающиеся инфекционными осложнениями, а также высокая частота развития EBV-ассоциированных лимфом.

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

Анамнез

При сборе семейного анамнеза надо обращать внимание на случаи ранних смертей мальчиков с признаками гемафагоцитоза, лимфопролиферации, а также случаи тяжелого колита у лиц мужского пола.

При опросе родителей следует уточнить особенности физического развития ребенка, прибавку в весе, сроки возникновения, частоту и тяжесть кишечных проявлений, эпизоды немотивированной лихорадки, не отвечающей на терапию антибиотиками.

## Физикальное обследование

### Физическое развитие

Пациенты с ХЛП нередко страдают гипотрофией вследствие тяжелого течения колита.

### Кожа и слизистые

У больных с ХЛП 1 и 2 типа могут отмечаться пятнисто-папулезные сыпи, характерные для ГЛГ. При развитии цитопении, в том числе тромбоцитопении, отмечается геморрагическая сыпь.

### Пальпация групп периферических лимфоузлов

Оценить размеры периферических лимфоузлов. Для больных ХЛП нередко характерна генерализованная лимфаденопатия, или увеличение группы лимфоузлов в случае развития лимфомы.

### Пальпация печени, селезенки

Увеличение печени селезенки отмечается нередко - как проявление хронической EBV инфекции, ГЛГ или лимфомы.

## Лабораторная диагностика

### Клинический анализ крови

При лабораторном обследовании во многих случаях выявляется лимфопения (1000 клеток в мкл и менее). При течении ГЛГ отмечается в первую очередь тромбоцитопения, в дальнейшем – анемия и лейкопения.

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

органов. Повышение ферритина, триглицеридов, снижение фибриногена относятся к критериям ГЛГ. Повышение ЛДГ особенно характерно для лимфом.

#### Иммуноглобулины сыворотки крови

В большинстве случаев у больных с ХЛП имеются те или иные нарушения концентрации иммуноглобулинов – снижение всех классов иммуноглобулинов, или повышение одних классов и снижение других.

#### Количество Т и В лимфоцитов

У многих пациентов с ХЛП отмечается снижение (вплоть до нулевых значений) числа В лимфоцитов. В некоторых случаях может быть снижение CD4 и/или CD8 Т лимфоцитов.

#### 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 ХЛП является единственным куративным методом лечения ХЛП, HLA-типирование должно проводиться вскоре после постановки диагноза.

#### Инструментальная диагностика

Компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости с контрастом – для оценки выраженности лимфопролиферации, исключения лимфомы.

МРТ головного мозга с контрастом – для оценки поражения ЦНС при ГЛГ.

Другие инструментальные исследования - при наличии соответствующих клинических показаний.

#### Прочее

Костно-мозговая пункция необходима для подтверждения течения ГЛГ, а также оценки его поражения при развитии лимфом.

### **3.5 Общие подходы (принципы) к терапии ХЛП**

ТКИН является неотложным состоянием в педиатрии. Если ТКИН диагностирована в первые месяцы жизни, адекватная терапия и проведение аллогенной HLA 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 котримоксазолом, 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 гаплоидентичного 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**

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.

Онкогематолог осматривает пациента 1 раз в 3 месяца в первый год наблюдения, далее 1 раз в 6 мес.

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.  
Возможности ортодонтического лечения: не ограничены.

Основные положения при развитии других заболеваний

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.

Возможность пребывания в организованном коллективе: на фоне профилактической терапии возможно пребывание в детском коллективе .

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 успешной ТГСК ограничений нет.

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

После проведенной ТГСК возможно бесплодие.

### 3.10 Пренатальная диагностика и генетическое консультирование

Семья больного ХЛП

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 ХЛП

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. ХЛП

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	X сцепленный лимфопролиферативный синдром
Стадия заболевания	Нет
Фаза заболевания	Нет
Осложнения	Система органов кроветворения и кровь Тромбоцитопения. Панцитопения Гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз Иммунная система гуморальный иммунодефицит. Клеточный иммунодефицит. Пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка Гастроэнтерит. Толстый кишечник Колит Злокачественные новообразования Другие осложнения Дерматит. Инфекционные проявления
Код по МКБ-10	D82.3

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

Анамнестические и объективные данные:

Анамнестические и объективные данные:

случаи смертей мальчиков в семье в раннем возрасте с клиникой лимфопролиферации и цитопении

отставание в росте с клиникой колита, эпизоды немотивированной лихорадки

EBV-ассоциированная лимфома

Лабораторные данные:

Тромбоцитопения или панцитопения

снижение В-лимфоцитов,

гипогаммаглобулинемия или дисгаммаглобулинемия

выявление мутации соответствующих генов 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
V01.002.00 1	Прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный	1	100
V01.002.00 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	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
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	15
V03.016.00	Общий (клинический) анализ крови	1	100

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
3	развернутый		
V03.016.00 3	Биохимический анализ крови развернутый	1	50
V03.016.00 3	Коагулограмма	1	30
V03.016.00 6	Анализ мочи общий	1	20
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	4
	Рентгенография грудной клетки	0.8	2
	Компьютерная томография легких с контрастом	1	2
	Компьютерная томография брюшной полости с контрастом	1	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
	Цитологическое исследование спинно-мозговой жидкости	0.5	1
	Бронхоскопия с лаважом	0.8	2
	МРТ головного мозга	0.5	1
	Гастроскопия	0.5	2
	Колоноскопия	0.5	2
	Посев крови	0.5	3
	Посев лаважа	0.5	2
V04.004.00 1	Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога	0,2	10
V04.010.002	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга	0,2	10
V04.028.00 1	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога	0,2	10
V04.029.00 1	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога	0.2	20
V04.023.00 1	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 ХЛП является трансплантация гематопозитических стволовых клеток (ТГСК). Условием успешной ТГСК является отсутствие активного гемафагоцитарного лимфогистиоцитоза, а также ремиссия по онкогематологическому заболеванию (лимфоме). Лечение этих состояний проводится по

соответствующим протоколам. В период подготовки к ТГСК консервативное лечение включает в себя противомикробную и заместительную терапию, направленную на стабилизацию состояния больного. 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.

Фармакотерапевтическая группа	Анатомо-терапевтическая химическая группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
Системные противомикробные препараты			1	-	-
	Антибиотики		1	-	-
	Противогрибковые препараты		1	-	-
	Противовирусные препараты		1	-	-
		Ганцикловир	1		
Иммуномодулирующие препараты				-	-
	Иммунные сыворотки и иммуноглобулины		1	-	-
		Имуноглобулин человека нормальный	1	250 мг	1000 мг
	Ритуксимаб		0.8	250	1000

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 ХЛП являются кандидатами для проведения трансплантации гематопозитических стволовых клеток (ТГСК), как единственного куративного метода данного заболевания. На период подготовки к ТГСК с момента постановки диагноза больные должны получать заместительную терапию ВВИГ, профилактическую терапию антибактериальными препаратами, другую терапию – по показаниям. При выявлении колита, ГЛГ, лимфомы терапия этих состояний проводится по соответствующим протоколам. Показанием к назначению препарата ритуксимаб является сохраняющаяся EBV виремия.

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**

#### **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**

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. При возникновении таких осложнений, как ГЛГ и/или лимфома, терапию необходимо проводить в стационаре. Обязательно наличие цитологической, иммунологической, бактериологической, биохимической и экспресс-лабораторий.

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

Использовать пищу, прошедшую термическую обработку. 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.

#### **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) или возникновения ГЛГ или лимфомы (медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями соответствующего протокола).

#### **4.1.12 Возможные исходы и их характеристика**

Возможные исходы ХЛП и их характеристика представлены в таблице 3.

Таблица 3 Возможные исходы ХЛП 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	5	Пациент ведется по протоколу ТГСК
Летальный исход	40	Наступление смерти в результате инфекционных / геморрагических осложнений, злокачественных новообразований	5	–

## **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 ХЛП;
- анализ полученных данных;
- составление отчета о результатах проведенного анализа;
- представление отчета в Федеральную 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 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. Клинические рекомендации / 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., Свиринов 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. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 656 с.
2. Иммунология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. А.Ю. Щербина, Е.Д. Пашанова. Медпрактика, М., 2006, 431 стр.
3. Nichols KE, Marsh RA. The X-Linked Lymphoproliferative Syndromes. Stiehm's Immune Deficiencies. Edited by Sullivan KE, Stiehm ER. 2014. pp. 475-491
4. Rigaud S., Fondaneche M.-C, Lambert N. et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome // Nature. — 2006. —N444. —P. 110-114
5. Booth C, Gilmour KC, Veys P, Gennery AR, Slatter MA, Chapel H, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. Blood 2011;117(1):53!62.
6. Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, Mody R, McClimon B, Jordan MB, et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistio- cytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. Blood 2010;116(7):1079!82.
7. Sandlund JT, Shurtleff SA, Onciu M, Horwitz E, Leung W, Howard V, et al. Frequent mutations in SH2D1A (XLP) in males presenting with high-grade mature B-cell neoplasms. Pediatr Blood Cancer 2013;60(9):e85!7.
8. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistio- cytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood 2002;100(7):2367!73.
9. Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, Li D, Jodele S, Joshi S, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistio- cytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood 2010;116 (26):5824!31
10. Gaspar HB, Sharifi R, Gilmour KC & Thrasher AJ. X-linked lymphoproliferative disease: clinical, diagnostic and molecular perspective. Br J Hematol 2002; 119: 585–595.
11. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). Blood. 2011 Feb 3;117(5):1522-9.