

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 синдрома делеции 22-й хромосомы у детей

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	Эпидемиология.....	5
3.3	Классификация	5
3.4	Этиология и патогенез.....	6
3.5	Клиническая картина	7
3.6	Общие подходы (принципы) к диагностике синдрома делеции 22q11.2	8
3.7	Общие подходы (принципы) к терапии врождённых нейтропений	8
3.8	Диспансерное наблюдение.....	8
3.9	Социальная и психологическая реабилитация.....	9
3.10	Выбор профессии	9
3.11	Отношение к рождению детей.....	9
3.12	Пренатальная диагностика и генетическое консультирование	9
4	Характеристика требований.....	10
4.1	Модель пациента. Синдром делеции 22q11.2	10
5	Графическое, схематическое и табличное представления протокола	17
6	Мониторинг протокола.....	17
6.1	Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола	17
6.2	Принципы рандомизации	17
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	18
6.6	Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола	18
6.7	Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества	18
6.8	Сравнение результатов	18
6.9	Порядок формирования отчета	18
Приложение А (справочное) Унифицированная шкала оценки убедительности доказательств целесообразности применения медицинских технологий.....		

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
(ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ)
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДЕЛЕЦИИ
22Q11.2

Clinical recommendations (Protocols for patient's cure). Diagnostics and treatment of patients
with deletion 22q11.2

1. Область применения

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протокол лечения) по диагностике и лечению пациентов с синдромом делеции 22q11.2 (далее – протокол), определяющий объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при подозрении на врожденную 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 синдромом делеции 22q11.2» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и лечения пациентов с синдромом делеции 22q11.2;
- унификации расчетов затрат на медицинскую помощь, разработки программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги;
- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации, в том числе в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

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

3.1 Общие вопросы

Синдром делеции 22-й хромосомы — это совокупность морфологических, иммунологических и неврологических изменений, которые являются следствием делеции длинного плеча 1 копии 22-й хромосомы — del 22q11.2.

В классическом понятии этот синдром представляет собой комплекс симптомов, состоящую из патологии лицевого скелета (расщелины твердого неба), врожденного порока сердца, гипоплазии (аплазии) тимуса и гипокальциемии, как результат гипоплазии паращитовидной железы.

Как ни один другой синдром, синдром del 22q11.2 вариабелен в количестве признаков и степени их выраженности, что и объясняет тот факт, что этот синдром имеет порядка десятка различных названий, включая синдром ДиДжорджи, СATCH 22, велокардиофациальный синдром, Шпринтцена синдром, Кайлера синдром, синдром лицевых и конотрункальных аномалий и т.д.

3.2 Эпидемиология

Синдром делеция 22-й хромосомы — одна из самых частых делеций среди других хромосомных aberrаций в человеческом геноме, по частоте она уступает лишь синдрому Дауна, трисомии по 21-й хромосоме. Частота встречаемости варьирует от 1:4000 до 1:6000 новорожденных. Не наблюдается ни половой, ни этнической предрасположенности к данному синдрому. Большинство пациентов с синдромом делеции 22q11.2 имеют патологию лицевого скелета и врожденный порок сердца и развивают гипокальциемию вскоре после рождения. Пациенты, не имеющие данных симптомов, зачастую просматриваются, и правильный диагноз выставляется позже на основании других признаков. С развитием кардиохирургии, генетики и иммунологии все большему количеству пациентов выставляют правильный диагноз, в связи с чем у них увеличивается продолжительность жизни.

3.3 Классификация

Исторически сложилось, что в литературе часто используется разделение синдрома на полный и неполный (частичный).

- Термин «Полный синдром делеции 22-й хромосомы» использовался у пациентов, имеющих полный спектр типичных проявлений, включая выраженный иммунодефицит.
- Термин «Частичный синдром делеции 22-й хромосомы» использовался у пациентов, если они имели лишь некоторые типичные признаки, особенно без проявлений выраженного иммунодефицита. Частичный синдром делеции 22-й хромосомы в значительной степени превалирует по количеству в сравнении с полным.

Кроме того, что синдром делеции 22-й хромосомы ассоциируется с дефицитом Т-клеточного звена, в последнее время обнаружено немало пациентов, имеющих изменения в других звеньях иммунитета (количество В-клеток, количество иммуноглобулинов). В одном из исследований, включающих более 1000 пациентов с синдромом делеции 22-й хромосомы старше трех лет, 15 % больных имели гипогаммаглобулинемию, половина из них регулярно получали заместительную терапию ВВИГ.

3.4 Этиология и патогенез

Цитогенетические и молекулярные исследования показали, что делеция 22q11.2 является ведущей причиной синдрома и встречается спорадически более чем в 90%. В 10% случаев делеция наследуется от одного из родителей, так как наследование происходит аутосомно-доминантным путем. В редких случаях синдром является проявлением перестроек других хромосом.

Анализ ДНК пациентов с синдромом делеции 22 хромосомы выявил, что в 85-90% случаев выпадающий участок является одним и тем же. Локализация проецируется между D22S427 на 22q11.21 и D22S801 на 22q11.23. В этом участке локализовано не менее 40 генов, что составляет около 3 млн пар нуклеиновых оснований. В 10-12% случаев встречаются более короткие делеции, которые составляют 1,5-2 млн парных оснований. Было описано несколько пациентов с синдромом делеции 22-й хромосомы, имеющих делеции за пределами наиболее часто выпадающих участков. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что степень выраженности фенотипа не коррелирует с размером делеции, т.е. пациент с потерей 1,5 млн парных оснований может иметь такой же по тяжести фенотип, как и с делецией в 3 млн парных оснований. Кроме того, было замечено, что вариабельность фенотипических проявлений варьирует как внутри одной семьи, так и между семьями, несмотря на идентичные участки делеции.

Делеция вызывает выпадение участка, включающего ген TBX 1, ген фактора транскрипции, участвующего в развитии фарингеальных дуг. Эти изменения, в свою очередь, ведут к нарушению формирования сердца и магистральных сосудов, иммунологическим изменениям, расщеплению нёба и верхней губы, гипопаратиреоидизму, задержке умственного развития.

Несмотря на то что TBX 1, без сомнения, является главным геном, формирующим фенотип при синдроме делеции 22-й хромосомы, в результате исследований были выявлены и другие гены, недостаточная экспрессия которых может играть роль в формировании фенотипических проявлений. 2.

Учитывая результаты работ по выяснению молекулярных основ заболевания, ясно, что в формировании фенотипа играет роль комплексное нарушение экспрессии и взаимодействия генов, их модификаторов и других составляющих, что приводит к дальнейшему нарушению эмбрио- и органогенеза.

Соответственно при отсутствии или нарушении функции и экспрессии генов и дальнейших процессов происходит формирование пороков развития, характерных для синдрома микроделеции 22-й хромосомы.

3.5 Клиническая картина

Спектр клинических проявлений при синдроме делеции 22-й хромосомы достаточно широк. Кроме того, для этого синдрома характерно преобладание тех или иных признаков в зависимости от возраста пациента, чего не скажешь о других иммунодефицитных состояниях. Так, у детей после рождения на первом месте по тяжести преобладают врожденный порок сердца и гипокальциемия, в то время, как с возрастом появляются проблемы другого характера: задержка психомоторного развития, инфекционные и аутоиммунные осложнения. Поэтому необходимо определить ключевые симптомы и признаки, сочетание которых должно насторожить врача и отправить пациента на обследование для исключения синдрома делеции 22-й хромосомы.

- Врожденный порок сердца представлен не менее, чем в 80% случаев. Некоторые из пороков являются более патогномичными: так, прерывание дуга аорты, общий артериальный ствол и тетрада Фалло являются наиболее частыми среди данной группы детей. Однако другие пороки не исключают данного синдрома, особенно в сочетании с другими признаками этого синдрома.
- Гипокальциемия/гипопаратиреоз может проявляться судорожным синдромом при выраженном дефиците кальция в младенческом возрасте.
- Поражение носоглоточного аппарата выявлено примерно в 70% случаев и проявляется в виде велофарингеальной недостаточности, расщеплении нёба, губы, раздвоении уздечки нёба, гнусавым оттенком голоса, также описано снижение обоняния, кондуктивная и/или сен- соневральная тугоухость.
- Характерные черты лица (удлиненное лицо, микрогнатия или ретрогнатия, широкая переносица, мелкие зубы, асимметрия лица при плаче, опущенные вниз уголки рта, глазной гипертелоризм, низко посаженные и деформированные ушные раковины, бульбообразный кончик носа).
- Иммунологические нарушения встречаются в 77% случаев. Однако инфекционные проявления вследствие дефекта иммунной системы дебютируют не с рождения. Чаще других звеньев поражается Т-клеточное звено, что проявляется предрасположенностью к грибковым заболеваниям, пневмоцистной инфекции, некоторым бактериальным и вирусным инфекциям.
- Нарушение выработки Т-клеток может предрасполагать к аутоиммунным заболеваниям. Описаны такие осложнения синдрома делеции 22-й хромосомы, как ЮРА, ХТП, АИГА, ВЗК, болезнь Грейвса, аутоиммунный увеит, бронхиальная астма. Так, в одном из исследований, включавшем 130 пациентов, доля выявления аутоиммунных заболеваний составила 8,5%, причем развитие аутоиммунных осложнений происходило чаще у пациентов с низким уровнем CD4+ лимфоцитов.
- Задержка физического развития нередко наблюдается у пациентов с синдромом делеции 22q11.2-й хромосомы, которые несколько отличаются от стандартных таблиц.
- Задержка речевого и психомоторного развития наблюдается у 70—90% и проявляется с возрастом, однако тестирование пациентов с задержкой развития имеет смысл только в случаях сочетании с другими признаками.

3.6 Общие подходы (принципы) к диагностике синдрома делеции 22q11.2

Гипокальциемия, врожденный порок сердца, и характерные черты лица помогают заподозрить синдром делеции 22-й хромосомы в неонатальном периоде. Микроделеция в хромосоме 22q идентифицируется методом FISH. Пациенты с синдромом делеции 22q11.2 обычно характеризуются незначительной лимфопенией. Характерно снижение содержания различных субпопуляций Т-клеток, Содержание иммуноглобулинов, как правило, нормальное, иногда повышен IgE и снижен IgA. Общее количество CD3+ Т-клеток снижено, однако CD4 / CD8 соотношение не нарушено. Соотношение наивных Т-клеток / Т-клеток памяти понижено. Ответ лимфоцитов после стимуляции митогеном отсутствует, снижен, или нормальный (в зависимости от степени гипоплазии тимуса). Содержание сывороточных иммуноглобулинов часто не нарушено, однако ответ на иммунизацию часто снижен. Визуализация может показать отсутствие тени тимуса.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

- Повышенное употребление ретиноидов во время беременности приводит к тому, что плод имеет схожие стигмы дисэмбриогенеза с теми, что при синдроме делеции 22-й хромосомы. Однако при генетическом обследовании мутации не подтверждаются.
- Диабетическая эмбриопатия
- Схожие симптомы имеют пациенты с CHARGE-ассоциацией
- ТКИН
- Аладжилля синдром
- Голденхара синдром

3.7 Общие подходы (принципы) к терапии синдрома делеции 22q11.2

В настоящее время не существует куративной терапии данного заболевания. Проведение ТГСК при синдроме делеции 22-й хромосомы не показано. Терапия пациентов с синдромом делеции 22-й хромосомы направлена главным образом на купирование осложнений, возникающих в тот или иной период жизни пациента. Коррекция пороков сердца и лицевого скелета проводится по соответствующим протоколам. В зависимости от степени выраженности иммунологического дефекта пациенты могут нуждаться в заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином в дозе 0.4-0.6 г\кг ежемесячно, профилактической антибактериальной, противогрибковой терапии. При возникновении аутоиммунных осложнений терапия их проводится по соответствующим протоколам.

3.8 Диспансерное наблюдение

Частота посещения того или иного специалиста и частота анализов зависит от клинических проявлений данного синдрома. Однако годовая диспансеризация необходима для контроля инфекционной заболеваемости, иммунологических показателей и функций основных систем организма.

Вакцинация: Пациенты не должны вакцинироваться живыми вакцинами (корь, паротит, краснуха, ветряная оспа, живая полиомиелитная вакцина).

3.9 Социальная и психологическая реабилитация

Наиболее значимые проблемы — психиатрического плана. Пациенты наблюдаются с диагнозами «психоз» или «шизофрения», «депрессия», «биполярный синдром». Терапия в большинстве случаев не отличается от таковой от обычных людей, однако у данных пациентов больше выражена резистентность. Если имеет место гипокальциемия, то она должна быть скорректирована, так как она самостоятельно может спровоцировать обострение психоза. Инфекционные и аутоиммунные нарушения должны лечиться адекватно.

3.10 Выбор профессии

Определяется умственным развитием и психическими отклонениями.

3.11 Отношение к рождению детей

Известным фактором риска является наличие одного из родителей с синдромом делеции 22-й хромосомы, так как наследование является аутосомно-доминантным. Следовательно, 50% вероятности того, что патология унаследуется. При этом обнаружено, что у потомства синдром более выражен, чем у родителя. Большинство случаев с синдромом делеции 22-й хромосомы носит спорадический характер, и факторы риска неизвестны.

3.12 Пренатальная диагностика и генетическое консультирование

Пренатальная диагностика необходима, если один из родителей имеет делецию 22 хромосомы, так как в 50% случаев патология наследуется с более выраженной тяжестью. Проводится FISH-диагностика при выполнении амниоцентеза.

4 Характеристика требований

4.1 Модель пациента. Синдром делеции 22q11.2

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Синдром делеции 22q11.2
Стадия заболевания	Нет
Фаза заболевания	Нет
Осложнения	Вирусные инфекции (ЦМВ, аденовирусная, ротавирусная); пневмонии; рецидивирующие отиты, синуситы Иммунные уитопении Артрит Нефрит
Код по МКБ-10	D82.1

4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Диагноз подтверждают при помощи молекулярно-генетического исследования. На сегодняшний день правомерны следующие результаты обследования: положительный тест методом флуоресцентной гибридизацией in situ (FISH) с ДНК-зондом TUPLE 1 (HIRA), обнаружение локусов с отсутствием генетического материала методом полимеразной цепной реакции и электрофореза с помощью анализа микросателлитного полиморфизма по определенным локусам, перекрывающим область делеции 22-й хромосомы, мутации в гене TBX1

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
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	100

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	100
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	100
A12.05.013	Цитогенетическое исследование (кариотип)	1	100
B03.052.001	Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	1	100
A09.05.054	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови		
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
A05.10.002	Проведение электрокардиографических исследований	1	100
A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	100
A04.10.002	Эхокардиография	1	100
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	1	100
A06.09.007.001	Прицельная рентгенография органов грудной клетки	1	100
A03.08.004.001	Эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки и околоносовых пазух	1	100
A12.25.001	Тональная аудиометрия	1	100
B01.015.003	Прием (осмотр, консультация) врача-	1	100

Код МУ	Наименование МУ	Частота предоставления	Кратность выполнения
	детского кардиолога первичный		
V01.058.003	Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный	1	100
V01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	1	100
V01.068.001	Прием (осмотр, консультация) врача-челюстно-лицевого хирурга первичный	1	100
V01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1	100
V01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1	100

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

Физикальное обследование

Оценка физического развития. Большинство пациентов имеют низкое и дисгармоничное по весу физическое развитие, что, скорее всего, проявляется следствием синдромальной патологии и наличием сердечнососудистой патологии у подавляющего большинства пациентов.

Стигмы дисэмбриогенеза широко вариабельны и не являются патогномоничными, однако чаще других признаков обращают на себя внимание глазной гипертелоризм, бульбообразный кончик носа и разной формы низко посаженные ушные раковины. С возрастом необычные черты лица сглаживаются, и синдром можно предположить по другим признакам.

Поражение области носоглотки может варьировать от велофарингеальной недостаточности до подслизистого расщепления и полного расщепления нёба и верхней губы. Гнусавый оттенок голоса имеет место у подавляющего большинства пациентов.

Могут проявляться признаки дыхательной и сердечной недостаточности, особенно при тетраде Фалло и общем артериальном стволе — двух характерных патологиях при данном синдроме.

Могут встречаться пороки развития дыхательной, пищеварительной, костно-мышечной и других систем.

Задержка умственного и речевого развития встречается у подавляющего числа пациентов с данным синдромом.

Лабораторная диагностика

- Клинический анализ крови
- Уровень ионизированного кальция.
- Уровень паратиреоидного гормона.
- Уровень гормонов щитовидной железы.
- Уровень сывороточных иммуноглобулинов и клеточного иммунитета, включая определение количества наивных Т-лимфоцитов.
- Митогенный ответ (Т-клеточный пролиферативный ответ на воздействие антигенов).
- Уровень ТРЕСов.
- Уровень специфических антител, если ребенок вакцинирован.

Инструментальные обследования

- ЭКГ.
- ЭхоКГ.
- УЗИ органов мочевыводящей системы.
- РГ органов грудной клетки.
- Назофарингеальная эндоскопия.
- Аудиометрия.
- Офтальмологическое обследование.
- Оценка физического развития.
- МРТ/КТ по показаниям.
- Ангиография, по показаниям.

Консультации специалистов

- Консультация кардиолога.
- Консультация иммунолога.
- Консультация эндокринолога.
- Консультация ЛОР-врача.
- Консультация челюстного хирурга.
- Консультация офтальмолога.

- Консультация невролога/психиатра.
- Консультации других специалистов по показаниям.

Молекулярно-генетическое обследование

Наиболее часто выполняемые тесты для подтверждения данного диагноза — это метод флюоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) с ДНК-зондом TUPLE 1 (HIRA) и метод полимеразной цепной реакции и электрофореза с помощью анализа микросателлитного полиморфизма по определенным локусам, перекрывающим область делеции 22-й хромосомы. Встречаются пациенты с клиническими проявлениями синдрома делеции 22-й хромосомы, но с отрицательными результатами по диагностике делеции 22-й хромосомы.

В таких случаях нельзя исключить мутации в гене TBX 1

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 назначений	Ориентировочная суточная доза	Эквивалентная курсовая доза
Алиментарный тракт и метаболизм			1	-	-
	Электролитная поддержка		1	-	-
		Кальция хлорид	0,5		
Системные противомикробные препараты			1	-	-
	Системные антибактериальные препараты		1	-	-
		Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм)	0,2	200 мг (Т.) 900 мг (С.)	2000 мг (Т.) 9000 мг (С.)
		Цефепим	0,2	300 мг	3000 мг
		Амикацин	0,2	300 мг	3000 мг
	Иммунные сыворотки и иммуноглобулины				
		Иммуноглобулин человека нормальный	0,5	20 000 мг	200000 мг

Рисунок 4.1

Приведенные в форме дозы препаратов являются ориентировочной величиной. В каждом конкретном случае доза препаратов должна быть подобрана пациенту индивидуально. Эквивалентная курсовая доза – рассчитана для 10 введений препарата; длительность курса должна быть подобрана индивидуально.

4.1.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Терапия пациентов с синдромом делеции 22-й хромосомы направлена главным образом на купирование осложнений, возникающих в тот или иной период жизни пациента. Предупреждение осложнений, характерных для разного возрастного периода, и адекватная терапия обеспечивают лучший прогноз пациенту.

Первые 5 лет жизни

Как правило, самый тяжелый период жизни для детей с синдромом Ди Джорджи обусловлен степенью поражения сердечно-сосудистой системы. Большинство детей требуют оперативного вмешательства в разной степени.

Также имеют место проблемы с кормлением и глотанием вследствие велофарингеальной недостаточности. В тяжелых случаях устанавливается гастростома. При полном расщеплении нёба и верхней губы проводится оперативное лечение.

У части детей метаболические и электролитные нарушения, преимущественно в виде гипокальциемии, вплоть до гипокальциемических судорог, требующие высоких доз введения кальция, в некоторых случаях витамина D.

По мере взросления ребенка обращает на себя внимание задержка развития речи, которая возникает не только вследствие дефекта неба, но и как проявление неврологических отклонений. В большинстве случаев требуется помощь логопеда, иногда хирургическая коррекция.

Пациенты с иммунологическими отклонениями направляются к иммунологу. Если дефект незначительный или умеренный, специфическая терапия не проводится, однако проводится контроль инфекционной заболеваемости. При значительном дефекте (выраженной Т-лимфопении и выраженном снижении миогенного ответа) назначается профилактическая терапия триметоприм/сульфаметоксазолом. При снижении гуморального иммунитета проводится регулярная заместительная терапия ВВИГ. При наличии выраженного Т-клеточного дефекта прогноз крайне неблагоприятный, высок риск летального исхода.

Школьный возраст

К школьному возрасту у большинства детей порок сердца скорректирован и кормление налажено. Главной проблемой в данной возрастной группе являются проблемы с обучением и поведением. Синдром дефицита внимания, гиперактивность, аутистические заболевания, фобии встречаются чаще, чем в общей популяции детей. Большинство детей консультируются у неврологов, психологов и психиатров. Несмотря на то что эти дети имеют задержку речевого развития в раннем возрасте, в дальнейшем они говорят, хотя и с гнусавым оттенком. Больше других страдают математические способности. В этом возрасте увеличиваются инфекции дыхательных путей вследствие развития контактов, что требует пристального внимания и проведения адекватной терапии.

Взрослые

Наиболее значимые проблемы в данной возрастной группе — психиатрического плана. Пациенты наблюдаются с диагнозами «психоз» или «шизофрения», «депрессия», «биполярный синдром». Терапия в большинстве случаев не отличается от таковой от обычных людей, однако у данных пациентов больше выражена резистентность. Если

имеет место гипокальциемия, то она должна быть скорректирована, так как она самостоятельно может спровоцировать обострение психоза. Инфекционные и аутоиммунные нарушения должны лечиться адекватно.

4.1.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Ограничения в соответствии с текущим статусом пациента

4.1.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Соблюдение пациентами правил личной гигиены. Требования в соответствии с текущим статусом.

4.1.8 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

При наличии аллергоанамнеза исключать причинно-значимые продукты.

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 фармакологической интервенции.

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

Протокол перестает действовать после выполнения трансплантации эпителиальной ткани тимуса (медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями соответствующего протокола).

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	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи
Летальный исход	20	Наступление смерти в результате инфекционных, хирургических, эндокринологических осложнений		–
Контроль симптоматики	80			

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 синдромом делеции 22q11.2;
- 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 отчете.

6.4 Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол

Оценка выполнения стандарта проводится один раз в год по результатам анализа сведений, полученных при мониторинге. 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 мониторинг при установлении диагноза нейтропении. Исключение из мониторинга 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 мониторинге стандарта ежегодно проводится сравнение результатов выполнения требований протокола.

6.9 Порядок формирования отчета

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

Отчет представляет в организацию, ответственную за мониторинг 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., 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.// Москва. Издательская группа « ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656.
2. Damlaj M, Séguin C. Refractory autoimmune hemolytic anemia in a patient with DiGeorge syndrome treated successfully with plasma exchange: a case report and review of the literature. *Int J Hematol.* 2014 Nov;100(5):494-7.
3. Maggadottir SM, Sullivan KE. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Nov-Dec;1(6):589-94.
4. Davies EG. Immunodeficiency in DiGeorge Syndrome and Options for Treating Cases with Complete Athymia. *Front Immunol.* 2013 Oct 31;4:322.
5. Kobayashi D, Sallaam S, Humes RA. Tetralogy of Fallot with complete DiGeorge syndrome: report of a case and a review of the literature. *Congenit Heart Dis.* 2013 Jul-Aug;8(4):E119-26.
6. Chinn IK, Markert ML. Induction of tolerance to parental parathyroid grafts using allogeneic thymus tissue in patients with DiGeorge anomaly. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;127(6):1351-5.
7. Nacihamdioğlu B, Nacihamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet.* 2015 May 18;8:123-32.
8. Saffra N, Reinherz B. Keratoconus in an adult with 22q11.2 deletion syndrome. *BMJ Case Rep.* 2015 Jan 16;2015. pii: bcr2014203737.
9. Damlaj M, Séguin C. Refractory autoimmune hemolytic anemia in a patient with DiGeorge syndrome treated successfully with plasma exchange: a case report and review of the literature. *Int J Hematol.* 2014 Nov;100(5):494-7.
10. Maggadottir SM, Sullivan KE. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Nov-Dec;1(6):589-94.
11. Lindsay EA. Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome. *Nat Rev Genet.* 2001 Nov;2(11):858-68.