Статус: Чинний

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАКАЗ

08.10.2007 N 626

м.Київ

Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями

На виконання доручення Президента України від 06.03.2003 №1-1/252 та доручення Прем'єр-міністра України від 12.03.2003 №14494 щодо прискорення розроблення протоколів лікування

НАКАЗУЮ:

1. Затвердити клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим з :

1.1 антифосфоліпідним синдромом (додається);

1.2. вибірковим дефіцитом Ig A (селективним дефіцитом Ig A) (додається);

1.3. гарячкою невідомого походження (додається);

1.4. еозинофільним синдромом, есенціальним (додається);

1.5. загальним варіабельним імунодефіцитом (загальною варіабельною гіпогамаглобулінемією) (додається);

1.6. імунодефіцитом внаслідок спадкового дефекту, зумовленим вірусом Епштейна-Барра (Х-зчепленим лімфопроліферативним синдромом, синдромом Дункана) (додається); ;

1.7. імунодефіцитом з підвищеним рівнем імуноглобуліну М (гіпер-Ig М синдромом) (додається);

1.8. імунодефіцитними порушеннями з проявами хламідійної інфекції (додається);

1.9. іншими уточненими імунодефіцитними порушеннями (додається);

1.10. кріоглобулінемією поліклональною, есенціальною (додається);

1.11. саркоїдозом (додається);

1.12.синдромом Віскотта-Олдрича (додається);

1.13. синдромом гіперімуноглобулінемії Е (гіпер-Ig Е синдромом) (додається);

1.14. синдромом Ді Георге (аномалією Ді Джорджі) (додається);

1.15. неуточненим збільшенням лімфатичних вузлів (додається);

1.16. післявірусним синдромом стомлюваності (додається);

1.17. спадковою гіпогамаглобулінемією (Х-зчепленою агамаглобулінемією, хворобою Брутона) (додається);

1.18. функціональним порушенням поліморфноядерних нейтрофілів (хронічна гранульоматозна хвороба) (додається);

1.1.9. імунодефіцитними порушеннями з проявами герпес-вірусної інфекції 1/2 типу (додається);

2. Міністру охорони здоров’я Автономної Республіки Крим, начальникам Головних управлінь Дніпропетровської, Київської та Львівської, Головного управління охорони здоров’я та медицини катастроф Черкаської, управління охорони здоров’я та курортів Вінницької, управління охорони здоров’я та медицини катастроф Одеської, управлінь охорони здоров’я обласних державних адміністрацій, Головного управління охорони здоров’я та медичного забезпечення Київської та управління охорони здоров’я Севастопольської міських державних адміністрацій забезпечити запровадження протоколів надання медичної допомоги, затверджених пунктом 1 цього наказу, в підпорядкованих лікувально-профілактичних закладах.

3. Контроль за виконанням наказу покласти на заступника Міністра В.Г.Бідного.

Міністр **Ю.О.Гайдаєв**

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ МОЗ України № 626
08.10.2007р. № 626

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з "Антифосфоліпідним синдром"

Код МКХ-10: **R 76.2**

Антифосфоліпідний синдром (АФС) – хронічний вазо-оклюзивний процес з розвитком поліорганної ішемії, а в ряді випадків і поліорганної недостатності, внаслідок рецидивуючого тромбоутворення в дрібних внутрішньоорганних судинах на тлі циркуляції в крові вовчакового антикоагулянту та присутності антифосфоліпідних антитіл (АФА).
Первинний АФС (генетично-детермінований) – сімейні випадки,ессенціальний (7-12%)
Вторинний АФС зумовлений автоімунними хворобами, хронічними інфекціями, онкопатологією, медикаментозним впливом тощо (88-93%)

1.Сфера дії протоколу: *амбулаторна* – кабінет лікаря-імунолога поліклінік, консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; *стаціонарна* - імунотерапевтичні відділення чи спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності –діагностичні, терапевтичні, реанімаційні, відділення інших медичних установ, центри онкології.

2. Умови за яких показано надання медичної допомоги

Амбулаторні умови: *І ланка(загальна)* – підозра та скерування хворого на консультацію до лікаря-імунолога сімейними лікарями, лікарями терапевтичного, акушерсько-гінекологічного та хірургічного профілів; *ІІ ланка(спеціалізована)* – діагностика, диференціальна діагностика, амбулаторне лікування первинного АФС (І ступінь), реабілітація, взяття на облік, диспансерне спостереження хворих на первинний АФС, проведення профілактичних заходів для них; скерування на стаціонарне лікування (ІІ-ІІІ ступінь АФС) в імунотерапевтичне відділення чи на спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології; при їх відсутності – в діагностичні, терапевтичні, реанімаційні (гострі стани - гостра тромбоцитопенія, сепсис) відділення інших медичних установ. Діагностика вторинного АФС та скерування хворого (ІІ-ІІІ ступінь) на стаціонарне лікування в ревматологічні, кардіологічні, неврологічні відділення

різних медичних установ, центри онкології згідно основного захворювання, при гострих станах – в реанімаційні, ангіохірургічні, торакальні відділення, при I ступені АФС - до відповідних фахівців для диспансерного спостереження в поліклініки.

Спеціалізовані стаціонарні умови: діагностика, диференціальна діагностика хворих на АФС, лікування хворих на первинний АФС II та III ступенів у імунотерапевтичних відділах чи на спеціалізованих імунотерапевтичних ліжках, в палатах інтенсивної терапії (при гострих станах – гостра тромбоцитопенія, сепсис) медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності – в діагностичних, терапевтичних, реанімаційних, ангіохірургічних, торакальних (за показами) відділеннях інших медичних установ; скерування хворих на імунореабілітаційне лікування в імунореабілітаційні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології або для амбулаторного спостереження до лікаря-імунолога в центри репродукції, медичні центри клінічної імунології та алергології; при їх відсутності – до лікаря-терапевта поліклінік; при діагностиці вторинного АФС - переведення хворого в ревматологічні, кардіологічні, неврологічні відділення різних медичних установ, центри онкології згідно основного захворювання, при гострому перерізі АФС – в реанімаційні, ангіохірургічні, торакальні відділення (за показами), потім для амбулаторного лікування – до лікарів відповідного профілю поліклінік з періодичним консультативним спостереженням у лікаря-імунолога.

3. Критерії діагностики

КЛІНІЧНІ

- Судинний тромбоз артерій та/або вен будь-якої локалізації в тканині чи в окремих органах (доплер - чи морфологічно підтверджений)
- Патологія вагітності – внутрішньоутробні смерть плоду після 10 тижнів з нормальними морфологічними ознаками, передчасні пологи до 34 тижнів з вираженою плацентарною недостатністю чи прееклампсією), три і більше самовільні аборти до 10 тижнів без гормональних порушень, дефектів матки чи хромосомних вад
- Livedo reticulares (сітчатий малюнок шкіри)
- Геморагічний синдром

ЛАБОРАТОРНІ

- Антикардіоліпінові антитіла класів IgG та IgM (підвищений рівень) в трьох дослідженнях протягом місяця
- Наявний вовчаковий антикоагулянт плазми
- Тромбоцитопенія
- Хибнопозитивна RW

АФС є достовірно підтверджений, якщо є один клінічний і два лабораторних критерії

Ступені АФС

І ступінь- один клінічний критерій ,тромбоцити-більше 100 -150 Г/л, АКЛ IgG-підвищені до 30% разів більше норми

ІІ ступінь- один клінічний критерій,тромбоцити- 50-100 Г/л, АКЛ IgG-підвищені 30-50% рази більше норми

ІІІ ступінь- один клінічний критерій,тромбоцити- нижче 50 Г/л, АКЛ IgG-підвищені більше,ніж на 100% від норми

4.Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно -поліклінічний етап

- **Збір анамнезу хвороби, імунологічного, алергологічного, медикаментозного, вакцинального, тромботичного спадкового та акушерського анамнезу**
- Загальний огляд з оцінкою фізичного стану, внутрішніх органів і систем, особливо судинної, пошук інфекційних вогнищ, наявність пухлин, хвороб печінки, підшлункової залози, нирок, серця
- Загальний аналіз крові з лейкограмою та визначенням рівня тромбоцитів ^
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ1/2
- Маркери туберкульозу
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, сечовина, ліпідограма, вуглеводневий обмін тощо (за показами)
- Протеїнограма
- Гострофазні білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- Коагулограма
- Вовчаковий антикоагулянт
- Автоантитіла, антитіла до антикардіоліпінів, інших фосфоліпідів (тричі протягом місяця)*
- LE-клітини
- РФ, ЦІК, кріоглобуліни*
- Анти-dsДНК АТ, антинуклеарні АТ тощо*
- Специфічні антитіла класів IgM, IgG, IgA до антигенів інфекційних збудників*
- Бактеріологічний посів зі слизових, секретів, крові з визначенням чутливості
- Онкомаркери (за показами)
- ЕКГ
- Доплерографія судин
- УЗД внутрішніх органів

- Консультації лікарів: кардіолога, онколога, ревматолога, невролога та інших (за показами)

- показники з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря імунолога (не повторюються якщо вони зроблені протягом тижня)

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися (протягом тижня). Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також додаткові:

- Розгорнута коагулограма з визначенням С, S протеїнів, антитромбіну, фібриногену, кріофібриногену тощо*
- Спонтанна та стимульована агрегаційна активність тромбоцитів*
- Глюкозурований гемоглобін
- Лімфограма: CD3+, CD4+, CD8+, CD19+-CD22+, CD16+/CD56+ *
- Активізаційні маркери лімфоцитів*
- Спеціальні показники запалення: тумор-некротичний фактор (TNF), інтерлейкіни-2,4 тощо (за показами)*
- Автоантитіла: антинейтрофільно-цитоплазматичні, антитромбінові антитіла тощо *
- ДНК/РНК інфекційних збудників, використовуючи для дослідження матеріали зішкрябів слизових, кров, сечу, слину та інший біологічний матеріал тощо(за показами)*
- Цитологічні, цитохімічні, гістологічні, імуногістохімічні дослідження біоптатів нирок, печінки тощо
- Обстеження нирок: концентраційні, секреторні проби, реовазографія, доплерографія судин нирок(за показами)
- Доплердуплексне дослідження стану артерій і вен (за показами)
- Артеріо- флебографія(за показами)
- Капіляроскопія (за показами)
- Трансторакальна ехо-кардіографія (за показами)
- Комп’ютерна томографія, магнітноядерний резонанс (за показами)
- Сцинтиграфія (за показами)
- Консультації лікарів,профіль яких визначається характером виявлених змін*дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників.

5. Лікувані заходи

- Первинний АФС без клініки – спостереження, профілактика тромбозів
- Первинний з тромбозом –низькомолекулярні гепарини або гепарин
- Вторинний АФС – лікування основної патології, профілактика тромбозів

- Вторинний АФС з тромбозом – лікування основної патології, низькомолекулярні гепарини або гепарин
- Вагітність з АФС – з першого дня вагітності аспірин, курсами низькомолекулярні гепарини з 10 по 34 тиждень один раз на місяць
- АФС з тромбоцитопенією (>50Г/л) – системні ГКС, імуноглобуліни довенно

6. Середня тривалість у стаціонарного лікування

- 14-18 днів- для диференціальної діагностики та підбору лікування.

7. Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі дослідження EQ-5P:рухливость, самостійний догляд, щоденна активність,біль/дискомфорт, тривога/депресія (для всіх видів оцінки відсутність затруднень, деякі затруднення, суттєві затруднення)

8. Очікувані результати

- Реканалізація ділянок тромбоутворення при великих тромбозах, при тромбозах дрібних судин зникнення чи зменшення основних клінічних проявів, відсутність рецидивів тромбозів
- Доношена вагітність
- Стійка ремісія чи зменшення проявів основного захворювання при вторинному АФС.
- **Відновлення працездатності, покращення якості життя.**

9. Реабілітація та профілактика

- Повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, збільшення вживання рідини до 2 літрів на добу
- Достатній відпочинок, сон дозоване фізичне навантаження
- Заборона інсоляції
- Лікування основної хвороби згідно відповідних протоколів
- Профілактика тромбоутворень – дезагреганти, низькомолекулярні гепарини, еластичне бинтування при венозних тромбозах нижніх кінцівок
- Специфічна і неспецифічна імунопрофілактика гострих респіраторних захворювань
- Санаторно-курортне лікування – в санаторіях загального типу, розташованих у середній смузі

10. Диспансерне спостереження

- Хворі на первинний АФС знаходиться на диспансерному обліку під спостереженням лікаря-імунолога
- Клініко-лабораторне обстеження проводиться лікарем-імунологом 1раз/в місяць у стадії нестійкой ремісії, кожні 6 місяців протягом 5 років –при стійкій ремісії

- Хворі на вторинний АФС знаходяться під спостереженням у лікаря-спеціаліста за профілем основного захворювання та при нестійкій ремісії – консультація лікаря-імунолога 1 раз на місяць, при стійкій ремісії - 1 раз на 6 місяців.

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології.

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626

Клінічний протокол
надання медичної допомоги хворим з

Вибірковим дефіцитом IgA (селективний дефіцит IgA)

Код МКХ 10: **D80.2**

Селективний дефіцит IgA – природжений імунодефіцит, який характеризується стійким зниженням загального сироваткового IgA та нормальними показниками усіх інших ланок імунітету і в більшості випадків клінічно не проявляється.

1. Сфера дії протоколу: *амбулаторна* – кабінети лікарів-імунологів поліклінік, консультативно-поліклінічні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології; *стаціонарна* - імунотерапевтичні відділення, спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка та палати інтенсивної терапії медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності – діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ.

2. Умови, за яких показане надання медичної допомоги

Амбулаторні умови: *І ланка(загальна)* – підозра та скерування хворого на консультацію до лікаря-імунолога сімейними лікарями та лікарями терапевтичного профілю; *ІІ ланка (спеціалізована)* - діагностика, диференціальна діагностика, лікування, реабілітація, диспансерне спостереження, профілактичні заходи в т.ч. вакцинація, скерування хворого на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення, спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології; при їх відсутності – в діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ.

Спеціалізовані стаціонарні умови: верифікація діагнозу, диференційна діагностика, лікування, проведення вакцинації в хворих на селективний дефіцит IgA, виявлення та лікування її ускладнень в імунотерапевтичних відділах чи на імунотерапевтичних ліжках, в палатах інтенсивної терапії (септичні стани, посттрансфузійні реакції, гострі алергічні стани,автоімунні кризи) медичних центрів клінічної імунології та алергології, за показами – скерування в хірургічне,травматологічне відділення інших медичних установ; після стаціонарного лікування скерування хворого на імунореабілітаційне лікування (за показами) в імунореабілітаційний відділ або на амбулаторне лікування в консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та

алергології; при відсутності центру - скерування хворих на селективний дефіцит IgA в діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ з консультативним заключенням та рекомендаціями лікаря-імунолога; після стаціонарного лікування - скерування хворого на амбулаторне лікування в кабінети лікаря-імунолога поліклінік.

3. Критерії діагностики

КЛІНІЧНІ

- Підвищена частота бактеріальних інфекцій дихальних шляхів і травної системи
- Алергічні хвороби
- Автоімунні хвороби
- Часто - безсимптомний перебіг селективного дефіциту IgA

ЛАБОРАТОРНІ

- Зниження рівня сироваткового IgA (менше 0,1 г/л)
- Нормальний рівень сироваткових IgG та IgM
- Нормальний рівень компонентів системи комплементу
- Нормальне число, функціональна активність Т- і В-лімфоцитів та фагоцитів

4. Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій)
- Збір антенатального, постнатального, спадкового, алергологічного, вакцинального, хірургічного тощо анамнезів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного, стану лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, автоімунних та алергічних проявів
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів, тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ1/2
- Маркери туберкульозу
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін,сечовина тощо
- Коагулограма(за показами)
- Протеїнограма
- Гострофазові білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50)
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- Рівень IgM, IgG, IgA; IgE в сироватці крові (трийчі протягом місяця)*

- ♦ Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+-CD22+, CD16+/56+-лімфоцити(%, Г/л)*
- ▪ Специфічні антитіла до антигенів інфекційних збудників герпесвірусних та арбовірусних інфекцій, хламідій, мікоплазм, токсоплазми, борелій, лямблій, кандид, аспергіл тощо* (за показами)
- ♦ Визначення авідності специфічних антитіл*
- ♦ Рівень специфічних антитіл після вакцинації (через 3 тижні) *
- ♦ Бактеріологічні посіви калу, слизу з носа і зіву, харкотиння, крові тощо з визначенням чутливості до антибіотиків
- ♦ Цитологічні дослідження (різних секретів, зішкрябів зі слизових, слини)
- ♦ Шкірні алергологічні проби з різними алергенами* (за показами)
- ♦ Специфічний IgE (харчова, респіраторна панелі тощо)* (за показами)
- ♦ Виявлення автоімунних маркерів: РФ, ЦІК, кріоглобулінів, антинуклеарних антитіл тощо* (за показами)
- ♦ Медико-генетичне консультування родини
- ♦ Спірометрія(за показами)
- ♦ ЕКГ
- ♦ Ехокардіографія (за показами)
- ♦ УЗД внутрішніх органів
- ♦ Рентгенографія органів грудної клітки, носових пазух, кісток тощо (за показами)
- ♦ Езовагофіброгастродуоденоскопія (за показами)
- ♦ Колоноскопія (за показами)
- ♦ Консультації лікарів: отоларинголога, дерматовенеролога, гастроентеролога, пульмонолога, ендокринолога та інших (за показами)

- показники, з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря-імунолога

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися (протягом тижня). Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- ♦ ДНК діагностика маркерів інфекцій (герпетичні віруси, арбовіруси, уреоплазми, мікоплазми, борелії, лейшманії, хламідії тощо)* (за показами)
- ♦ Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами* (за показами)
- ♦ Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів* (за показами)
- ♦ Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці та супернатанті (за показами)*
- ♦ Визначення запальних і протизапальних цитокінів (спонтанних, стимульованих) у сироватці та супернатанті (за показами)*

- Комп’ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія при вісцеральному та системному перебігу інфекційного процесу (за показами)
- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

5. Лікувальні заходи

- При наявності підвищеної частоти інфекцій – розширення показів до призначення антибактеріальної терапії
- При формуванні хронічних вогнищ інфекції – терапія інфекційних ускладнень антибіотиками та протигрибковими препаратами згідно до відповідних протоколів лікування з урахуванням чутливості збудників у максимальних дозах, тривалість лікування у 2-3 рази перевищує курс лікування імунонескомпроментованих пацієнти
- Лікування супутньої патології – алергічних або автоімунних захворювань згідно відповідних протоколів лікування
- Протипоказане введення препаратів та компонентів крові; при необхідності їх введення (за життєвими показами) показано переливання відмитих еритроцитів.

6. Середня тривалість стаціонарного лікування

- 12 діб - встановлення діагнозу, підбір лікування, стабілізація загального стану хворого

7. Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі опитувача якості життя (EQ-5D): рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль, дискомфорт, емоційна нестабільність (критерії оцінки: відсутність затруднень, незначні затруднення, суттєві затруднення)

8. Очікувані результати лікування

- Досягнення ремісії хронічних вогнищ інфекції
- Одужання після гострих, бактеріальних хвороб
- Відсутність загострень автоімунних, алергічних хвороб
- Відновлення працездатності, покращення якості життя

9. Реабілітація та профілактика

- Повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, вживання до 2 л води протягом доби
- Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- Оптимізація умов праці (навчання)
- Обмежена інсоляція
- Дихальна гімнастика – при хронічних бронхо-легеневих процесах

- ♦ Заборона трансфузійної терапії компонентами та препаратами крові
- ♦ Вакцинація за індивідуальним календарем щеплень всіма вакцинами та додаткова вакцинація проти пневмококу, Haemophilus influenzae b, менінгококу та щорічна додаткова вакцинація проти грипу
- ♦ Неспецифічна імунопрофілактика бактеріальних інфекцій
- ♦ Санаторно-курортне лікування в період реконвалесценції інфекції, ремісії ускладнень (щороку)

10.Диспансерне спостереження

- ▪ Хворі на селективний дефіцит IgA знаходяться на диспансерному обліку під спостереженням лікаря-імунолога
- ▪ Постійний клініко-лабораторний контроль лікаря-імунолога – частота оглядів 1 раз на 6 місяців за умов ремісії інфекційних, автоімунних та алергічних хвороб(при неповній ремісії-щомісяця)
- ▪ При необхідності – проведення консультації інших спеціалістів у залежності від характеру проявів хвороби та ускладнень

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з Гарячкою невідомого походження

Код МКХ 10: **R50 –** Гарячка невідомого походження

Гарячка неясного генезу (ГНГ) – патологічний стан, основним проявом якого є гарячка вище 38,3°С (багаторазові підйоми) протягом 3-х тижнів і більше, причина якої не відома.

1.Сфера дії протоколу: *амбулаторна*- кабінети лікарів-імунологів поліклінік, а також кабінети інфекціоністів, ревматологів, фтизіатрів, пульмонологів, онкологів, гематологів, терапевтів та сімейних лікарів, консультативно-поліклінічні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології; *стаціонарна* - імунотерапевтичні відділення, імунотерапевтичні ліжка та палати інтенсивної терапії медичних центрів клінічної імунології та алергології; діагностичні, терапевтичні ревматологічні, гематологічні, інфекційні, реанімаційні відділення різних медичних установ, центри фтизіатрії, СНІДу та онкології

2.Умови, за яких показане надання медичної допомоги

Амбулаторні умови : *І - ланка(загальна)*- виявлення лікарями терапевтичного, хірургічного профілів та сімейними лікарями в хворого гарячки неясного генезу та скерування його на консультацію до лікарів, інфекціоністів, фтизіатрів, гематологів, ревматологів, імунологів, онкологів; *ІІ – ланка (спеціалізована)* - діагностика, диференціальна діагностика, скерування хворого в інфекційне, ревматологічне, гематологічне, діагностичне відділення інших медичних установ, центри фтизіатрії, СНІДу та онкології (на основі диференціальної діагностики), при не встановленому генезі гарячки - скерування хворого в імунотерапевтичне відділення чи на спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології, після стаціонарного лікування – скерування до лікаря-імунолога, який здійснює диспансерне спостереження за такими хворими.

Спеціалізовані стаціонарні умови: діагностика, диференціальна діагностика, переведення хворого в інфекційне, ревматологічне, гематологічне, відділення інших медичних установ, центри фтизіатрії, СНІДу та онкології (згідно основного захворювання), симптоматичне лікування хворого з ГНГ в імунотерапевтичних відділеннях чи на спеціалізованих імунотерапевтичних ліжках медичних центрів клінічної імунології та алергології, при їх відсутності – в діагностичних, терапевтичних, ревматологічних віділеннях інших медичних установ.

3.Критерії діагностики:

- Періодична гарячка 38,3 C^0 і вище (більше 3 тижнів)
- Загальна слабкість
- Знижена працездатність
- Диференціальна діагностика: інфекції (25-50%), злоякісні новоутвори (5-15%), автоімунні хвороби – 15-24%, інші не вияснені (10-30%)

4.Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій)
- Збір антенатального, постнатального, спадкового(автоімунні та онкологічні хвороби), алергологічного, вакцинального, хірургічного анамнезів
- Географічний, професійний маршрути
- Загальний огляд з оцінкою фізичного стану, лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, симптомів загострення автоімунних хвороб, проявів пухлин
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів та тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ1/2
- Маркери туберкульозу в т.ч. куртуральні дослідження туберкульозної палички
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, сечовина тощо
- Коагулограма(за показами)
- Рівень гормонів ТТГ, T_3, T_4
- Протеїнограма
- Гострофазові білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- Рівень IgM, IgG, IgA, IgE в сироватці крові*
- Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+- або CD22+-, CD16+/56+-лімфоцити(%,Г/л, тричі протягом місяця)*
- Бактеріальні посіви шкіри, слизових оболонок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків
- Специфічні антитіла до герпесвірусних та арбовірусних інфекцій, хламідій, мікоплазм, токсоплазми, борелій, лямблій, гельмінтів тощо*
- Цитологічні дослідження (секретів, зішкрябів)
- LE-клітини

- РФ, ЦІК, кріоглобуліни*
- Анти-dsДНК АТ, антинуклеарні АТ тощо*
- Онкомаркери (за показами)*
- Рентгенографія органів грудної клітки, суглобів, кісток (за показами)
- ЕКГ
- УЗД внутрішніх органів
- Ехокардіографія (за показами)
- Урографія (за показами)
- Електроенцефалографія, реоенцефалографія (за показами)
- Консультації лікарів: інфекціоніста, гематолога, ревматолога, фтизіатра, кардіолога, онколога тощо, профіль яких визначається характером виявлених змін

- показники з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря імунолога.

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися (протягом тижня). У стаціонарах додатково проводяться наступні обстеження

- ДНК діагностика інфекцій: простого герпеса, цитомегаловіруса, ЕБВ, арбовірусів, мікоплазми, токсоплазми, хламідій, борелій, рикетсій, лейшманій, лямблії, гельмінтів, аспергил, кандид тощо(за показами)*
- Цитоморфологічні, гістологічна, гістохімічні, імуногістохімічні дослідження стернального пунктату, біоптату лімфатичних вузлів (за показами)
- Фенотипування лейкоцитів для виявлення лімфом та лейкозів (за показами)
- Визначення функціональної здатності NK-клітин*
- Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів*
- Маркери апоптозу*
- Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці та супернатанті (за показами)*
- Визначення запальних і протизапальних цитокінів у сироватці та супернатантах спонтанних та стимульованих (за показами)*
- Трансторакальна ЕХО-кардіографія (за показами)
- Езофагофіброгастродуоденоскопія (за показами)
- Колоноскопія(при наявності крові в калі)
- Обстеження нирок: концентраційні, секреторні проби, реовазографія, доплерографія судин нирок(за показами)
- Комп’ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія паренхіматозних органів, лімфатичних вузлів, гайморових пазух, кісток,головного мозку тощо(за показами)
- Сцинтиграфія (за показами)

- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

***** дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

5. Лікувальні заходи

У хворого з синдромом гарячки етіотропна терапія не проводиться через відсутність встановленого генезу гарячки

Симптоматична терапія

- Нестероїдні протизапальні засоби
- Анальгетики зі жарознижуючою метою

Симптоматична терапія проводиться до стабілізації температури тіла

При встановленні кінцевого основного діагнозу, синдромом якого була гарячка, лікування проводиться згідно відповідних протоколів

5. **Середня тривалість стаціонарного лікування**

- 14-18 днів - для диференціальної діагностики та стабілізації синдрому гарячки

6. Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі опитувача якості життя (EQ-5D): рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль, дискомфорт, емоційна нестабільність (критерії оцінки: відсутність затруднень, незначні затруднення, суттєві затруднення)

7. Очікувані результати лікування

- Встановлення генезу гарячки і забезпечення спеціалізованої медичної допомоги пацієнту з відповідною хворобою, яка супроводжувалася синдромом гарячки, призначенням етіотропного, патогенетичного лікування згідно протоколів
- Регрес клініко-лабораторних симптомів гарячки в результаті симптоматичної терапії,
- Відновлення працездатності, покращення якості життя

8. Реабілітація та профілактика

- Повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, вживання до 3 л води протягом доби
- Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- Оптимізація умов праці (навчання)
- Заборона інсоляція

- Вторинна профілактика, бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій (за показами)

9. Диспансерне спостереження

♦ Хворі на ГНГ знаходяться на диспансерному обліку під спостереженням лікаря-імунолога

- Під час диспансерного спостереження необхідний постійний клініко-лабораторний контроль лікаря -імунолога – частота оглядів 1 раз в 3 місяці з постійним діагностичним пошуком генезу ГНГ
- При необхідності – проведення консультації інших спеціалістів у залежності від характеру проявів хвороби.

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з Еозинофільним синдром, есенціальним

Код МКХ 10: D72.1

Еозинофільний синдром, есенціальний (ЕСЕ) - стійке збільшення числа еозинофілів більше О,6 Г/л в лейкоформулі периферичної крові з виключенням паразитарного, гематологічного, автоімунного, алергічного та іншого генезів патологічного процесу.

Первинний еозинофільний синдром есеціальний (ПЕСЕ)–5-10%

Вторинний еозинофільний синдром (ВЕС) – 9О-95%

I ступінь тяжкості – більше О,6 до 1,5 Г/л еозинофілів

II ступінь тяжкості –1,5-3.5 Г/л еозинофілів

III ступінь тяжкості –більше 3.5 Г/л еозинофілів

1.Сфера дії прокололу: : *амбулаторна* – кабінет лікаря-імунолога поліклініки, консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; *стаціонарна* - імунотерапевтичні відділення чи спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності – діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ

2. Умови за яких показано надання медичної допомоги

Амбулаторні умови: *I ланка(загальна)* – підозра та скерування хворого на консультацію до лікаря-імунолога сімейними лікарями, лікарями терапевтичного та хірургічного профілів*; II ланка (спеціалізована)* - діагностика, диференціальна діагностика,амбулаторне лікування (I ступінь тяжкості), реабілітація, диспансерне спостереження хворих на ЕСЕ, проведення профілактичних заходів для них, скерування на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення чи імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології за умов II та III ступеня тяжкості ПЕСЕ, при їх відсутності – в діагностичне, терапевтичне відділення інших медичних установ; діагностика, вторинного еозинофільного синдрому, скерування на амбулаторне (I ступінь) та стаціонарне (II –III ступені) лікування до лікарів: інфекціоніста, алерголога, гематолога, ревматолога, пульмонолога, онколога та інших згідно основного захворювання ***Спеціалізовані стаціонарні умови***: діагностика, диференціальна діагностика, лікування хворих на ПЕСЕ (II та III ступені) в імунотерапевтичних відділах чи на імунотерапевтичних ліжках, в палатах інтенсивної терапії(при гострих станах) медичних центрів клінічної імунології та алергології; після стаціонарного

лікування - скерування хворих на імунореабілітаційне лікування (за показами) в імунореабілітаційні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології або для амбулаторного спостереження в консультативно-поліклінічні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології ,при їх відсутності - в кабінети лікаря-терапевта поліклінік ; при діагностиці ВЕС - переведення хворих в інфекційне, алергологічне, ревматологічне, гематологічне, пульмоногічне, реанімаційне відділення інших медичних установ, центри онкології

3. Критерії діагностики

- Стійка та тривала абсолютна еозинофілія (більше 0,6 Г/л, протягом 6 місяців)
- Молодий вік
- Гарячка
- **Зниження маси тіла**
- Симптоми ушкодження внутрішніх органів: гепатомегалія, спленомегалія, фіброзуючий ендоміокардит, застійна серцева недостатність, фіброзний альвеоліт, пневмонія, уретрит
- **Прояви системних васкулітів**
- Дифузні та вогнищеві симптоми ушкодження ЦНС
- Анемія
- Виключення: паразитарні інвазії (тріхінельоз, ехінококоз, стронгілоїдоз, шистосомоз тощо); алергічні хвороби (бронхіальна астма, кропив'янка, медикаментозна алергія); автоімунні хвороби (ANCA-асоційовані системні васкуліти, системний червоний вовчак, склеродермія тощо); еозинофільний лейкоз; інші хвороби системи крові (хронічний мієлолейкоз, істинна поліцитемія, перніціозна анемія, хвороба Ходжкіна, стан після спленектомії) тощо

4. Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби, антенатального, постнатального, спадкового ,алергологічного, вакцинального, хірургічного анамнезів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного стану, лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, симптомів загострення алергії
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів, тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ1/2
- Маркери туберкульозу
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін,креатинін,сечовина тощо
- Протеїнограма

- ♦ Гострофазні білки
- ♦ Загальна комплементарна активність сиворотки (СН50), С3, С4, С2*
- ♦ Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- ▪ Рівень IgM, IgG, IgA; IgE в сироватці крові (трийчі протягом місяця)*
- ▪ Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+-CD22+, CD16+/56+- лімфоцити(%,Г/л, трийчі протягом місяця)*
- ▪ Специфічні антитіла класів IgM, IgG, IgA до герпесвірусних та арбовірусних інфекцій, хламідій,мікоплазм,токсоплазми,борелій, лямблій, аспергіл, кандид, гельмінтів тощо (використанням “парних сироваток”) *
- ▪ Шкірні алергологічні проби з різними алергенами*
- ▪ Специфічний IgE (харчова, респіраторна панелі тощо)*
- ♦ Виявлення автоімунних маркерів: РФ, ЦІК, антинуклеарних, антинейтрофільноцитоплазматичних, антифосфоліпідних антитіл тощо*
- ▪ Онкомаркери*
- ▪ Специфічне генетичне обстеження на наявність філадельфійської хромосоми
- ▪ Медико-генетичне консультування родини
- ▪ Спірометрія(за показами)
- ▪ ЕКГ
- ▪ Ехокардіографія (за показами)
- ▪ УЗД внутрішніх органів
- ▪ Рентгенографія органів грудної клітки, додаткових пазух носа тощо (за показами)
- ▪ Гастрофіброскопія (за показами)
- ♦ Ендоскопія (за показами)
- ♦ Колоноскопія(за показами)
- ♦ Урографія(за показами)
- ♦ Консультації лікарів: інфекціоніста, гематолога, пульмонолога, ревматолога, алерголога, кардіолога, уролога тощо, профіль яких визначається характером виявлених змін

- показники з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря імунолога “не повторюються якщо вони зроблені протягом тижня”

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися(протягом тижня). Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- ▪ Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці крові (за показами)*
- ▪ Визначення запальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові спонтанних та стимульованих (за показами)*

- ДНК маркери інфекцій: гельмінтів, герпетичних вірусіві, арбовірусів, мікоплазми, токсоплазми, хламідій, борелій ,рикетсій, лейшманій, лямблій, аспергіл , кандид тощо(за показами)*
- Бактеріологічний посів бронхіальних та урогенітальних секретів, крові, сечі, зішкрябів зі слизових з визначенням чутливості
- Цитоморфологічне, цитохімічне, гістологічне, імуногістохімічне дослідження мазка та відбитка слизової носа,секретів бронхів, травного каналу ,урогенівальних трактів (за показами)
- Цитоморфологічні дослідження біоптатів слизової бронхів, шлунку,тонкого та товстого кишечнитка, шкірно-м'язового матеріалу тощо (за показами)
- Цитоморфологічні, гістохімічні, імуногістохімічні дослідження стернального пунктату, біоптату лімфатичних вузлів
- Фенотипування лейкоцитів для діагностики лейкозів
- Біопсія легень, нирок і печінки(за показами)
- Термографія
- Сцинтиграфія (за показами)
- Комп'ютерна томографія, магнітно-ядерний резонанс при вісцеральних та системних проявах ПЕСЕ та ВЕС та (показами)
- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

5. Лікувальні заходи

Патогенетична терапія

- Глюкокортикостероїди (з поступовим зниженням дози до підтримуючої або повної відміни препарату)

Альтернативна терапія

- Цитостатики
- α-інтерферони
- Інгібітори IL-5 (довенно)
- Лікування еозинофільних гастриту, ентероколіту, уретриту, міокардиту, еозинофільного альвеоліту ,пневмонії проводити з урахуванням протоколів лікування відповідної нозології
- Лікування дихальної,серцево-судинної недостатності згідно відповідних протоколів

Симптоматична терапія

- Антигістамінні препарати
- Нестероїдні протизапальні препарати

6. Середня тривалість стаціонарного лікування

- 14-18 днів - для дифенціальної діагностики, підбору лікування, стабілізації стану хворого

7. Критерії ефективності лікування

- ♦ Суттєве покращення, покращення, прогресування, погіршення
- ♦ Оцінка пацієнтом свого стану на основі дослідження EQ-5P: рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль/дискомфорт, тривога/депресія (для всіх видів оцінки - відсутність затруднень, деякі затруднення, суттєві затруднення)

8. Очікувані результати лікування

- ♦ Встановлення генезу еозинофільного синдрому
- ♦ Регресія клінічних симптомів ПЕСЕ
- ♦ Нормалізація чи виражена тенденція до нормалізації відносної та абсолютної кількості еозинофілів
- ♦ Відновлення працездатності, покращення якості життя

9. Реабілітація та профілактика

- ▪ Збалансоване вітамінізоване харчування з обмеженням облігатних алергенів,вживання до 2 літрів води на добу
- ▪ Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- ▪ Оптимізація умов праці (навчання)
- ▪ Обмежена інсоляція
- ♦ Дихальна гімнастика – при бронхо-легеневих процесах
- ▪ Вторинна профілактика інвазивних, бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій (за показами)
- ♦ Санаторно-курортне лікування – в періоді ремісії соматичних та системних проявів,соляні шахти, лужні води

10.Диспансерне спостереження

- ▪ Хворі на ПЕСЕзнаходяться на диспансерному обліку під спостереженням лікаря-імунолога
- ▪ Під час диспансерного спостереження необхідний постійний клініко-лабораторний контроль лікаря -імунолога – частота оглядів 1 раз в місяць при нестійкій ремісії, за умов ремісії соматичних та системних проявів – 1 раз в 6 місяців протягом 5 років з постійним діагностичним пошуком генезу еозинофільного синдрому
- ▪ При необхідності – проведення консультації інших спеціалістів у залежності від характеру проявів хвороби.

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626_____

Клінічний протокол
надання медичної допомоги хворим з

Загальним варіабельним імунодефіцитом
(загальна варіабельна гіпогамаглобулінемія)

Код МКХ 10: **D83**

Загальний варіабельний імунодефіцит(ЗВІ) – природжений імунодефіцит гуморальної та клітинної ланок імунної системи, що проявляється в осіб будь-якої статі переважно після 10 років повторними бактеріальними інфекціями зі схильністю до формування хронічних вогнищ інфекції і характеризується стійким зниженням сумарної сироваткової концентрації Ig G, Ig A, Ig M < 4 г/л.

1. Сфера дії протоколу: *амбулаторна* - кабінет лікаря-імунолога поліклініки, консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; *стаціонарна* - імунотерапевтичні відділення чи імунологічні спеціалізовані ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності – в діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ, центри онкології.

1. **Умови, за яких показане надання медичної допомоги**

Амбулаторні умови: *І ланка(загальна)* – підозра та скерування хворого на консультацію до лікаря-імунолога сімейними лікарями та лікарями терапевтичного хірургічного профілів; *ІІ ланка (спеціалізована)* - діагностика, диференціальна діагностика, амбулаторне лікування, реабілітація, диспансерне спостереження, профілактичні заходи в т.ч. вакцинація, скерування хворого на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення, спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології; при відсутності центру – в діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ, центри онкології; після стаціонарного лікування - скерування хворого на амбулаторне лікування в кабінети лікаря-імунолога поліклінік.

Спеціалізовані стаціонарні умови: верифікація діагнозу, диференційна діагностика, лікування, проведення вакцинації в хворих на ЗВІ, виявлення та лікування його ускладнень у імунотерапевтичних відділах чи на імунотерапевтичних ліжках, в палатах інтенсивної терапії (септичні стани, гострі алергічні стани, автоімунні кризи) медичних центрів клінічної імунології та алергології, за показами – скерування в хірургічне, ортопедичне відділення інших

медичних установ, центри онкології; після стаціонарного лікування скерування хворого на імунореабілітаційне лікування (за показами) в імунореабілітаційний відділ або на амбулаторне лікування в консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; при відсутності центру - скерування хворих на ЗВІ в діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ з консультативним заключенням та рекомендаціями лікаря-імунолога; після стаціонарного лікування - скерування хворого на амбулаторне лікування в кабінети лікаря-імунолога поліклінік.

3.Критерії діагностики

КЛІНІЧНІ:

- Дебют імунодефіциту в вигляді рецидивуючих інфекцій в дорослому віці, рідко – в дитячому
- Розвиток рецидивуючих бактеріальних інфекцій бронхолегеневої системи: бронхіти, пневмонії (не менше 2 епізодів на рік)
- Рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів: рецидивуючий синусит 1-2 рази на рік, хронічний синусит, резистентні до антибактеріальної терапії тривалістю більше 1 місяця
- Рецидивуючий отит 2-3 рази на рік, резистентний до терапії тривалістю більше 1 місяця
- Сепсис, остеомієліт
- Рецидивуючі і персистуючі вірусні (герпевірусні), грибкові (кандидоз) та паразитарні (лямбліоз) інфекції
- Автоімунні хвороби в 50% хворих (автоімунна гемолітична анемія, авто-імунна тромбоцитопенія, ревматоїдний артрит, автоімунний гепатит тощо)
- Ураження шлунково-кишкового каналу: неспецифічні коліти, синдром мальабсорбції, нодулярна лімфоїдна гіперплазія
- Гранульоматозні ураження легень, печінки, селезінки, шкіри
- Підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень

ЛАБОРАТОРНІ

- Значне зниження щодо вікової норми двох з трьох основних ізотипів загальних сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA)
- Сумарна кількість IgG+IgM+IgA < 4 г/л
- Недостатня відповідь на вакцинальні білкові (дифтерійний та правцевий анатоксини) та полісахаридні (Haemophilus influenzae b, Streptococcus pneumoniae) антигени
- Нормальна або знижена кількість В-лімфоцитів
- Можливі аномалії кількості та функцій Т-лімфоцитів: зниження кількості CD4-лімфоцитів ,зниження проліферативної відповіді на один або більше мітогенів (фітогемаглютинін, конкавалін А, мітоген лаконосу)

ПІДТВЕРДЖУЮЧІ

- ♦ Хворим чоловічої статі слід проводити дослідження btk-гену з метою виключення пізнього дебюту хвороби Брутона

2. **Перелік та обсяг медичної допомоги**

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій)
- Збір антенатального, постнатального, спадкового, алергологічного, вакцинального, хірургічного тощо анамнезів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного, стану лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, симптомів загострення алергії, автоімунних проявів
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів, тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ1/2
- Маркери туберкульозу
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники:АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін,сечовина,ліпідограма тощо
- Коагулограма(за показами)
- Протеїнограма
- Гострофазні білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50)* (за показами)
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- Рівень IgM, IgG, IgA; IgE в сироватці крові (тричі протягом місяця)*
- Титри ізогемаглютинінів*
- Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+-CD22+, CD16+/56+-лімфоцити(%, Г/л, тричі протягом місяця)*
- Бактеріальні посіви шкіри, слизівок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків
- Специфічні антитіла класів до герпесвірусних та арбовірусних інфекцій, хламідій,мікоплазм,токсоплазми,борелій ,лямблій,кандид, аспергіл тощо* (за показами)
- Рівень специфічних антитіл після вакцинації(через 3 тижні) *
- Цитологічні дослідження (бронхіальних секретів, кон'юнктивальної рідин, зішкрябів слизових,слини тощо)
- Шкірні алергологічні проби з різними алергенами* (за показами)
- Специфічний IgE (харчова, респіраторна панелі тощо)* (за показами)
- Виявлення автоімунних маркерів: РФ, ЦІК, кріоглобулінів, антинуклеарних, антинейтрофільно-цитоплазматичних антитіл тощо* (за показами)
- Онкомаркери (за показами)
- Медико-генетичне консультування родини

- Спірометрія(за показами)
- ЕКГ
- Ехокардіографія (за показами)
- УЗД внутрішніх органів
- Рентгенографія органів грудної клітки тощо (за показами)
- Езофагофіброгастродуоденоскопія (за показами)
- Колоноскопія (за показами)
- Урографія (за показами)
- Електроенцефалографія,реоенцефалографія (за показами)
- Консультації лікарів: фтизіатра, офтальмолога, отоларинголога, дерматовенеролога,гастроентеролога, пульмонолога, невролога, хірурга, онколога та інших (за показами)

- показники, з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря імунолога

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися(протягом тижня) . Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- ДНК діагностика маркерів інфекцій: простого герпесу, цитомегаловіруса,ЕБВ, арбовірусів, мікоплазми, токсоплазми, хламідій, борелій, рикетсій, лейшманій, лямблії тощо)* (за показами)
- Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів* (за показами)
- Маркери апоптозу* (за показами)
- Визначення В-лімфоцитів пам’яті
- Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці та супернатанті (за показами)*
- Визначення запальних і протизапальних цитокінів (спонтанних та стимульованих) у сироватці та супернатанті (за показами)*
- Комп’ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія при вісцеральних та системних проявах ЗВІ (за показами)
- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

3. Лікувальні заходи

Основний метод

- Імуноглобулін довенний - постійна пожиттєва регулярна замісна терапія кожні 3-4 тижні. Підбір дози здійснюється індивідуально в залежності від вираженості інфекційного синдрому. Оптимальним вважається досягнення передтрансфузійного рівня сироваткового IgG 5 г/л, але не менше 4 г/л

- У випадку розвитку важких інвазивних бактеріальних інфекцій (сепсис, пневмонія, остеомієліт, септичний артрит) показане введення додаткової дози довенного імуноглобуліну

Альтернативні методи (значно поступаються за ефективністю)

- Імуноглобулін нормальний людини для внутрішньом'язового введення - щомісячно або 1 раз у 2 тижні.
- Нативна плазма від близьких родичів

Додатковий метод

- Підтримуюча антибактеріальна терапія при наявності частих рецидивів хронічних вогнищ інфекції (синусит, бронхіт, бронхоектатична хвороба) – безперервні курси антибіотиків широкого спектру дії. Препаратами вибору є сульфаніламіди (щоденно постійно), напівсинтетичні пеніциліни, пеніциліни пролонгованої дії, цефалоспорини I або II покоління, макроліди. Корекція дози проводиться індивідуально в залежності від проявів інфекційного синдрому
- Терапія інфекційних ускладнень проводиться згідно відповідних протоколів лікування (синуситу, пневмонії, менінгіту тощо) з урахуванням особливостей лікування пацієнтів з імунодефіцитом: антибактеріальна терапія переважно у максимальних рекомендованих дозах, тривалість курсів антибактеріальної терапії у 2-3 рази перевищує термін лікування імунокомпетентних пацієнтів
- Лікування супутньої патології (автоімунних, алергічних захворювань, доброякісних та злоякісних новоутворень) проводиться згідно відповідних протоколів лікування

6. **Середня тривалість стаціонарного лікування**

♦ 18 діб - встановлення діагнозу, підбір лікування, стабілізація загального стану хворого

7. **Критерії ефективності лікування**

♦ Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення

♦ Оцінка пацієнтом свого стану на основі опитувача якості життя (EQ-5D): рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль, дискомфорт, емоційна нестабільність (критерії оцінки: відсутність затруднень, незначні затруднення, суттєві затруднення)

8. **Очікувані результати лікування**

♦ Досягнення ремісії хронічних вогнищ інфекції

♦ Рівень Ig G в сироватці крові не нижче 4 г/л перед наступним введенням препаратів імуноглобулінів

♦ Одужання після гострих, бактеріальних, грибкових хвороб

♦ Відсутність загострень автоімунних, алергічних хвороб

♦ Стабілізація пухлинних процесів

♦ Збереження працездатності, покращення якості життя

9. Реабілітація та профілактика

- ♦ Повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, вживання до 2 л води протягом доби
- ♦ Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- ♦ Оптимізація умов праці (навчання)
- ♦ Обмежена інсоляція
- ♦ Профілактика травматизму
- ♦ Дихальна гімнастика та щоденний дренаж трахеобронхіального дерева при хронічних бронхо-легеневих процесах
- ♦ Вакцинація за індивідуальним календарем щеплень всіма вакцинами, крім живих, та додаткова вакцинація проти пневмококу, Haemophilus influenzae b, менінгококу та щорічна додаткова вакцинація проти грипу
- ▪ Вторинна профілактика бактеріальних ускладнень із застосуванням антибактеріальних препаратів (курсами)
- ▪ Неспецифічна імунопрофілактика бактеріальних, грибкових інфекцій (згідно до затверджених протоколів)
- ▪ Санаторно-курортне лікування – в періоді ремісії інфекційних та автоімунних ускладнень (щороку)

10. Диспансерне спостереження

- ▪ Хворі на ЗВІ знаходяться на диспансерному обліку під спостереженням лікаря-імунолога протягом
- ▪ Постійний клініко-лабораторний контроль лікаря-імунолога – частота оглядів 1 раз щомісяця,а за умов ремісії інфекційних, автоімунних, алергічних хвороб, стабілізації пухлинного процесу – 1 раз на 3 місяці
- ▪ При необхідності – проведення консультації інших спеціалістів у залежності від характеру проявів хвороби та ускладнень.

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626_____

Клінічний протокол
надання медичної допомоги хворим з

Імунодефіцитом внаслідок спадкового ефекту,

зумовлений вірусом Епштейна-Барр" (Х-зчеплений лімфопроліферативний синдром, синдром Дункана)

Код МКХ 10: **D82.3**

Імунодефіцит внаслідок спадкового ефекту, зумовлений вірусом Епштейна-Барр - синдром Дункана - Х-зчеплений комбінований імунодефіцит, що характеризується підвищеною схильністю до інфекції, викликаної вірусом Епштейна-Барр (EBV) з наступним розвитком важкого мононуклеозоподібного синдрому, апластичної анемії, гіпогамаглобулінемії, лімфопроліферативних хвороб.

1.Сфера дії протоколу: *амбулаторна* - кабінет лікаря-імунолога поліклініки, консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; *стаціонарна* **-** імунотерапевтичні відділення чи імунологічні спеціалізовані ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності – діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ,центри онкології.

.

2.Умови, за яких показане надання медичної допомоги

Амбулаторні умови: *І ланка(загальна)* – підозра та скерування хворого на консультацію до лікаря-імунолога сімейними лікарями та лікарями терапевтичного, хірургічного профілів; *ІІ ланка (спеціалізована)*- взяття на облік хворих на синдром Дункана, переданих дитячими лікарями-імунологами, діагностика, диференціальна діагностика, амбулаторне лікування, реабілітація, диспансерне спостереження ,профілактичні заходи в т.ч. вакцинація, скерування хворого на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення , на спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології; при відсутності центру– діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ, центри онкології.

Спеціалізовані стаціонарні умови: верифікація діагнозу, диференційна діагностика, лікування, проведення вакцинації в хворих на синдром синдром Дункана, виявлення та лікування його ускладнень у імунотерапевтичних відділах

чи на імунотерапевтичних ліжках, в палатах інтенсивної терапії(септичні стани,пневмонії, надання невідкладної допопоги при розвитку печінкової недостатності) медичних центрів клінічної імунології та алергології, за показами – скерування в гематологічне відділення інших медичних установ, центри онкології; після стаціонарного лікування скерування хворого на імунореабілітаційне лікування (за показами) в імунореабілітаційний відділ або на амбулаторне лікування в консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; при відсутності центру - скерування хворих на синдром синдром Дункана в діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ з консультативним заключенням та рекомендаціями лікаря-імунолога; після стаціонарного лікування - скерування хворого на амбулаторне лікування в кабінети лікаря-імунолога поліклінік.

3. Критерії діагностики

КЛІНІЧНІ

- Формується у пацієнтів чоловічої статі
- Фатальний перебіг EBV-інфекції (фульмінантний гепатит, фатальний мононуклеоз, енцефаліт) у 50-60% хворих молодого віку
- Розвиток важких ускладнень при гострій EBV-інфекції: апластична анемія, лімфогістіоцитарний синдром, васкуліти, гіпогамаглобулінемія
- Лімфома, лімфогранульоматоз та/або імунодефіцит після перенесеної EBV-інфекції в пацієнтів старшого віку

ЛАБОРАТОРНІ

- Специфічні інфекційні маркери EBV-інфекції: специфічні антитіла класів IgM, IgG до раннього антигену (EA), капсидного (VCA), ядерного (EBNA) та ДНК EBV-інфекції
- Зниження рівнів загальних сироваткових IgG і IgA, при відносно нормальному рівні IgM
- Порушення функціональної здатності Т-лімфоцитів, підвищення числа CD8+-лімфоцитів, зниження функції натуральних кілерів
- Виявлення в крові атипових мононуклеарів
- Високі рівні АЛТ і АСТ

ПІДТВЕРДЖУЮЧІ

- Визначення мутації гену SH2D1A/SAP/DSHP

4.Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій)
- Збір антенатального, постнатального, спадкового ,алергологічного, вакцинального, хірургічного тощо анамнезів

- ♦ Загальний огляд з оцінкою фізичного , стану лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, автоімунних, пухлинних проявів
- ▪ Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів, еритроцитів,тромбоцитів)
- ▪ Загальний аналіз сечі
- ▪ RW, антитіла до ВІЛ 1/2
- ▪ Маркери туберкульозу
- ▪ Маркери вірусів гепатиту В та С
- ▪ Визначення групи крові та резус-фактору
- ▪ Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- ▪ Біохімічні показники:АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін,сечовина тощо
- ▪ Коагулограма(за показами)
- ▪ Протеїнограма
- ▪ Гострофазні білки
- ▪ Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- ▪ Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- ▪ Рівень IgM, IgG, IgA; IgE в сироватці крові (трийчі протягом місяця)*
- ▪ Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+-CD22+, CD16+/56+-лімфоцити(%,Г/л, трийчі протягом місяця)*
- ▪ Бактеріальні посіви шкіри, слизівок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків
- ♦ Специфічні EBV-антитіла класів IgM, IgG до раннього антигену (EA), капсидного (VCA), ядерного (EBNA) та визначення вірусної EBV-ДНК*
- ▪ Визначення авідності специфічних антитіл*
- ▪ ДНК та серологічна діагностика герпесвірусних та арбовірусних, ентеровірусних інфекцій, хламідій мікоплазм, токсоплазми, борелій , рикетсій, лейшманій, лямблій,кандид,аспергіл тощо(за показами)*
- ▪ Рівень специфічних антитіл після вакцинації(через 3 тижні) *
- ▪ Цитологічні дослідження (бронхіальних секретів, зішкрябів слизових, слини тощо)
- ▪ Шкірні алергологічні проби з різними алергенами*
- ▪ Специфічний IgE (харчова, респіраторна панелі тощо)*
- ▪ Виявлення автоімунних маркерів: РФ, ЦІК, кріоглобулінів, антинуклеарних, антинейтрофільноцитоплазматичних антитіл тощо*
- ▪ Цитоморфологічні, гістохімічні, імуногістохімічні дослідження стернального пунктату, біоптату лімфатичних вузлів
- ♦ Фенотипування лімфоцитів для виявлення лімфом та лейкозів
- ▪ Онкомаркери*
- ♦ Молекулярно-генетичне обстеження мутації гену SH2D1A/SAP/DSHP
- ♦ Медико-генетичне консультування родини
- ▪ Спірометрія(за показами)

- ЕКГ
- Ехокардіографія (за показами)
- УЗД внутрішніх органів
- Рентгенографія органів грудної клітки тощо (за показами)
- Гастрофіброскопія (за показами)
- Колоноскопія (за показами)
- Енцефалографія, реоенцефалографія(за показами)
- Консультації лікарів: гематолога, інфекціоніста,ревматолога, невролога та інші (за показами)

- показники, з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря імунолога (не повторюються ,якщо вони зроблені протягом тижня)

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися (протягом тижня) . Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- Визначення функціональної здатності NK-клітин*
- Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів*
- Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці крові (за показами)*
- Визначення запальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові спонтанних та стимульованих (за показами)*
- Цитоморфологічні, гістохімічні, імуногістохімічні дослідження стернального пунктату, біоптату лімфатичних вузлів
- Фенотипування лімфоцитів для виявлення лімфом та лейкозів
- Комп'ютерна томографія, магнітно-ядерний резонанс при вісцеральних та системних проявах синдрому Дункана(за показами)
- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

5. Лікувальні заходи

Основний метод

- Трансплантація стовбурових клітин кісткового мозку
- Довенні імуноглобуліни - при частих рецидивуючих бактеріальних,вірусних,грибкових інфекціях Підбір дози здійснюється індивідуально в залежності від вираженості інфекційного синдрому.У випадку розвитку важких інвазивних бактеріальних інфекцій показане введення додаткової дози довенного імуноглобуліну

Альтернативні методи (значно поступаються за ефективністю)

- Імуноглобулін нормальний людський загальний або специфічний(до EBV) для внутрішньом'язового введення
- Нативна плазма близьких родичів (при неможливості забезпечення препаратами довенного імуноглобуліну та відсутності ефекту від замісної терапії препаратами імуноглобуліну для внутрішньом'язового введення)

Додаткові методи

- Лікування імунопроліферативних ,автоімунних ускладнень згідно відповідних протоколів
- Лікування печінкової недостатності ,енцефаліту, менінгіту згідно відповідних протоколів

10.Середня тривалість стаціонарного лікування

- 28 діб - встановлення діагнозу, підбір лікування, стабілізація загального стану хворого

11.**Критерії ефективності лікування**

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі досліджень EQ-5P-рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль/дискомфорт, тривога/депресія(для всіх видів оцінки відсутність затруднень, деякі затруднення, суттєві затруднення)

8. Очікувані результати лікування

- Досягнення ремісії хронічних вогнищ інфекції
- Одужання після гострих вірусних, бактеріальних хвороб
- Відсутність загострень автоімунних хвороб
- Стабілізація імунопроліферативних хвороб
- Рівень загального сироваткового IgG в сироватці крові не повинен бути нижчим, ніж 4 г/л перед наступним введенням препаратів імуноглобулінів
- Відновлення працездатності, покращення якості життя
- Фатальний перебіг EBV-інфекції – у 60% хворих без патогенетичної терапії
- Висока смертність протягом 10 років від початку клінічних проявів без патогенетичної терапії

Реабілітація та профілактика

- Гіперкалорійне збалансоване вітамінізоване харчування, вживання до 2 л води протягом доби
- Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- Оптимізація умов праці (навчання)
- Обмежена інсоляція
- Профілактика травматизму, обмеження внутрішньом'язових ін'єкцій
- Дихальна гімнастика (при наявності хронічної бронхо-легеневої патології)
- Показана вакцинація згідно календаря щеплення (за виключенням живих вакцин) та додаткова вакцинація кон'югованими вакцинами проти

пневмококів, менінгококу, Haemophilus influenzae b, а також щорічна вакцинація проти грипу

- Вторинна профілактика,бактеріальних вірусних та грибкових інфекцій (за показами)
- Санаторно-курортне лікування – в періоді ремісії інфекційних, автоімунніх, імунопроліферативних ускладнень щорічне

Диспансерне спостереження

- На диспансерному спостереженні хворі на синдром Дункана знаходяться в лікаря-імунолога пожиттєво

- Постійний клініко-лабораторний контроль лікаря-імунолога – частота оглядів 1 раз в місяць протягом 6 місяців, за умов ремісії інфекційних, імунопроліферативних, автоімунних хвороб, стабілізації пухлинного процесу – 1 раз на 3 місяці протягом життя
- При необхідності – проведення консультації інших спеціалістів у залежності від характеру проявів хвороби та ускладнень.

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з

Імунодефіцитом з підвищеним рівнем імуноглобуліну М (гіпер-IgM синдром)

Код МКХ 10: **D80.5**

Імунодефіцит з підвищеним рівнем імуноглобуліну М (гіпер-IgM синдром) – первинний (природжений) імунодефіцит антитіло залежної ланки імунітету, що проявляється в хворих не залежно від статі гіпертрофією лімфоїдної тканини, повторними бактеріальними інфекціями з формуванням хронічних вогнищ інфекції і характеризується низькими рівнями Ig G та Ig A на тлі підвищеного рівня Ig M в сироватці крові.

4. **Сфера дії протоколу:** *амбулаторна* –кабінет лікаря-імунолога поліклінік, консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; *стаціонарна* - імунотерапевтичні відділення чи імунологічні спеціалізовані ліжка, палати інтенсивної терапії медичних центрів клінічної імунології та алергології, при відсутності центру - діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ

5. **Умови, за яких показане надання медичної допомоги**

Амбулаторні умови: *І ланка(загальна)* – підозра та скерування хворого на консультацію до лікаря-імунолога сімейними лікарями та лікарями терапевтичного профілю:інфекціоністами, пульмонологами, гематологами, онкологами, гастроентерологамита іншими; *ІІ ланка(спеціалізована)*- взяття на облік хворих на гіпер-IgM синдром, переданих дитячими лікарями-імунологами, діагностика, диференціальна діагностика, амбулаторне лікування, реабілітація, диспансерне спостереження ,профілактичні заходи в т.ч. вакцинація, скерування хворого на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення , спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології; при відсутності центру – діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ, центри онкології.

Спеціалізовані стаціонарні умови **:** діагностика, диференціальна діагностика, лікування хворих на гіпер-IgM синдром в імунотерапевтичних відділах чи на імунотерапевтичних ліжках,в палатах інтенсивної терапії(при гострих станах, тяжких інфекційних, автоімунних,іунопроліферативних ускладненнях) медичних центрів клінічної імунології та алергології, за умов хірургічних, онкологічних ускладнень –переведення хворих у відділення хірургії інших медичних установ,

центри онкології (за показами), скерування хворих на імунореабілітаційне лікування (за показами) в імунореабілітаційні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології та для амбулаторного спостереження в консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології ; при відсутності центрів - скерування хворих на гіпер-IgM синдром в діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ з консультативним заключенням та рекомендаціями лікаря-імунолога, ценри онкології; після стаціонарного лікування -скерування хворого на амбулаторне лікування в кабінети лікаря-імунолога поліклінік.

3. **. Критерії діагностики**

КЛІНІЧНІ

- Рецидивуючі бактеріальні і опортуністичні інфекції різної локалізації з дитячого віку
- Пневмоцистна пневмонія
- Рецидивуюча або хронічна діарея
- Склерозуючий холангіт
- Апластична анемія, індукована парвовірусом В19
- Лімфаденопатія, спленомегалія
- Підвищена частота злоякісних новоутворів шлунково-кишкового каналу, жовчевого міхура, печінки

ЛАБОРАТОРНІ

- Зниження концентрації загального сироваткового IgG (менше 2 г/л), а також IgA, IgE
- Підвищення концентрації IgM
- Відсутність відповіді на імунізацію білковими (дифтерійний та правцевий анатоксини) та полісахаридними (Haemophilus influenzae b, Streptococcus pneumoniae) антигенами
- Нормальна або підвищена кількість В-клітин
- Нормальна кількість Т-клітин та незмінена їх проліферативна відповідь на мітогени (фітогемаглютинін, конкавалін А, мітоген лаконосу)
- Нейтропенія

ПІДТВЕРДЖУЮЧІ

- Х-зчеплений гіпер-IgM синдром – у пацієнтів чоловічої статі: мутації гену CD40L; відсутність молекули CD40L на активованих $CD4^+$-лімфоцитах; наявність даних про підтверджений Х-зчеплений гіпер-IgM синдром у родичів чоловічої статі по лінії матері
- Автосомно-рецесивні форми гіпер-IgM синдрому – у пацієнтів чоловічої та жіночої статі: відсутність молекули CD40; мутації гену цитидин-дезамінази

4. Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій)

- Збір антенатального, постнатального, спадкового ,алергологічного, вакцинального,хірургічного тощо анамнезів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного ,стану лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, симптомів загострення алергії, автоімунних,імунопроліферативни проявів
- ♦ Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів та тромбоцитів)
- ♦ Загальний аналіз сечі
- ♦ RW, антитіла до ВІЛ1/2
- Маркери туберкульозу
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін,сечовина тощо
- Коагулограма(за показами)
- Протеїнограма
- Гострофазні білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- Рівень IgM, IgG, IgA; IgE в сироватці крові (тричі протягом місяця)*
- Титри ізогемаглютинінів(тричі протягом місяця)*
- Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+-CD22+, CD16+/56+-лімфоцити(%,Г/л, трийчі протягом місяця)*
- Бактеріальні посіви шкіри, слизівок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків
- Специфічні антитіла до парвовірусу В19, герпесвірусних ,арбовірусних інфекцій, хламідій, мікоплазм, токсоплазми, борелій , лямблій, кандид,аспергіл тощо*
- Визначення авідності специфічних антитіл*
- Рівень специфічних антитіл після вакцинації(через 3 тижні) *
- Цитологічні дослідження (бронхіальних секретів, кон'юнктивальної рідин, зішкрябів слизових,слини тощо)
- Шкірні алергологічні проби з різними алергенами*
- Специфічний IgE (харчова, респіраторна панелі тощо)*
- Виявлення автоімунних маркерів: РФ, ЦІК,кріоглобулінів, антинуклеарних, антинейтрофільно-цитоплазматичних антитіл тощо*
- Онкомаркери
- ♦ Дослідження CD40L на активованих Т-лімфоцитах і/або мутацій гену CD40L *
- Медико-генетичне консультування родини
- Спірометрія(за показами)
- ЕКГ
- Ехокардіографія (за показами)

- УЗД внутрішніх органів
- Рентгенографія органів грудної клітки тощо (за показами)
- Гастрофіброскопія (за показами)
- Колоноскопія (за показами)

♦ Консультації лікарів: інфекціоніста, пульмонолога, онколога гематолога, отоларинголога, гастроентеролога та інших

- показники з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря імунолога (не повторюються ,якщо вони зроблені протягом тижня)

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися(протягом тижня).Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- ДНК діагностика маркерів інфекцій: парвовірусу В19 ,простого герпесу, цитомегаловірусу,ЕБВ, арбовірусів, мікоплазми, токсоплазми, хламідій, борелій, рикетсій, лейшманій, лямблії тощо)*
- Визначення функціональної здатності NK-клітин*
- Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів*
- Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці крові (за показами)*
- Визначення запальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові спонтанних та стимульованих (за показами)*
- Комп'ютерна томографія, магнітно-ядерний резонанс при вісцеральних та системних проявах гіпер-IgM синдрому (за показами)
- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

5. **Лікувальні заходи**

Основний метод

♦ Трансплантація кісткового мозку

♦ Довенний імуноглобулін – (при неможливості проведення трансплантації кісткового мозку), постійна пожиттєва регулярна замісна терапія довенним імуноглобуліном кожні 3-4 тижні. Підбір дози здійснюється індивідуально в залежності від вираженості інфекційного синдрому. Оптимальним вважається досягнення передтрансфузійного рівня сироваткового IgG 5 г/л, але не менше 3-4 г/л. У випадку розвитку важких інвазивних бактеріальних інфекцій (сепсис, пневмонія, остеомієліт, септичний артрит) показане введення додаткової дози довенного імуноглобуліну або нативної плазми

Альтернативні методи (значно поступаються за ефективністю)

- Введення імуноглобуліну нормального людини для внутрішньом’язового, щомісячно або 1 раз у 2 тижні
- Введення нативної плазми від близьких родичів за показами (при неможливості забезпечення препаратами довенного імуноглобуліну та відсутності ефекту при замісній терапії препаратами імуноглобуліну для внутрішньом’язового введення)

Додаткові метод

- Атибіотики широкого спектру дії –підтримуюча постійна антибактеріальна терапія при наявності частих рецидивів хронічних вогнищ інфекції (синусит, бронхіт, бронхоектатична хвороба). Препаратами вибору є сульфаніламіди щоденно постійно. Корекція дози проводиться індивідуально в залежності від проявів інфекційного синдрому. Інші антибактеріальні препарати: напівсинтетичні пеніциліни, пеніциліни пролонгованої дії, цефалоспорини I або II покоління, макроліди.
- Терапія гострих інфекційних ускладнень проводиться згідно відповідних протоколів лікування (синуситу, пневмонії, менінгіту тощо) з урахуванням особливостей лікування пацієнтів з імунодефіцитом(антибактеріальна терапія переважно в максимальних рекомендованих дозах, тривалість курсів антибактеріальної терапії у 2-3 рази перевищує термін лікування імунокомпетентних пацієнтів)
- Лікування супутньої патології, що розвинулась у хворого (автоімунних хвороб, злоякісних новоутворень тощо) - згідно відповідних протоколів їх лікування.

12.Середня тривалість стаціонарного лікування

- 18 днів – для верифікації діагнозу, підбору лікування, стабілізації стану хворого

13.Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі досліджень EQ-5P: рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль/дискомфорт, тривога/депресія (для всіх видів оцінки - відсутність затруднень, деякі затруднення, суттєві затруднення)

14.Очікувані результати лікування

- Відсутність або мінімальна вираженість інфекційного синдрому в

хворих, що регулярно отримують замісну терапію

- Рівень Ig G в сироватці крові не нижче 4 г/л перед наступним введенням препаратів імуноглобулінів
- Стабілізація автоімунних чи онкологічних ускладнень
- **Відновлення працездатності, покращення якості життя**

15.Реабілітація та профілактика

- ♦ Повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, вживання до 2 л води протягом доби
- ♦ Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- ♦ Оптимізація умов праці (навчання)
- ♦ Обмежена інсоляція
- ♦ Дихальна гімнастика та щоденний дренаж трахеобронхіального дерева при хронічних бронхо-легеневих процесах
- ♦ Вакцинація за індивідуальним календарем щеплень всіма вакцинами та додаткова вакцинація, проти пневмококу, Haemophilus influenzae b, менінгококу та щорічна додаткова вакцинація проти грипу
- ♦ Вторина профілактика бактеріальних ускладнень із застосуванням сульфаніламідних препаратів (курсами)
- ♦ Неспецифічн імунопрофілактика бактеріальних, вірусних, грибкових, протозойних інфекцій (згідно до затверджених протоколів)
- ♦ Санаторно-курортне лікування – в періоді ремісії інфекційних та автоімунних ускладнень щороку

Диспансерне спостереження

- **На диспансерному спостереженні хворі на гіпер-IgM синдром знаходяться в лікаря-імунолога пожиттєво**

- Клініко-лабораторне обстеження проводиться лікарем-імунологом не рідше 1раз/2місяці протягом першого року, далі – 1 раз на 3 місяці (за умов ремісії інфекцій, автоімунних хвороб)
- Консультації іншими лікарями-спеціалістами в залежності від клінічних проявів та ускладнень.

Примітка: * - дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з Імунодефіцитними порушеннями з проявами хламідійної інфекції

Код МКХ 10: D84.8, A56 – імунодефіцитні порушення з провами хламідійної інфекції

Імунодефіцит (ІД) з проявами хламідійної інфекції - патологічний процес, який характеризується **стійкими** клінічними порушеннями та **стійкими** лабораторними змінами показників імунної системи, в зв'язку з чим виникає високий ризик формування затяжних, часто рецидивуючих, хронічних хвороб хламідійного генезу, з урогенітальними, респіраторними та іншими проявами.

Імунодефіцити з проявами хламідійної інфекції зустрічаються в 5-10 % хворих на хламідіоз

1.Сфера дії протоколу: кабінет лікаря-імунолога поліклінік, центрів репродукції, консультативно-поліклінічні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології, імунотерапевтичні відділення, імунотерапевтичні ліжка та палати інтенсивної терапії медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності – діагностичні, терапевтичні відділення інших медичних установ.

2. Умови за яких показано надання медичної допомоги

***Амбулаторні умови*:** *І ланка (загальна)* – підозра лікарями урологами, гінекологами, дермато-венерологами, отоларингологами, офтальмологами, ревматологами, неврологами, пульмонологами та сімейними лікарями у хворого ІД з проявами хламідійної інфекції та скерування його на консультацію до лікаря – імунолога; *ІІ ланка (спеціалізована)* - діагностика, диференціальна діагностика, амбулаторна лікування (І ступінь ІН (імунної недостатності), 1-2 ФК (функціональний клас), реабілітація, диспансерне спостереження, профілактичні заходи; при ІІ-ІІІ ступенях ІН та 3 ФК, проявах автоімунних та/або алергічних ускладнень скерування хворого на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення чи на спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології; при відсутності ценру – в діагностичні, терапевтичні, ревматологічні відділення інших медичних установ.

Спеціалізовані стаціонарні умови: діагностика, диференціальна діагностика, лікування ІД з проявами хламідійної інфекції (ІІ-ІІІ ступені ІН, 3 ФК), виявлення та лікування поліавтоімунних та алергічних ускладнень в імунотерапевтичних відділах чи спеціалізованих імунотерапевтичних ліжках, палатах інтенсивної терапії (хламідійна пневмонія, хламідійний енцефаліт тощо) медичних центрів клінічної імунології та алергології, скерування хворого на імунореабілітаційне

лікування (за показами) в імунореабілітаційний відділ, на амбулаторне лікування в консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; при відсутності центру – в діагностичні, терапевтичні, ревматологічні, реанімаційні (за показами) відділення інших медичних установ з консультативним заключенням та рекомендаціями лікаря-імунолога; після стаціонарного лікування - в кабінет лікаря-імунолога поліклінік.

3. Критерії діагностики

Клінічні:

- Затяжні гострі, підгострі, часто рецидивуючі, мляво перебігаючі хронічні хвороби хламідійного генезу, урогенітальної та респіраторної систем: уретрити, епідидиміти, орхіти, простатити, вагініти, цервіцити, ендометрити, сальпінгіти, периапендицити, ектопічна вагітність, синдром хронічного абдомінального болю, венерична гранульома, порушення фертильності, неплідддя, а також реактивні артрити, кон'юнктивіти, трахоми, гастродуоденіти, ентероколіти, дерматити, риносинусити, фарингіти, ларинготрахеїти, бронхіти, бронхіальна, астма хронічні обструктивні захворювання легень, коронарити, ендокардити, енцефаліти, менінгіти, кон'юнктивіти новонароджених, пневмонія з швидко прогресуючим обструктивним захворюванням легень тощо.
- Регіонарна лімфаденопатія (більше двох місяців)
- Тривалий субфебрилітет/гіпертермія (більше одного місяця)
- Артралгічний синдром
- Синдром хронічної втоми
- Автоімунні ускладнення (синдроми Рейтера)
- Алергічні ускладнення (бронхіальна астма)
- Імунозалежні репродуктивні ускладнення
- Ранній розвиток атеросклерозу, кальцинуюча хвороба клапанів серця
- Виключення інших можливих причин імунодефіциту (первинного, ВІЛ-асоційованого тощо).

Лабораторні:

- Виявлення ДНК - Ch.trachomatis, і/або Ch.pneumonia, і/або Ch.psitaci в зішкрябах слизових, крові, секретах.
- Лімфоцитоз/лімфопенія, моноцитоз в загальному аналізі крові
- Зниження числа та порушення функціональної активності Т– і В-лімфоцитів, NK-клітин
- Нормальні або незначно підвищені рівні IgG до хламідійних антигенів (менше, ніж у 2 рази) при загостренні хламідійної інфекції
- Домінування низькоавідних специфічних антитіл
- Нормальні або незначно підвищені (менше, ніж в 4 рази) рівні специфічних антитіл після вакцинації проти грипу чи інших інфекцій (через 3 тижні)

4. Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій)
- Збір антенатального, постнатального, спадкового, алергологічного, вакцинального, хірургічного тощо анамнезів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного стану, лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, симптомів загострення алергії, автоімунних проявів
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів, тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ 1/2
- Маркери туберкульозу
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, сечовина, ліпідограма тощо
- Коагулограма
- Протеїнограма
- Гострофазові білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- Рівень IgM, IgG, IgA; IgE в сироватці крові*
- Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+- або CD22+-, CD16+/56+- лімфоцити (%, Г/л)*
- Бактеріальні посіви, слизівок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків
- ДНК-діагностика хламідій в зішкрябах пошкоджених слизових генітального, урогенітального каналів, задньої стінки глотки, кон’юнктиви, крові, сечі, слині, спинно–мозковій рідині
- Специфічні антитіла до антигенів хламідій*
- Визначення авідності специфічних антитіл*
- Специфічні антитіла та ДНК-діагностика до герпесвірусних та арбовірусних інфекцій, мікоплазм, токсоплазми, борелій, кандид, аспергіл тощо*
- Рівень специфічних антитіл після вакцинації(через 3 тижні) *
- Цитологічні дослідження (урогенітальних секретів, кон’юнктивальної рідин, зішкрябів слизових, слини)
- Спермограма
- Шкірні алергологічні проби з різними алергенами*
- Специфічний IgE (харчова, респіраторна панелі тощо)*

- Виявлення автоімунних маркерів: РФ, ЦІК, кріоглобулінів, антинуклеарних, антинейтрофільно-цитоплазматичних, анти нейротропних, антиспермальних, антиовариальних антитіл тощо*
- Спірометрія (за показами)
- ЕКГ
- Ехокардіографія (за показами)
- УЗД внутрішніх органів
- Рентгенографія органів грудної клітки тощо (за показами)
- Езофагофіброгастродуоденоскопія (за показами)
- Колоноскопія (за показами)
- Урографія (за показами)
- Електроенцефалографія, реоенцефалографія (за показами)
- Консультації лікарів: гінеколога, уролога, офтальмолога, отоларинголога, дерматовенеролога, гастроентеролога, пульмонолога, кардіолога, невролога та інших (за показами)

- показники, з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря імунолога

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися (протягом тижня). Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- Визначення функціональної здатності NK-клітин*
- Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів*
- Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці та супернатанті* (за показами)
- Визначення запальних і протизапальних цитокінів спонтанних у сироватці, стимульованих у супернатанті* (за показами)
- Комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія при вісцеральному та системному перебізі інфекційного процесу
- Коронарографія (за показами)
- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

***** дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

5. Лікувальні заходи

- ♦ Етіотропна протихламідійна терапія (тетрацикліни, макроліди, фторхінолони) протягом 14-21 дня
- ♦ Специфічні протихламідійні імуноглобуліни при нормальному або незначно підвищенному (до 2 разів) рівні специфічних IgG

- Імунотропна терапія: інтерферони (↓NK-клітин, нормальний або ↓рівень інтерферонів) індуктори інтерферону (нормальні чи ↑NK-клітини), тимоміметики (↓лімфоцитів, ↓CD3+-, ↓CD4+-, ↓CD8+-лімфоцитів) стимулятори NK-клітин, фагоцитозу (↓функціональної активності NK-клітин, ↓ фагоцитарного числа, ↓спонтанного і/або стимульованого НСТ-тесту)
- Про- та еубіотики
- Лікування хвороби Рейтера ,бронхіальной астми на тлі хламідійної інфекції, раннього атеросклерозу на тлі хламідійної інфекції, хламідійного менінгіту, енцефаліту згідно відповідних протоколів
- Лікування вірусних та протозойних інфекцій згідно відповідних протоколів
- Протигрибкова терапія (за показами)
- Місцева терапія (за показами)

Тривалість імунотропної терапії – 1-12 місяців у залежності від ступеня ІД та індивідуальної чутливості до неї хворого (щомісячний контроль змінених імунологічних показників- до їх стійкої нормалізації)

6.Середня тривалість стаціонарного лікування

- 21 день – верифікація діагнозу, підбір лікування, стабілізація стану хворого

7.Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі опитувача якості життя (EQ-5D): рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль, дискомфорт, емоційна нестабільність (критерії оцінки: відсутність затруднень, незначні затруднення, суттєві затруднення)

8.Очікуванні результати лікування

- Зменшення частоти та тривалості рецидивів захворювання
- Ремісія автоімунних, алергологічних клінічних проявів хвороби
- Нормалізація репродуктивної функції організму
- Негативний результат молекулярно-генетичного дослідження (через 6-8 тижнів після закінчення протихламідійного лікування)
- Нормалізація титру специфічного IgM до антигенів хламідій (через 8 тижнів після закінчення протихламідійного лікування)
- Нормалізація лімфограми та функціональної активності різних популяцій лімфоцитів
- Стабілізація активізаційних, запальних, алергологічних та автоімунних маркерів
- Збереження працездатності та покращення якості життя

9.Реабілітація та профілактика

- Повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, вживання до 2 л води протягом доби
- Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження.

- Обмежена інсоляція
- Статева гігієна
- Специфічна імунопрофілактика гострих респіраторних, урогенітальних захворювань
- Неспецифічна імунопрофілактика вірусних, бактеріальних захворювань (індуктори інтерферонів, грибкові, бактеріальні імунотропні препарати, адаптогени)
- Вторинна профілактика грибкових інфекцій
- Санаторно-курортне лікування в період ремісії інших автоімунних, алергічних проявів

10.Диспансерне спостереження

- Хворий на інші імунодефіцитні синдроми з проявами хламідійної інфекції знаходиться на диспансерному обліку під спостереженням лікаря- імунолога
- Проведення клініко-лабораторного контролю кожного місяця до досягнення стійкої ремісії протягом 6 місяців, потім - клініко-лабораторне спостереження кожні 6 місяців протягом 5 років
- За клінічними показами спільне спостереження з лікарями інших спеціальностей.

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626_____

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з Іншими уточненими імунодефіцитними порушеннями

Код МКХ 10: **D84.8** – інші уточнені імунодефіцитні порушення (інші імунодефіцитні синдроми)

Інші уточнені імунодефіцитні порушення - інші імунодефіцитні синдроми (ІІС) – це синдроми, не асоційовані з ВІЛ і первинними (природженими) імунодефіцитами, які характеризуються **стійкими** клінічними ознаками, вираженими стійкими змінами кількісних і функціональних показників імунної системи і можуть мати набутий характер і сформуватися на тлі раніше нормальної імунної відповіді.

ІІ С зумовлений тривалим застосуванням цитостатиків, протизапальних моноклональних антитіл, імуносупресивних цитокінів, впливом променевої терапії, тяжких та тривалих стресів, активною реплікацією лімфотропних вірусів тощо

1. Сфера дії протоколу: *амбулаторна* –кабінет лікаря-імунолога поліклінік, центрів репродукції, консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; *стаціонарна* - імунотерапевтичні відділення чи і спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології, діагностичні, терапевтичні, ревматологічні, ендокринологічні, гематологічні, нефрологічні, екстракорпоральні відділення інших медичних установ, центри онкології та трансплантації.

2. **Умови, за яких показане надання медичної допомоги**

***Амбулаторні умови*:** *І ланка (загальна)* – підозра лікарями терапевтичного, хірургічного, акушерсько-гінекологічного профілів та сімейними лікарями у хворого ІІС з домінуючим та тривалим інфекційним синдромом та скерування його на консультацію до лікаря –імунолога; *ІІ ланка (спеціалізована)* - діагностика, диференціальна діагностика,амбулаторне лікування (І ступінь ІН, 1-2 ФК), реабілітація, диспансерне спостереження, профілактичні заходи; при ІІ-ІІІ ступенях ІН та 3 ФК ІІС, проявах автоімунних та /або алергічних ускладнень скерування хворого на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення чи на спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології; при відсутності центру – в діагностичні, терапевтичні відділення інших медичних установ; консультативна допомога реанімаційних, хірургічних, терапевтичних відділеннях, крім тих де повинні стаціонарно працювати лікарі-

імунологи (ревматологічні, гематологічні, неврологічні, ендокринологічні, екстракорпоральні) та центри онкології і трансплантації.

Спеціалізовані стаціонарні умови: діагностика, диференціальна діагностика, лікування ІІС вираженими та значними проявами інфекційного синдрому з розвитком імунозалежних ускладнень (II-III ступені ІН, 3 ФК), вакцинація хворого, виявлення та лікування поліавтоімнних та алергічних ускладнень в імунотерапевтичних відділах чи на спеціалізованих імунотерапевтичних ліжках, палатах інтенсивної терапії (затяжна пневмонія, сепсис, енцефаліт тощо) медичних центрів клінічної імунології та алергології, після стаціонарного лікування - скерування хворого на імунореабілітаційне лікування(за показами) в імунореабілітаційний відділ або на амбулаторне лікування в консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; при відсутності центру – в діагностичні, терапевтичні, реанімаційні (за показами) відділення інших медичних установ з консультативним заключенням та рекомендаціями лікаря-імунолога; після стаціонарного лікування- в кабінет лікаря-імунолога поліклінік; ведення хворих на імунотерапевтичних ліжках в гематологічних, ревматологічних, нефрологічних, ендокринологічних, екстракорпоральних відділеннях інших медичних закладів, центрів онкології та трансплантації.

3. Критерії діагностики

КЛІНІЧНІ

- Затяжний гострий, підгострий, часто рецидивуючий, млявий хронічний(без стійкої ремісії) та атиповий характер перебігу інфекційних та соматичних хвороб
- Неефективність етіотропного лікування інфекційних хвороб та патогенетичного лікування соматичних хвороб
- Активація млявих (латентних) інфекцій з формуванням системних клінічних проявів з переважним ураженням нервової системи
- Системні мікози
- Тривалий субфебрилітет/гіпертермія (більше одного місяця)
- Регіонарна лімфаденопатія(більше двох місяців)
- Хронічний лімфаденіт
- Синдром хронічної втоми, артралгічний синдром, міалгічний синдром
- Піодермія, фурункульози, абсцеси, флегмони
- Інтерстеціальні пневмонії, отити(двійчі протягом року)
- Розвиток остеомієліту, менінгіту, сепсису
- Тривала регенерація ран(більше одного місяця)

- Розвиток імунозалежних комбінованих ускладнень автоімунних (системні васкуліти тощо), алергічних (багатоформна еритема тощо), імунопроліферативних (системна лімфаденопатія тощо)
- Незвичайні реакції на живі, ослаблені вакцини , загострення інфекційних хвороб та формування алергічних, автоімунних ускладнень після щеплення
- Виключення інших можливих причин імунодефіциту (первинних імунодефіцитів, генетичних хвороб, ВІЛ інфекції тощо)

ЛАБОРАТОРНІ

- Лімфоцитоз/лімфопенія, моноцитоз в загальному аналізі крові
- Зниження числа та порушення функціональної активності Т– і В-лімфоцитів, NK-клітин
- Зниження кількості та порушення функціональної активності клітин нейтрофільно-моноцитарної ланки
- Негативна туберкулінова проба
- Нормальні або незначно підвищені (менше, ніж в 4 рази) рівні специфічних антитіл після вакцинації проти грипу та інших інфекції (через 3 тижні)

4. Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій)
- Збір антенатального, постнатального, спадкового, алергологічного, вакцинального, хірургічного тощо анамнезів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного стану, лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, симптомів загострення алергії, автоімунних, імунопроліферативних проявів
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів, тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ1/2
- Маркери туберкульозу
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, сечовина, тощо
- Коагулограма
- Протеїнограма
- Гострофазові білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест: спонтанний та стимульований (тричі протягом місяця)*
- Рівень IgM, IgG, IgA, IgE в сироватці крові *

- Титри ізогемагглютинінів
- Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+- або CD22+-, CD16+/56+- лімфоцити (%, Г/л, тричі протягом місяця)*
- Бактеріальні посіви шкіри, слизівок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків
- Специфічні антитіла до герпесвірусних, арбовірусних інфекцій, мікоплазм, токсоплазми, хламідій, борелій, кандид, аспергіл тощо*
- Визначення авідності специфічних антитіл*
- Рівень специфічних антитіл після вакцинації(через 3 тижні) *
- Цитологічні дослідження (секретів, зішкрябів слизових)
- Шкірні алергологічні проби з різними алергенами*
- Специфічний IgE (харчова, респіраторна панелі тощо)*
- Виявлення автоімунних маркерів: РФ, ЦІК, кріоглобулінів, антинуклеарних, антинейтрофільно-цитоплазматичних, нейротропних антитіл тощо*
- Спірометрія(за показами)
- ЕКГ
- Ехокардіографія (за показами)
- УЗД внутрішніх органів
- Рентгенографія органів грудної клітки тощо (за показами)
- Езофагофіброгастродуоденоскопія (за показами)
- Колоноскопія (за показами)
- Урографія (за показами)
- Електроенцефалографія, реоенцефалографія (за показами)
- Консультації лікарів: отоларинголога, дерматовенеролога, гастроентеролога, пульмонолога, невролога та інших (за показами)

- показники, з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря - імунолога

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися(протягом тижня). Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- ДНК-діагностика герпесвірусних, арбовірусних інфекцій, мікоплазм, токсоплазми, хламідій, борелій, кандид, аспергіл тощо*
- Визначення функціональної здатності NK-клітин*
- Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів*
- Маркери апоптозу*
- Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці крові та супернатанті (за показами)*
- Визначення запальних і протизапальних цитокінів спонтанних у сироватці та стимульованих у супернатанті (за показами)*

- Онкомаркери (за показами)*
- Цитоморфологічні, гістохімічні, гістологічні, імуногістохімічні дослідження стернального пунктату, біоптату лімфатичних вузлів (за показами)
- Фенотипування лімфоцитів для виявлення лімфом та лейкозів(за показами)
- Комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія при вісцеральному та системному перебізі інфекційного процесу (за показами)
- Коронарографія (за показами)
- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

10.Лікувальні заходи

- Обмеження або виключення впливу на хворого імуносупресивних факторів
- Етіотропне лікування інфекційного синдрому з використанням противірусних, антибактеріальних, протигрибкових, антипаразитарних препаратів - це базові терапевтичні заходи лікування ІІС протягом стаціонарних та амбулаторних етапів.
- Противірусні препарати та імуноглобулінотерапія при активації лімфотропних вірусних інфекцій
- При відсутності клініко-лабораторного ефекту в схему лікування ІІС необхідно додати імунотропні препарати на основі заключення лікаря- імунолога (клінічні та лабораторні критерії)
- Патогенетичне імунотропне лікування

Порушення клітинного імунітету (лімфоцитарна ланка)

-Препарати центральної регуляції: тимоміметики (синтетичні пептиди, біологічні), міелопіди, цитотерапія (стійкі клініко-лабораторні покази)

-Препарати периферичної регуляції: інтерферони, інтерлейкіни, фактори росту, некротичні фактори тощо (стійкі клініко-лабораторні покази)

-Регулятори цитокінів: індуктори інтерферонів (синтетичні та природні), регулятори IL-2, TNF- α (стійкі клініко-лабораторні покази)

Порушення фагоцитарної системи

-Стимулятори фагоцитозу синтетичного, грибкового, бактеріального походження, вакцинотерапія

Імуноглобулінотерапія

-Донорська плазма свіжозаморожена чи нативна

-Імуноглобуліни для внурішньом'язового введення

-Імуноглобуліни для довенного введення

Порушення активності системи комплементу

-Переливанням свіжозамороженої плазми
-Інгібітори (антикоагулянти тощо) та стимулятори (гепатопротектори) системи комплементу

Тривалість імунотропної терапії ІІС – 1-12 місяців у залежності від ступеня ІН та індивідуальної чутливості до неї хворого (щомісячний контроль змінених імунологічних показників - до їх стійкої нормалізації протягом трьох років)

- При автоімунних, алергічних, імунопроліферативних ускладненнях ІІС необхідно застосовувати для обстеження та лікування хворих відповідні протоколи
- Симптоматична терапія (за показами)

11.Середня тривалість стаціонарного лікування

- 16-18діб - встановлення діагнозу, підбір лікування, стабілізація загального стану хворих

12.Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення, покращення,без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі опитувача якості життя (EQ-5D): рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль, дискомфорт, емоційна нестабільність (критерії оцінки: відсутність затруднень, незначні затруднення, суттєві затруднення)

8.Очікуванні результати лікування

- Зменшення частоти та тривалості рецидивів захворювання
- Ремісія автоімунних, алергологічних клінічних проявів хвороби
- Негативний результат молекулярно-генетичного дослідження на ДНК різних активованих збудників (через 6-8 тижнів після закінчення специфічного протиінфекційного лікування)
- Нормалізація титру специфічного IgM до інфекційних антигенів (через 8 тижнів після закінчення протихламідійного лікування)
- Нормалізація лімфограми та функціональної активності різних видів лімфоцитів
- Стабілізація активізаційних, запальних, апоптичних, алергологічних та автоімунних маркерів
- Збереження працездатності та покращення якості життя

9. Реабілітація та профілактика

- Повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, вживання до 2 л води протягом доби
- Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- Оптимізація умов праці (навчання)
- Обмежена інсоляція
- Специфічна первинна імунопрофілактика гострих респіраторних, урогенітальних захворювань

- Неспецифічна первинна імунопрофілактика вірусних, бактеріальних захворювань (індукторами інтерферонів, грибкові, бактеріальні імунопропні препарати, адаптогени)
- Вторинна профілактика бактеріальних, вірусних, протозойних, грибкових інфекцій та гельмінтних інвазій
- Лікувально-профілактичні заходи згідно з протоколами наявних соматиних хвороб
- Санаторно-курортне лікування в період ремісії інфекції та ремісії інших автоімунних, алергічних, імунопроліферативних проявів

10.Диспансерне спостереження

- Хворий на ІІС знаходиться на диспансерному обліку під спостереженням лікаря- імунолога.
- Регулярність клініко-лабораторного обстеження та консультації хворого: при проведенні курсу імунотропної терапіі кожен місяць; реабілітаційної терапії – за показами, але не рідше 1 разу в 3 місяці протягом року, при досягненні ремісії – 1 раз кожні 6 місяців проягом 5 років.
- Огляди інших лікарів спеціалістів - за показами, згідно до протоколів наявних хвороб та ускладнень

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з Кріоглобулінемією поліклональною есенціальною

Код МКХ 10: **D89.1**

Кріоглобулінемія поліклональна есенціальна – системне імунопатологічне захворювання, пов'язане з наявністю в крові аномальних термолабільних білків, що утворюються при зниженні температури, причини якого не встановлені.
Кріоглобулінемія поліклональна ессенціальна (КПЕ) –10-12%
Вторинна кріоглобулінемія поліклональна(ВКП) – 88-90% (на тлі інфекційних, автоімунних, онкологічних захворювань тощо)
1. Сфера дії протоколу: *амбулаторна* – кабінет лікаря-імунолога поліклінік, консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; *стаціонарна* - імунотерапевтичні відділення чи спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності - відділення діагностичні, терапевтичні, відділення інших медичних установ, центри онкології.
2. Умови ,за яких показано надання медичної допомоги
Амбулаторні умови: *І ланка(загальна)* - підозра лікарями (інфекціоністами, ревматологами, нефрологами, гематологами, онкологами та сімейними лікарями) в хворого кріоглобулінемії поліклональної та скерування його на консультацію до лікаря–імунолога; *ІІ ланка(спеціалізована)* - діагностика, диференціальна діагностика, амбулаторне лікування, реабілітація, диспансерне спостереження хворих , проведення профілактичних заходів для них, скерування на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення чи на імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології за умов середньої і тяжкої ПКПЕ; діагностика вторинної кріоглобулінемії поліклональної, скерування хворого на амбулаторне (легка) та стаціонарне (середня та тяжка) лікування до лікарів: інфекціоніста, ревматолога, онколога та інших.
***Спеціалізовані стаціонарні умови*:** діагностика, диференціальна діагностика, лікування хворих на КПЕ в імунотерапевтичних відділах чи на імунотерапевтичних ліжках, в палатах інтенсивної терапії (при гострих системних васкулітах) медичних центрів клінічної імунології та алергології; після стаціонарного лікування - скерування хворих на імунореабілітаційне лікування (за показами) в імунореабілітаційні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології та для амбулаторного спостереження в консультативно-поліклінічні

відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології; при діагностиці ВКП - переведення хворих в інфекційне, ревматологічне, гематологічне відділення інших медичних установ (середня та тяжка) або на амбулаторне лікування (легка) до лікарів: інфекціоніста, ревматолога, онколога та інших; при відсутності центра - скерування хворих на КПЕ в діагностичні, терапевтичні відділення інших медичних установ з консультативним заключенням та рекомендаціями лікаря-імунолога; після стаціонарного лікування - скерування хворого на амбулаторне лікування в кабінети лікаря-імунолога поліклінік.

3. Критерії діагностики

- Акроціаноз, мармуровість шкіри і/або холодова алергічна висипка
- Прояви синдрому Рейно, холодової артропатії
- Холодовий геморагічно-некротичний васкуліт, хронічний ДВЗ-синдром
- Виявлення 2-го або 3-го типів кріоглобулінів у сироватці крові (тричі протягом місяця)
- Виключення: хвороба Рейно, інші варіанти кріопатій (IgE-залежні, кріоглобулінемія моноклональна, кріофібриногенемія)

4. Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (особливості впливу кріофактору)
- Збір антенатального, постнатального, спадкового, алергологічного, вакцинального, хірургічного анамнезів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного стану, лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, симптомів загострення алергії, автоімунних, пухлинних проявів
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів, тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ1/2
- Маркери туберкульозу
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, гамаглютамінтрансфераза, ЛДГ, креатинінфосфокіназа, креатинін, сечовина, білірубін, глюкоза (за показами)
- Коагулограма
- Протеїнограма
- Гострофазові білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- Рівень IgM, IgG, IgA, IgE в сироватці крові*

- Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+- або CD22+-, CD16+/56+- лімфоцити (%, Г/л,)*
- Бактеріальні посіви шкіри, слизівок (пошкоджених ділянок) та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків (за показами)
- Специфічні антитіла класів до герпесвірусних та арбовірусних інфекцій, токсоплазми, хламідій, мікоплазм, борелій, лямблій, гельмінтів тощо* (за показами)
- Цитологічні дослідження: біологічних секретів, зішкрябів слизових тощо (за показами)
- Шкірні алергологічні проби з різними алергенами* (за показами)
- Специфічний IgE: харчова, респіраторна панелі тощо* (за показами)

♦ Виявлення автоімунних маркерів: РФ, ЦІК, антинуклеарних (ANA), антинейтрофільноцитоплазматичних (ANCA), антифосфоліпідних антитіл тощо*

- Якісна проба та кількісний тест на кріоглобуліни (тричі протягом місяця)*
- Онкомаркери*
- Медико-генетичне консультування родини
- Спірометрія (за показами)
- ЕКГ
- Ехокардіографія (за показами)
- УЗД внутрішніх органів
- Рентгенографія органів грудної клітки тощо (за показами)
- Езофагофіброгастродуоденоскопія (за показами)
- Обстеження нирок: концентраційні, секреторні проби, реовазографія, доплерографія судин нирок (за показами)

♦ Капіляроскопія

♦ Консультація лікарів: інфекціоніста, ревматолога, нефролога, гематолога, ендокринолога, невролога, алерголога тощо (за показами)

- показники, з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря імунолога

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися (протягом тижня). Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові обстеження:

♦ Холодові проби (з льодом, холодною водою, дихальні проби з гіпервентиляцією, навантаженням після кріопровокації тощо)

♦ Визначення кріокриту*

♦ Визначення кріопреципітату гепаринізованої плазми*

♦ Визначення імуноглобулінового складу кріоглобулінів (типування кріоглобулінів)*

♦ Визначення холодових гемаглютинінів, гемолізинів, лімфоцитотоксинів*

♦ Визначення кріофібриногену*

- ♦ Визначення парапротеїнів, макроглобулінів, “легких” та “важких” ланцюгів Ig, білка Бенс-Джонса тощо
- ♦ Аналіз кріопреципітату за допомогою імуноферментного і ДНК-обстеження на збудники інфекційних хвороб*
- ♦ Аналіз кріопреципітату на наявність ревматоїдного фактора і авто антитіл*
- ▪ Визначення функціональної здатності NK-клітин*
- ▪ Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- ▪ Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів*
- ▪ Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці та супернатанті (за показами)*
- ▪ Визначення запальних і протизапальних спонтанних та стимульованих цитокінів у сироватці та супернатанті* (за показами)
- ▪ ДНК-діагностика інфекцій: простого герпеса, цитомегаловіруса, ЕБВ, арбовірусів, мікоплазми, токсоплазми, хламідій, борелій, рикетсій, лейшманій, аспергил, кандид тощо* (за показами)
- ▪ Визначення адгезії та агрегації тромбоцитів (за показами)
- ▪ Цитоморфологічні, гістохімічні, імуногістохімічні дослідження стернального пунктату, біоптату лімфатичних вузлів (за показами)
- ♦ Фенотипування лімфоцитів для виявлення лімфом та лейкозів (за показами)
- ♦ Біопсія шкіри – нирок, печінки та морфологічні дослідження (за показами)
- ♦ Обстеження нирок: концентраційні та секреторні проби, реовазографія, доплерографія судин нирок
- ♦ Реовазографія кінцівок з холодовою пробою
- ♦ Термографія кінцівок з холодовою пробою
- ♦ Реовазографія головного мозку тощо (за показами)
- ▪ Комп’ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія при вісцеральних та системних проявах КПЕ та ВКП (за показами)
- ▪ Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні та при виписці хворого із стаціонару, а також за потребою контролю змінених показників.

5. Лікувальні заходи

- ▪ Попередженя впливу холодового фактора
- ▪ Терапія інфекційного захворювання, яке зініціювало клінічну маніфестацію кріоглобулінемії (вірусних гепатитів, герметичних вірусів та інших інфекції) згідно відповідних протоколів у спеціалізованих відділеннях.

Базова патогенетична терапія

- ♦ Низькомолекулярні гепарини
- ♦ Антиагреганти

- Кортикостероїди, показами для призначення яких є : симптоми ураження судин (кріоглобулінемічний васкуліт) та органів (кріоглобулінемічний нефрит, міокардит, поліневропатія тощо) у фазі загострення процесу за умови неефективності засобів базової патогенетичної терапії. Кортикостероїди протипоказані в хворих у фазі неповної і повної ремісії, за умови ефективного застосування інших засобів базисної терапії, а також при активній реплікації збудників інфекційних хвороб
- Плазмаферез

6. Середня тривалість стаціонарного лікування

- 14-18 днів - встановлення діагнозу, підбір лікування, стабілізація загального стану хворого

7. Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі опитувача якості життя (EQ-5D): рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль, дискомфорт, емоційна нестабільність (критерії оцінки: відсутність затруднень, незначні затруднення, суттєві затруднення)

8. Очікувані результати лікування

- Клінічна регресія активності процесу: зменшення/відсутність прогресування холодового дерматиту, артропатій, ядухи, синдрому Рейно тощо
- Регресія симптомів васкуліту, зникнення/значне зменшення ураження нирок, печінки, інших органів і систем
- Знижені/негативні холодові проби
- Знижені/відсутні кріоглобуліни в сироватці крові
- Відсутність реплікативної активності збудників, асоційованих з кріоглобулінемією, у тому числі – в кріопреципітаті
- Нормалізація імунологічних показників
- Нормалізація/покращення показників функцій нирок і печінки
- Тенденція до нормалізації даних реовазографії і доплерографії судин нирок і периферичних судин
- Тенденція до нормалізації даних термографії кінцівок з холодовою пробою

9.Реабілітація та профілактика

- Повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, вживання до 2 л води протягом доби
- Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- Оптимізація умов праці (навчання)
- Обмежена інсоляція
- Вторинна профілактика, бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій (за показами)
- Санаторно-курортне лікування – в період ремісії інфекційних, автоімунних, алергічних, імунопроліферативних ускладнень.

10. Диспансерне спостереження

- ♦ Хворі на КПЕ знаходяться на диспансерному обліку під спостереженням лікаря-імунолога
- ▪ Під час диспансерного спостереження необхідний постійний клініко-лабораторний контроль лікаря -імунолога – частота оглядів 1 раз в місяць при нестійкій ремісії, за умов ремісії соматичних та системних проявів – 1 раз в 6 місяців протягом 5 років з постійним діагностичним пошуком генезу кріоглобулінемії
- ▪ При необхідності – проведення консультації інших спеціалістів у залежності від характеру проявів хвороби.

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на Саркоїдоз

Код МКХ 10: **D86**

Саркоїдоз – багатосистемне імунозалежне запальне захворювання, яке найчастіше уражує осіб молодого віку і може проявлятися прикореневою лімфаденопатією, інфільтрацією легеневої тканини , ураженням очей, шкіри, нервової системи та інших органів. Достовірно діагноз саркоїдозу встановлюють, коли клініко-рентгенологічні дані підтверджені гістологічним критерієм – наявністю епітеліоїдноклітинних гранульом без казеозних змін.

1. **Сфера дії протоколу:** *амбулаторна* – кабінет лікаря-імунолога поліклінік, консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології, фтизіопульмонологічних об'єднань; *стаціонарна* - імунотерапевтичні відділення чи спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності - діагностичні, терапевтичні, пульмонологічні інших медичних установ.

2. Умови, в яких повинна надаватися медична допомога:

Амбулаторні умови*:I ланка(загальна)*- підозра лікарями-пульмонологами, гематологами, інфекціоністами, фтизіатрами, ревматологами, офтальмологами, отоларингологами, неврологами, гастоентерологами, дерматологами та сімейними лікарями в хворого саркоїдозу та скерування його на консультацію до лікаря–імунолога; *II ланка (спеціалізована)* - виявлення, амбулаторне лікування, реабілітація, диспансерне спостереження хворих на саркоїдоз, проведення профілактичних заходів для них, скерування на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення чи на спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології для верифікації діагнозу, диференціальної діагностики, підбору лікування та при загостренні патологічного процесу, що вимагає корекції терапії та проведення еферентних методів лікування (плазмаферезу), прогресуванні дихальної та серцевої недостатності при III-IV стадії, розвиток спонтанного пневмотораксу (госпіталізація ургентна), при лікуванні приєднаного мікотичного процесу, туберкульозу легень, вторинної інфекції; при відсутності центру – в діагностичні, терапевтичні, пульмонологічні відділення інших медичних установ, фтизіопульмонологічних об'єднань.

Спеціалізовані стаціонарні умови **-** діагностика, диференціальна діагностика, підбір терапії хворих на саркоїдоз в імунотерапевтичних відділах чи на спеціалізованих імунотерапевтичних ліжках медичних центрів клінічної імунології та алергології, фтизіопульмонологічних об'єднань; після стаціонарного лікування - скерування хворих на імунореабілітаційне лікування (за показами) в імунореабілітаційні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології

(III-IV рентгенологічні стадії та генералізовані форми зазворювання), для амбулаторного лікування (I-II рентгенологічні стадії) в консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; при відсутності центру – в діагностичних, терапевтичних, пульмонологічних, відділеннях інших медичних установ, фтизіопульмонологічних об'єднаннях; після стаціонарного лікування - в кабінет лікаря-імунолога поліклінік.

3. Критерії діагностики

КЛІНІЧНІ

- Підвищена температура тіла, схуднення
- Зміни зі сторони органів дихання (затруднене дихання, кашель, задишка)
- Зміни зі сторони шкіри (вузлова еритема, lupus pernio, бляшки, підшкірні вузлики)
- Зміни зі сторони органу зору (іридоцикліт, сухий кератокон'юктивіт, передній і задній увеїт, глаукома, ураження слізних залоз)
- Зміни зі сторони кістково-суглобової системи (болі в суглобах, утворення кист)
- Зміни зі сторони нервової системи (арахноїдити, моно- і поліневропатії, синдром Рейно, поліміозит, менінгіт, вегетативні порушення, периферичні парези м'язів тощо)
- Ураження серця: порушення ритму, міокардит, серцева недостатність, дилятаційна кардіоміопатія
- Збільшення за очеревинних лімфатичних вузлів, гранульоми печінки, спленомегалія
- Порушення функції нирок, гіперкальциурія, нефролітіаз, нефрокальциноз, гломерулонефрит;
- Ураження слинних залоз, гінгівіти, гранульоми порожнини носа.

Виключити: туберкульоз, альвеоліт, лімфому Годжкіна, негоджкінську лімфому, пневмоконіоз, карциноматоз.

Інструментальні

- Рентгенологічні критерії: 0 стадія - відсутні рентгенологічні зміни, I стадія - білатеральна прикоренева лімфаденопатія, II стадія – білатеральна прикоренева лімфаденопатія в поєднанні з легеневою інфільтрацією, III стадія - легенева інфільтрація та IV стадія – легеневий фіброз.

Лабораторні

- Лімфоцитарний характер бронхо-альвеолярного лаважу (БАЛ)
- Збільшення функціональної активності Т-лімфоцитів в рідині БАЛ
- Підвищений рівень ангіотензинперетвоюючого ферменту (АПФ)
- Патоморфологічні критерії - стадії альвеоліту (потовщення альвеолярних перегородок, скупчення макрофагів та лімфоцитів, поодинокі гігантські

клітини Пирогова- Лангханса), гранульоматозна (епітеліоїдні клітини без казеозного некрозу, фіброзна (гіалінова фібротизація гранульом).

4. Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій)
- Збір антенатального, постнатального, спадкового, алергологічного, вакцинального, хірургічного тощо анамнезів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного статусу, стану лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, симптомів загострення алергії, автоімунних проявів
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів, тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ1/2
- Маркери туберкульозу, в т. ч. туберкулінова проба
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, сечовина, тощо
- Рівень кальцію в крові та сечі
- Коагулограма (за показами)^
- Протеїнограма
- Гострофазні білки
- Рівень IgM, IgG, IgA; IgE в сироватці крові
- Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+-CD22+, CD16+/56+- лімфоцити(%,Г/л)*
- Виявлення автоімунних маркерів: РФ, ЦІК, кріоглобулінів, антинуклеарних, антинейтрофільно-цитоплазматичних антитіл тощо (за показами)*

- Генетичні дослідження
- Медико-генетичне консультування родини
- Спірометрія
- ЕКГ
- Фібробронхоскопія: саркоїдна ектазія судин, горбкові висипання на слизовій оболонці бронхів, неспецифічний ендобронхіт, ішемічні плями, розширення каріни, збільшення кутів відходження долевих бронхів, можливе стиснення сегментарних бронхів
- Ехокардіографія (за показами)
- УЗД внутрішніх органів
- Комп’ютерна томографія органів грудної клітки високої роздільчої здатності

- ♦ Радіоізотопне дослідження: ступінь поглинання ізотопу цитрату галію тканинами з гранульоматозними змінами
- ♦ Урографія (за показами)
- ♦ Енцефалографія, реоенцефалографія (за показами)
- ▪ Консультації лікарів: фтизіатра, офтальмолога, отоларинголога, дерматовенеролога, гастроентеролога, пульмонолога, невролога та інших (за показами)

Показники, з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря-імунолога не повторюються , якщо вони зроблені протягом місяця

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися (протягом місяця). Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- ▪ ДНК- та серологічна діагностика маркерів інфекцій: цитомегаловіруса, ЕБВ (за показами)
- ▪ Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- ▪ Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів*
- ▪ Маркери апоптозу*
- ▪ Визначення запальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові спонтанних та стимульованих (за показами)*
- ▪ Біопсія периферичних лімфовузлів та утворів на шкірі (при їх наявності)
- ▪ Загальна плетизмографія, вимір дифузійної здатності легень (за показами)
- ▪ Бронхоскопія з трансбронхіальною біопсією легені чи лімфатичного вузла і проведенням діагностичного БАЛ
- ▪ Медіастіноскопія, торакоскопія або трансторакальна пункція (за показами)
- ▪ Відкрита біопсія легень(за показами)
- ▪ Морфологічні дослідження біопсійних матеріалів: гістологічне, гістохімічне та імуногістохімічне
- ▪ Цитоморфологічні дослідження рідини БАЛ та пунктатів
- ▪ Комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія (за показами)
- ▪ Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

5. **Лікувальні заходи**

- *Базовий метод*: глюкокортикостероїди (звичайно, преднізолон), показами для призначення яких є: прогресування патологічного процесу, порушення функціонального стану легень, зростання інтенсивності бронхолегеневих симптомів, наявність позалегеневих уражень.

- **Не застосовують кортикостероїди** у хворих з безсимптомним та малосимптомним перебігом саркоїдозу, який проявляється помірним збільшенням ВГЛГ (I стадія) з чітко виявленою тенденцією до їх зменшення через 2-3 місяці від виявлення захворювання при відсутності позалегеневих уражень, порушень функціонального стану легень та інших ознак активності процесу.
- *Додаткові методи*
  - Пентоксифілін
  - Препарати калію протягом усього курсу терапії кортикостероїдами
  - Антиоксиданти
  - Препарати альфа-ліпоєвої кислоти
- *Альтернативні методи*
  - Цитостатики **(**застосовують разом з кортикостероїдами під контролем рівня лейкоцитів крові, звичайно, метотрексат)
  - Антималярійні препарати (звичайно, хлорохін).
  - Немедикаментозні методи терапії: еферентні методи – плазмаферез (I, II, III стадії при прогресуючому перебігу)
- Лікування ускладнень проводиться згідно з відповідними протоколами.

6. Середня тривалість стаціонарного лікування

- 14-18 діб– верифікація діагнозу, підбір лікування, стабілізація стану хворого

7. Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі анкети «EQ-5D", яка охоплює критерії якості життя: рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль/дискомфорт, тривога/депресія (для всіх видів оцінки - відсутність затруднень, деякі затруднення, суттєві затруднення) **.**

8.Очікуванні результати лікування

- Спонтанний регрес
- Вилікування при застосуванні адекватної терапії
- Неповне вилікування
- Ймовірність прогресування хвороби при прогностично несприятливих факторах (хронічна гіперкальціємія, прогресуючий легеневий саркоїдоз, ураження слизової носа, нейросаркоїдоз, ураження кісток, міокарду)

- *Критерії вилікування*: повна нормалізація даних рентгенологічного дослідження чи формування малих залишкових змін; нормальна вентиляційна здатність легень; нормалізація показників клітинного та гуморального імунітету; відсутність скарг.

- *Критерії неповного вилікування*: розвиток дифузного пневмосклерозу чи інтерстиціального фіброзу; помірне зниження показників вентиляційної здатності легень; помірно виражена задишка, швидка втома.

9. Реабілітація та профілактика

- Збалансоване вітамінізоване харчування
- Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- Хворі саркоїдозом органів дихання I та II стадій не потребують якого-небудь обмеження режиму праці, в т.ч. фізичної активності (заняття фізкультурою, плавання).
- Для всіх пацієнтів обов'язкове уникнення надмірної інсоляції
- Після виписки з стаціонару пацієнт через 1-3 тижні може приступити до роботи (при відсутності протипоказів)
- Обмеження рухового режиму при III-IV стадії залежать від ступеню вираженості легеневої та серцевої недостатності..
- Санаторно-курортне лікування – в періоді ремісії інфекційних, автоімунних, імунопроліферативних ускладнень

10. Диспансерне спостереження

- Тривалість диспансерного спостереження залежить від клінічної форми саркоїдозу, характеру перебігу захворювання та його наслідків.
- При регресії саркоїдозу та наявності мінімальних постсаркоїдозних змін тривалість диспансерного спостереження повинна становити 5 років від встановлення діагнозу в лікаря-імунолога
- При формуванні дифузного фіброзу легень, розвитку дихальної та серцевої недостатності, прогресуючому перебігу саркоїдозу диспансерне спостереження необхідно здійснювати пожиттєво в лікаря- імунолога
- За клінічними показами спільне спостереження з лікарями інших спеціальностей.

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626_____

Клінічний протокол
надання медичної допомоги хворим з

Синдром Віскотта-Олдрича

Код МКХ 10: **D82.0**

Синдром Віскотта-Олдрича – комбінований природжений імунодефіцит Т- і В-клітинної ланок імунної системи, який проявляється тріадою симптомів: екзема, тромбоцитопенія, рецидивуючі гнійні інфекції.

1. Сфера дії протоколу: *амбулаторна* - кабінет лікаря-імунолога поліклініки, консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; *стаціонарна* - імунотерапевтичні відділення чи імунологічні спеціалізовані ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності – діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ,центри онкології.

2. **Умови, за яких показане надання медичної допомоги *Амбулаторні умови:*** *І ланка(загальна)* – підозра та скерування хворого на консультацію до лікаря-імунолога сімейними лікарями та лікарями терапевтичного хірургічного профілів; *ІІ ланка (спеціалізована)*- взяття на облік хворих на синдром Віскотта-Олдрича, переданих дитячими лікарями-імунологами, діагностика, диференціальна діагностика, амбулаторне лікування, реабілітація, диспансерне спостереження ,профілактичні заходи в т.ч. вакцинація, скерування хворого на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення, на спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології; при відсутності центру – в діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ, центри онкології.

Спеціалізовані стаціонарні умови: верифікація діагнозу, диференційна діагностика, лікування, проведення вакцинації в хворих на синдром Віскотта-Олдрича, виявлення та лікування його ускладнень у імунотерапевтичних відділах чи на імунотерапевтичних ліжках, в палатах інтенсивної терапії(септичні стани, надання невідкладної допопоги при розвитку важкої тромбоцитопенії,автоімунні кризи,тяжкі алергічні стани) медичних центрів клінічної імунології та алергології, за показами – скерування в хірургічне відділення інших медичних установ, центри онкології; після стаціонарного лікування - скерування хворого на імунореабілітаційне лікування (за показами) в імунореабілітаційний відділ або на

амбулаторне лікування в консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; при відсутності центру - скерування хворих на синдром Віскотта-Олдрича в діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ з консультативним заключенням та рекомендаціями лікаря-імунолога; після стаціонарного лікування - скерування хворого на амбулаторне лікування в кабінети лікаря-імунолога поліклінік.

3. Критерії діагностики

КЛІНІЧНІ

- Рецидивуючі бактеріальні (отити, синусити) і вірусні (герпесвірусні) інфекції в пацієнтів чоловічої статі
- Підвищена кровоточивість
- Екзема в переважної більшості пацієнтів
- Автоімунні хвороби (васкуліти, гемолітична анемія, гломерулонефрит тощо)
- Підвищена частота розвитку лімфом, лейкозів, пухлин мозку

ЛАБОРАТОРНІ

- Природжена тромбоцитопенія (менше 70,0 Г/л)
- Підвищення рівня загального сироваткового IgA, IgE, зниження IgM та/або IgG(у частини пацієнтів)
- Зниження кількості і порушення функції Т-лімфоцитів
- Порушена продукція антитіл на полісахаридні антигени (Haemophilus influenzae b, Streptococcus pneumoniae)
- Нормальна проліферативна відповідь на мітогени (фітогемаглютинін, конкавалін А, мітоген лаконосу).

ПІДТВЕРДЖУЮЧІ

- Мутації гену білка WASP
- Відсутність білка WASP в лімфоцитах
- Наявність у родичів чоловічої статі по лінії матері тромбоцитопенії, аномальних тромбоцитів малого розміру

3. Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій)
- Збір антенатального, постнатального, спадкового ,алергологічного, вакцинального, хірургічного тощо анамнезів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного ,стану лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, симптомів загострення алергії, автоімунних , пухлинних проявів
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів, тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі

- RW, антитіла до ВІЛ1/2
- Маркери туберкульозу
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін,сечовина тощо
- Коагулограма(за показами)
- Протеїнограма
- Гострофазні білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- Рівень IgM, IgG, IgA; IgE в сироватці крові (трийчі протягом місяця)*
- Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+-CD22+, CD16+/56+-лімфоцити(%,Г/л, трийчі протягом місяця)*
- Бактеріальні посіви шкіри, слизівок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків
- Специфічні антитіла до герпесвірусних та арбовірусних інфекцій, хламідій,мікоплазм,токсоплазми,борелій ,лямблій тощо*
- Визначення авідності специфічних антитіл*
- Рівень специфічних антитіл після вакцинації(через 3 тижні) *
- Цитологічні дослідження (бронхіальних секретів, зішкрябів слизових,слини тощо)
- Шкірні алергологічні проби з різними алергенами*
- Специфічний IgE (харчова, респіраторна панелі тощо)*
- Виявлення автоімунних маркерів: РФ, ЦІК, кріоглобулінів, антинуклеарних, антинейтрофільно-цитоплазматичних антитіл тощо*
- Онкомаркери*

♦ Молекулярно-генетичне обстеження мутації гену WASP, відсутність білка WASP в лімфоцитах

- Медико-генетичне консультування родини
- Спірометрія(за показами)
- ЕКГ
- Ехокардіографія (за показами)
- УЗД внутрішніх органів
- Рентгенографія органів грудної клітки тощо (за показами)
- Гастрофіброскопія (за показами)
- Колоноскопія (за показами)
- Урографія (за показами)
- Енцефалографія, реоенцефалографія(за показами)
- Консультації лікарів:гематолога,ревматолога, нейрохірірга, отоларинголога, дерматовенеролога, гастроентеролога, пульмонолога, невролога, хірурга, онколога та інших(за показами)

- - показники, з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря імунолога (не повторюються ,якщо вони зроблені протягом тижня)

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися(протягом тижня) . Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- Визначення функціональної здатності NK-клітин*
- Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів*
- Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці крові (за показами)*
- Визначення запальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові спонтанних та стимульованих (за показами)*
- ДНК діагностика маркерів інфекцій: простого герпеса, цитомегаловіруса,ЕБВ, арбовірусів, мікоплазми, токсоплазми, хламідій, борелій ,рикетсій, лейшманій, лямблії тощо)*
- Серологічні дослідження на аспергильоз та кандідоз
- Визначення адгезії та агрегації тромбоцитів (за показами)
- Цитоморфологічні,гістохімічні,імуногістохімічні дослідження стернального пунктату, біоптату лімфатичних вузлів
- ♦ Фенотипування лімфоцитів для виявлення лімфом та лейкозів
- Комп’ютерна томографія, магнітно-ядерний резонанс при вісцеральних та системних проявах синдрому Віскотта-Олдрича (за показами)
- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

5. Лікувальні заходи

Основний метод

- трансплантація стовбурових клітин кісткового мозку.
- Довенні імуноглобуліни - при частих рецидивуючих бактеріальних інфекціях та зниженні рівня IgG менше 5 г/л постійна замісна терапія довенним імуноглобуліном кожні 4 тижні. Підбір дози здійснюється індивідуально в залежності від вираженості інфекційного синдрому.У випадку розвитку важких інвазивних бактеріальних інфекцій (сепсис, пневмонія, остеомієліт, септичний артрит) показане введення додаткової дози довенного імуноглобуліну

Альтернативні методи (значно поступаються за ефективністю)

- Імуноглобулін нормальний людський для внутрішньом’язового введення

- Нативна плазма близьких родичів (при неможливості забезпечення препаратами довенного імуноглобуліну та відсутності ефекту від замісної терапії препаратами імуноглобуліну для внутрішньом'язового введення)

Додаткові методи

- Антибактеріальна терапія при наявності частих рецидивів хронічних вогнищ інфекції (синусит, бронхіт, бронхоектатична хвороба) – безперервні курси антибіотиків широкого спектру дії. Препаратами вибору є сульфаніламіди щоденно постійно. Корекція дози проводиться індивідуально в залежності від проявів інфекційного синдрому.Альтернативні препарати: напівсинтетичні пеніциліни, пеніциліни пролонгованої дії, цефалоспорини I або II покоління, макроліди.
- Протигрибкові препарати – за умов мікозних ускладнень
- Еритромаса - трансфузії при кровотечах та рівні Hb<50г/л (та інших препаратів крові
- Лікування екземи, природженої тромбоцитопенії, пухлин згідно відповідних протоколів лікування

6. Середня тривалість стаціонарного лікування

- 18 діб - встановлення діагнозу, підбір лікування, стабілізація загального стану хворого

7. Критерії ефективності лікування, очікувані результати лікування

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі дослідження EQ-5P-рухливість, самостійний догляд, щоденна активність,біль/дискомфорт, тривога/депресія (для всіх видів оцінки відсутність затруднень, деякі затруднення, суттєві затруднення)

8. Очікувані результати лікування

- Регрес основних клінічних проявів
- Рівень Ig G в сироватці крові не нижче 5 г/л перед наступним введенням препаратів імуноглобулінів
- Одужання після гострих вірусних, бактеріальних, грибкових хвороб
- Відсутність загострень автоімунних, алергічних хвороб
- Стабілізація пухлинних процесів
- Відновлення працездатності, покращення якості життя

9. Реабілітація та профілактика

- Повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, вживання до 2 л води протягом доби
- Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- Оптимізація умов праці (навчання)
- Обмежена інсоляція
- Профілактика травматизму, обмеження внутрішньом'язових ін'єкцій

- Постуральний дренаж, дихальна гімнастика (при наявності хронічної бронхо-легеневої патології),
- Показана вакцинація згідно календаря щеплення (за виключенням живих вакцин) та додаткова вакцинація кон'югованими вакцинами проти пневмококів, менінгококу, Haemophilus influenzae b, а також щорічна вакцинація проти грипу
- Вторинна профілактика,бактеріальних вірусних та грибкових інфекцій (за показами)
- Санаторно-курортне лікування – в періоді ремісії інфекційних, автоімунніх, алергічних ускладнень щороку.

10.Диспансерне спостереження

- На диспансерному спостереженні хворі на синдром Віскотта-Олдрича знаходяться в лікаря-імунолога пожиттєво
- Постійний клініко-лабораторний контроль лікаря-імунолога – частота оглядів 1 раз щомісяця,а за умов ремісії інфекційних, автоімунних ,алергічних хвороб, стабілізації пухлинного процесу – 1 раз на 3 місяці протягом життя
- При необхідності – проведення консультації інших спеціалістів у залежності від характеру проявів хвороби та ускладнень

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626

Клінічний протокол
надання медичної допомоги хворим з

Синдром гіперімуноглобулінемії Е
(гіпер-IgE синдром)

Код МКХ 10: **D82.4**

Синдром гіперімуноглобулінемії Е – природжений імунодефіцит, що характеризується повторними глибокими гнійними інфекціями з "холодним" абсцесами, атиповим перебігом атопічного дерматиту та стійким підвищенням концентрації загального сироваткового Ig E > 1000 МО/мл.

1.Сфера дії протоколу: кабінети лікарів-імунологів поліклінік, консультативно-поліклінічні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології, імунотерапевтичні відділення, спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка та палати інтенсивної терапії медичних центрів клінічної імунології та алергології, при їх відсутності - діагностичні,терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ.

2. Умови,за яких показано надання медичної допомоги

Амбулаторні умови: *І ланка(загальна)* - підозра лікарями: інфекціоністами, алергологами, гастоентерологами, дерматологами, пульмонологами, травматологами, стоматологами та сімейними лікарями в хворого гіпер-IgE синдрому та скерування його на консультацію до лікаря -імунолога. *ІІ ланка(спеціалізована)* -_взяття на облік хворих на гіпер-IgE синдром ,переданих дитячими лікарями-імунологами, діагностика, диференціальна діагностика,амбулаторне лікування, реабілітація, диспансерне спостереження хворих на гіпер-IgE синдром, проведення профілактичних заходів для них,в т.ч. вакцинацію, скерування на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення чи на спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології за умов загострення інфекційних та алергічних захворювань; при відсутності центру - в діагностичні,терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ.

Спеціалізовані стаціонарні умови *:* діагностика,диференціальна діагностика, лікування, вакцинація хворих на гіпер-IgE синдром в імунотерапевтичних відділах чи на спеціалізованих імунотерапевтичних ліжках,в палатах інтенсивної терапії (при гострих алергічних станах, тяжких інфекційних ускладненнях) медичних центрів клінічної імунології та алергології, за умов хірургічних

ускладнень –переведення хворих у відділення хірургії, травматології інших медичних установ(за показами); після стаціонарного лікування - скерування хворих на імунореабілітаційне лікування(за показами) в імунореабілітаційні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології та для амбулаторного спостереження в консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; при відсутності центрів - скерування хворих на гіпер-IgE синдром в діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ з консультативним заключенням та рекомендаціями лікаря-імунолога; після стаціонарного лікування - скерування хворого на амбулаторне лікування в кабінети лікаря-імунолога поліклінік.

3. Критерії діагностики

КЛІНІЧНІ

- Рецидивуючі бактеріальні, рідше грибкові інфекції (повторні “холодні” абсцеси шкіри і підшкірно-жирової клітковини, лімфовузлів, абсцеси печінки) гнійні отити, пневмонії, які в 50% - деструктивні з утворенням пневмоцеле
- Екзема, атопічний дерматит з атиповим перебігом
- Диспластичні риси обличчя (широке перенісся, широко посаджені очі, груба шкіра обличчя)
- Ураження кісткової тканини (аномалії прорізування зубів, патологічні переломи трубчатих кісток, сколіоз, гіпермобільність суглобів)

ЛАБОРАТОРНІ

- Високий рівень IgE (більше 1000 МО/мл)
- Еозинофілія (більше 0,6 Г/л)
- Зниження числа $CD8^+$-лімфоцитів (у частини хворих)
- Зниження продукції антитіл на вакцинальні антигени: дифтерійний, правцевий, антигени Haemophilus influenzae b, Streptococcus pneumoniae (менше, ніж в 4 рази)

4. Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій)
- Збір антенатального, постнатального, спадкового, алергологічного, вакцинального, хірургічного тощо анамнезів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного ,стану лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, симптомів загострення алергії, автоімунних проявів
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів, тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ1/2
- Маркери туберкульозу

- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: ЛТ, АСТ, білірубін, креатинін,сечовина тощо
- Рівень кальцію та фосфору в крові та сечі(за показами)*
- Рівень паратгормону(за показами)*
- Коагулограма(за показами)
- Протеїнограма
- Гострофазні білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- Рівень IgM, IgG, IgA; IgE в сироватці крові (трийчі протягом місяця)*
- Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+-CD22+, CD16+/56+-лімфоцити(%,Г/л, трийчі протягом місяця)*
- Бактеріальні посіви шкіри, слизівок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків
- Специфічні антитіла до герпесвірусних та арбовірусних інфекцій, хламідій,мікоплазм,токсоплазми,борелій ,лямблій тощо(за показами)*
- Визначення авідності специфічних антитіл(за показами)*
- Рівень специфічних антитіл після вакцинації(через 3 тижні) *
- Цитологічні дослідження (бронхіальних секретів, зішкрябів слизових,слини тощо)
- Специфічний IgE (харчова, респіраторна панелі тощо)*
- Виявлення автоімунних маркерів: РФ, ЦІК, кріоглобулінів, антинуклеарних, антинейтрофільно-цитоплазматичних антитіл тощо*
- Медико-генетичне консультування родини
- Спірометрія(за показами)
- ЕКГ
- Ехокардіографія (за показами)
- УЗД внутрішніх органів
- Рентгенографія органів грудної клітки, кісток тощо (за показами)
- Гастрофіброскопія (за показами)
- Консультації лікарів:алерголога, хірурга, гематолога, отоларинголога, пульмонолога ,ортопеда,гастоентеролога та інших

- показники з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря імунолога (не повторюються, якщо вони зроблені протягом тижня)

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися(протягом тижня) . Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- Визначення функціональної здатності NK-клітин*

- Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів*
- Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці крові (за показами)*
- Визначення запальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові спонтанних та стимульованих (за показами)*
- ДНК діагностика маркерів інфекцій: простого герпеса, цитомегаловіруса, ЕБВ, арбовірусів, вірусів Коксакі, мікоплазми, токсоплазми, хламідій, борелій ,рикетсій, лейшманій, лямблії, аспергил та кандід тощо(за показами)*
- Цитоморфологічні, гістохімічні, імуногістохімічні дослідження стернального пунктату
- Комп'ютерна томографія, магнітно-ядерний резонанс при вісцеральних та системних проявах синдрому гіпер-IgE (за показами)
- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

5. Лікувальні заходи

- Постійна (пожиттєва) антибактеріальна терапія за індивідуально підібраними схемами в залежності від вираженості інфекційних проявів: сульфаніламіди або цефалоспорини, напівсинтетичні пеніциліни, макроліди у вікових дозах із врахуванням чутливості виділених у хворого збудників
- При виникненні інфекційних ускладнень – парентеральне застосування антибіотиків широкого спектру дії та протигрибкових препаратів, іноді – комбінація 2-3 препаратів у максимальних дозах, тривалим курсом (в 2-3 рази довше, ніж у імунокомпетентних хворих)
- Лікування хірургічних ускладнень згідно відповідних протоколів
- Лікування атопічного дерматиту – згідно відповідних протоколів
- Симптоматичне лікування(гепатопротектори,еубіотики тощо)

6. Середня тривалість стаціонарного лікування

- 28 днів – верифікація діагнозу, підбір лікування,стабілізація стану хворого

7. Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі дослідження EQ-5P: рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль/дискомфорт, тривога/депресія(для всіх видів оцінки - відсутність затруднень, деякі затруднення, суттєві затруднення)

8.Очікувані результати лікування

- Досягнення ремісії хронічних вогнищ інфекції
- Одужання після гострих вірусних, бактеріальних, грибкових хвороб

- ♦ Відсутність загострень алергічних хвороб
- ♦ Відсутність переломів трубчастих кісток
- ♦ Відновлення працездатності, покращення якості життя

9. Реабілітація та профілактика

- Повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування з обмеженням облігатних алергенів, вживання до 2 л води протягом доби
- Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- Оптимізація умов праці (навчання)
- Обмежена інсоляція
- Профілактика травматизму
- Дихальна гімнастика (при наявності хронічної бронхо-легеневої патології),
- Показана вакцинація згідно календаря щеплення (за виключенням живих вакцин) та додаткова вакцинація кон'югованими вакцинами проти пневмококів, менінгококу, Haemophilus influenzae b, а також щорічна вакцинація проти грипу

- ♦ Вторинна профілактика бактеріальних інфекцій антибактеріальними препаратами (вживання постійно або переривистими курсами - 3 дні щотижня, в залежності від інтенсивності проявів)
- ♦ Вторинна профілактика грибкових інфекцій протигрибковими препаратами (постійно або переривистими курсами -7 днів щомісяця, в залежності від інтенсивності проявів грибкових уражень)
- ♦ Санаторно-курортне лікування – в періоді ремісії інфекційних ускладнень,лужні води,соляні шахти щороку

10. Диспансерне спостереження

- На диспансерному спостереженні хворі на гіпер-IgE синдром знаходяться в лікаря-імунолога пожиттєво
- Клініко-лабораторне обстеження проводиться лікарем-імунологом 1раз/3місяці(за умов ремісії інфекційних та алергічних проявів)
- Консультації іншими лікарями-спеціалістами в залежності від клінічних проявів та ускладнень.

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з

Синдром Ді Георге (аномалія Ді-Джорджі)

Код МКХ 10: **D82.1**

Синдром Ді Георге – дефіцит Т-лімфоцитів, який виникає в результаті порушення ембріогенезу і характеризується гіпоплазією/аплазією тимусу та паращитоподібних залоз, формуванням вад серця, аномаліями будови судинної системи, аномаліями розвитку лицевого секлету , дебютує відразу після народження.

1.Сфера дії протоколу: *амбулаторна* –кабінет лікаря-імунолог поліклініки, консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; *стаціонарна* - імунотерапевтичні відділення чи спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології, при їх відсутності - діагностичне, терапевтичне, реанімаційне відділення інших медичних установ.

2Умови, за яких показане надання медичної допомоги

Амбулаторні умови: *І ланка (загальна)* – підозра та скерування хворого на консультацію до лікаря-імунолога сімейними лікарями та лікарями терапевтичного, хірургічного профілю; *ІІ ланка (спеціалізована)* - взяття на облік хворих на синдром Ді Георге, переданих дитячими лікарями-імунологами, діагностика, диференціальна діагностика, амбулаторне лікування, реабілітація, диспансерне спостереження хворих, проведення профілактичних заходів для них, в т.ч. вакцинації, скерування на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення чи на спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології за умов загострення інфекційних, неврологічних, автоімунних захворювань, серцево-судинної недостатності; при відсутності центру - в діагностичні,терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ.

Спеціалізовані стаціонарні умови **:** діагностика, диференціальна діагностика, лікування хворих на синдром Ді Георге в імунотерапевтичних відділах чи на спеціалізованих імунотерапевтичних ліжках, в палатах інтенсивної терапії(при гострих судомах, тяжких інфекційних ускладненнях, вираженній серцево-судиннйм недостатності) медичних центрів клінічної імунології та алергології , за умов кардіохірургічних проявів–переведення хворих у кардіохірургічні відділення інших медичних установ; після стаціонарного лікування - скерування хворих на імунореабілітаційне лікування(за показами) в імунореабілітаційні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології та для амбулаторного

спостереження в консультативно- поліклінічний відділ медичних центрах клінічної імунології та алергології; при відсутності центру- скерування хворих на синдром Ді Георге в діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ з консультативним заключенням та рекомендаціями лікаря-імунолога; після стаціонарного лікування-скерування хворого на амбулаторне лікування в кабінети лікаря-імунолога поліклінік.

6. **Критерії діагностики**

КЛІНІЧНІ

- Природжені вади серця за конотрункальним типом (truncus arteriosus, тетрада Фалло, аномальна дуга аорти, аберантна права підключична артерія)
- Гіпокальціємічні судоми (тетанія)
- Дизморфічні аномалії обличчя, наявність розщілини м'якого/твердого піднебіння
- Гіпоплазія тимусу (підтверджена інструментально)
- Затримка психомовного розвитку
- Рецидивуючі бактеріальні, персистуючі вірусні, грибкові інфекції на перших роках життя
- Автоімунна патологія, яка формується в більш старшому віці

ЛАБОРАТОРНІ

- Лімфопенія
- Зниження кількості CD3+-лімфоцитів
- Гіпокальціємія протягом 3 і більше тижнів, яка вимагає корекції рівня кальцію

ПІДТВЕРДЖУЮЧІ

- Делеція хромосоми 22q11.2

7. **Перелік та обсяг медичної допомоги**

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій)
- Збір антенатального, постнатального, спадкового, алергологічного, вакцинального, хірургічного тощо анамнезів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного , психомоторного розвитку, вад і стигм ембріогенезу, стану лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, автоімунних, неврологічних, пухлинних проявів
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ 1/2
- Маркери туберкульозу
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма

- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін,сечовина тощо
- Коагулограма(за показами)
- Рівень кальцію та фосфору в крові та сечі
- Рівень паратгормону
- Протеїнограма
- Гострофазові білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- Рівень IgM, IgG, IgA; IgE в сироватці крові*
- Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+-CD22+, CD16+/56+-лімфоцити(%, Г/л, тричі протягом місяця)*
- Бактеріальні посіви шкіри, слизівок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків
- Специфічні антитіла до герпесвірусних та арбовірусних інфекцій, хламідій, мікоплазм, токсоплазми, борелій, лямблій тощо* (за показами)
- Цитологічні дослідження (секретів, зішкрябів слизових тощо)
- Шкірні алергологічні проби з різними алергенами* (за показами)
- Специфічний IgE (харчова, респіраторна панелі тощо)* (за показами)
- Виявлення автоімунних маркерів: РФ, ЦІК, кріоглобулінів, антинуклеарних, антинейтрофільноцитоплазматичних антитіл тощо*
- Онкомаркери* (за показами)
- Генетичне дослідження хромосом, зокрема делеції 22-хромосоми
- Медико-генетичне консультування родини
- Спірометрія(за показами)
- ЕКГ
- Ехокардіографія
- УЗД внутрішніх органів, тимусу, щитоподібної залози
- Рентгенографія органів грудної клітки тощо (за показами)
- Езофагофіброгастродуоденоскопія (за показами)
- Колоноскопія (за показами)
- Урографія (за показами)
- Електроенцефалографія, реоенцефалографія(за показами)
- Консультації лікарів: ендокринолога, кардіолога, кардіохірурга, отоларинголога, гематолога, невролога стоматолога, генетика, логопеда, психолога/психоневролога та інші (за показами)

- показники, з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря імунолога

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися(протягом тижня) . Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- Визначення функціональної здатності NK-клітин* (за показами)
- Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів* (за показами)
- Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці та супернатанті* (за показами)
- Визначення запальних і протизапальних цитокінів спонтанних, стимульованих у сироватці* (за показами)
- ДНК діагностика маркерів інфекцій: простого герпеса, цитомегаловіруса, ЕБВ, арбовірусів, вірусів Коксакі, мікоплазми, токсоплазми, хламідій, борелій, рикетсій, лейшманій, аспергіл, кандид тощо* (за покаазами)
- Цитоморфологічні, гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні дослідження стернального пунктату, біоптату лімфатичних вузлів (за показами)
- Комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія (за показами)
- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

8. **Лікувальні заходи**

Основний метод

- Трансплантація стовбурових клітин кісткового мозку та тимусу – показана лише до 5% хворих з важкими формами ІД
- Довенні імуноглобуліни - при частих рецидивуючих бактеріальних, вірусних, грибкових інфекціях. Підбір дози здійснюється індивідуально в залежності від вираженості інфекційного синдрому. У випадку розвитку важких інвазивних бактеріальних інфекцій показане введення додаткової дози довенного імуноглобуліну

Додаткові методи

- Антибактеріальна терапія при наявності частих рецидивів хронічних вогнищ бактеріальної інфекції курси антибіотиків широкого спектру дії. Препаратами вибору є сульфаніламіди, щоденно, постійно. Корекція дози проводиться індивідуально в залежності від проявів інфекційного синдрому. Альтернативні препарати: напівсинтетичні пеніциліни, пеніциліни пролонгованої дії, цефалоспорини I або II покоління, макроліди
- Противірусні препарати – при вірусних пошкодженнях
- Протигрибкові препарати –за умов мікозних ускладнень

♦ Лікування вад серця – хірургічне та консервативне за стандартами, прийнятими в кардіології та кардіохірургії

♦ Корекція гіпокальціємії – за відповідними стандартами для корекції недостатності паращитоподібних залоз

6. Середня тривалість стаціонарного лікування

- ♦ 21 доба - встановлення діагнозу, підбір лікування, стабілізація загального стану хворого

7.Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі опитувача якості життя (EQ-5D): рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль, дискомфорт, емоційна нестабільність (критерії оцінки: відсутність затруднень, незначні затруднення, суттєві затруднення)

8.Очікувані результати лікування

- ♦ Регрес основних клінічних проявів
- ♦ Одужання після гострих вірусних, бактеріальних, грибкових хвороб
- ♦ Відсутність загострень інфекційних процесів
- ♦ Відновлення функцій серцево-судинної системи
- ♦ Відсутність загострень автоімунних хвороб
- ♦ Відсутність судом
- ♦ Стабілізація пухлинних процесів
- ♦ Нормалізація числа лейкоцитів, лімфоцитів, їх популяцій (при застосування трансплантаційних методів корекції)
- ♦ Відсутність гіпокальціємії
- ♦ Відновлення працездатності та покращення якості життя

9.Реабілітація та профілактика

- Повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, збагачене кальцієвою дієтою, вживання до 2 л води протягом доби
- Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- Оптимізація умов праці (навчання)
- Обмежена інсоляція
- Профілактика травматизму
- Дихальна гімнастика (при наявності хронічної бронхо-легеневої патології)
- Показана вакцинація згідно календаря щеплення (за виключенням живих вакцин) та додаткова вакцинація кон'югованими вакцинами проти пневмококів, менінгококу, Haemophilus influenzae b, а також щорічна вакцинація проти грипу
- Вторинна профілактика, бактеріальних вірусних та грибкових інфекцій (за показами)
- Санаторно-курортне лікування – в періоді ремісії інфекційних, автоімунніх, неврологічних ускладнень **(**щорічно)

10.Диспансерне спостереження

- На диспансерному спостереженні хворі на синдром Ді Георге знаходяться в лікаря-імунолога пожиттєво

- Постійний клініко-лабораторний контроль лікаря-імунолога – частота оглядів 1 раз щомісяця місяців до досягнення ремісії, а за умов ремісії інфекційних, автоімунних хвороб, неврологічних проявів – 1 раз на 3 місяці протягом життя
- При необхідності – проведення консультації інших спеціалістів у залежності від характеру проявів хвороби та ускладнень.

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з Неуточненим збільшенням лімфатичних вузлів

Код МКХ-10: **R 59.9**

Неуточнене збільшення лімфатичних вузлів лімфаденопатія есенціальна (далі-ЛЕ) - патологічний синдром, основними проявами якого є збільшення лімфатичних вузлів (локальне чи генералізоване) не відомого генезу протягом 2 місяців і більше.
Лімфаденопатія есенціальна не уточнена(ЛЕН) –10-15%
Лімфаденопатія вторинна уточнена(ЛВУ) – 85-90%
1.Сфера дії прокололу: *амбулаторна* –кабінет лікаря-імунолога поліклінік, а також кабінети гематологів, інфекціоністів, фтизіатрів, ревматологів, пульмоногів, онкологів та сімейних лікарів , консультативно-поліклінічні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології, *стаціонарна* – імунотерапевтичні відділення, спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології, діагностичні, терапевтичні, гематологічні, інфекційні, ревматологічні, пульмонологічні відділення різних медичних установ, центри фтизіатрії, СНІДу та онкології
2. Умови надання медичної допомоги
Амбулаторні умови: *І ланка(загальна)* – виявлення лікарями терапевтичного, хірургічного профілів та сімейними лікарями в хворого лімфаденопатії та скерування його на консультацію до лікарів – гематологів, інфекціоністів, фтизіатрів, ревматологів, пульмоногів, онкологів, імунологів,; *ІІ –ланка (спеціалізована)*- взяття на облік хворих на ЛЕН, переданих дитячими імунологами диференціальна діагностика, верифікація діагнозу вторинної лімфоаденопатії та скерування хворого в гематологічне, інфекційне, ревматологічне, пульмоногічне відділення інших медичних установ, центри фтизіатрії, СНІДу та онкології (на основі диференціальної діагностики), при ЛЕН - скерування хворого в імунотерапевтичне відділення чи на спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології, диспансерне спостереження таких хворих, ДНК/РНК позитивних осіб за мононуклеарнотропними вірусними інфекціями

Спеціалізовані стаціонарні умови: диференціальна діагностика,верифікація діагнозу вторинної лімфоаденопатії в імунотерапевтичних відділеннях чи на

спеціалізованих імунотерапевтичних ліжках медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності - в діагностичних ,терапевтичних відділеннях інших медичних установ та переведення хворого в гематологічне, інфекційне, ревматологічне, пульмоногічне відділення інших медичних установ, центри фтизіатрії, СНІДу та онкології; симптоматичне лікування хворих на ЛЕН в імунотерапевтичних відділеннях чи на спеціалізованих імунотерапевтичних ліжках медичних центрів клінічної імунології та алергології, при їх відсутності –в діагностичних,терапевтичних,реанімаційних відділеннях інших медичних установ.

3.Критерії діагностики

- Анамнестичні дані:інфекційний анамнез, побутовий/професійний контакт з комахами/тваринами, вплив шкідливих факторів (іонізуюче випромінення, УФО, канцерогени, кремній, берилій), вживання медикаментів, проведення вакцинацій
- Прояви лімфаденопатії: локалізація, розміри, консистенція, болючість, рухомість лімфатичних вузлів, стан шкіри над ними
- Суглобовий та міалгічний синдроми
- Тривалий субфебрилітет/гарячка
- Синдром втоми
- Виключення синдрому вторинної лімфаденопатії: інфекційні хвороби (гострий перебіг чи стадія загострення хронічного перебігу, в т.ч. туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД) автоімунні хвороби, гематологічні хвороби, пухлини, саркоїдоз, імунодефіцити, рідкісні хвороби тощо

4. Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап

- **Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій), вакцинального та спадкового анамнезу(онкологічні, автоімунні хвороби)**
- Загальний огляд з оцінкою фізичного стану, лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, пухлин, симптомів загострення автоімунних хвороб
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів та тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ1/2
- Маркери туберкульозу
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, сечовина тощо
- Коагулограма(за показами)
- Протеїнограма

- ♦ Гострофазові білки
- ♦ Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- ♦ Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- ♦ Рівень IgM, IgG, IgA, IgE в сироватці крові*
- ▪ Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+-CD22+, CD16+/56+-лімфоцити(%,Г/л, трийчі протягом місяця)*
- ▪ Бактеріальні посіви шкіри, слизівок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків
- ▪ Специфічні антитіла класів IgM, IgG, IgA до герпесвірусних та арбовірусних інфекцій, хламідій, мікоплазм, токсоплазми, борелій ,лямблій, гельмінтів,лептоспір,лейшманій,рикетсій тощо*
- ♦ Куртуральні дослідження туберкульозної палички
- ♦ Цитологічні дослідження (бронхіальних секретів, зішкрябів
- ♦ LE-клітини
- ♦ РФ, ЦІК, кріоглобуліни*
- ♦ Анти-dsДНК АТ, антинуклеарні АТ тощо*
- ♦ Онкомаркери (за показами)*
- ♦ Рентгенографія органів грудної клітки, суглобів, кісток (за показам)
- ♦ ЕКГ
- ♦ УЗД внутрішніх органів
- ▪ Ехокардіографія (за показами)
- ▪ Енцефалографія,реоенцефалографія(за показами)
- ♦ Консультації лікарів: інфекціоніста, гематолога, ревматолога, фтизіатра, онколога тощо, профіль яких визначається характером виявлених змін

- показники з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря імунолога “не повторюються якщо вони зроблені протягом тижня”

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися (протягом тижня) . У стаціонарах додатково проводяться наступні обстеження

- ▪ Визначення функціональної здатності NK-клітин*
- ▪ Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- ▪ Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів*
- ▪ Маркери апоптозу*
- ▪ Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці крові (за показами)*
- ▪ Визначення запальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові спонтанних та стимульованих (за показами)*
- ▪ ДНК маркери інфекцій: простого герпеса, цитомегаловіруса, ЕБВ, арбовірусів, мікоплазми, токсоплазми, хламідій, борелій ,рикетсій, лейшманій, лямблії,гельмінти, аспергил, кандид тощо(за показами)*

- Цитоморфологічні, гістохімічні, імуногістохімічні дослідження стернального пунктату, біоптату лімфатичних вузлів
- Фенотипування лейкоцитів для виявлення лімфом та лейкозів
- Цитологічні, біохімічні, імунологічні аналізи синовіальної рідини та спинномозкової рідини (за показами)
- Трансторакальна ЕХО-кардіографія (за показами)
- Фіброгастроскопія (за показами)
- Колоноскопія(при наявності крові в калі)
- Обстеження нирок: концентраційні, секреторні проби, реовазографія, доплерографія судин нирок(за показами)
- Урографія (за показами)
- Комп'ютерна томографія або магнітноядерний резонанс паренхіматозних органів, лімфатичних вузлів, гайморових пазу, кісток,головного мозку тощо(за показами)
- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

5. Лікувані заходи:

Симптоматична терапія

- Жарознижуючі препарати
- Ненаркотичні анальгетики
- Нестероїдні протизапальні препарати: ЦОГ-2-селективні і неселективні

6.Середня тривалість стаціонарного лікування

- 14-18 днів –для диференціальної діагностики та стабілізації загального хворого

7.Критерії ефективності лікування:

- Суттєве покращення,покращення,без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі дослідження EQ-5P:рухливість, самостійний догляд, щоденна активність,біль/дискомфорт, тривога/депресія (для всіх видів оцінки - відсутність затруднень, деякі затруднення, суттєві затруднення)

8. Очікувані результати:

- Встановлення причини формування вторинної лімфаденопатії та призначення лікування, основного захворювання, згідно протоколів
- Регрес клініко-лабораторних проявів ЛЕ в результаті симптоматичної терапії
- Зменшення та стабілізація клініко-лабораторних проявів моноцитарними вірсних інфекцій, зокрема набутого імунодефіциту
- Відновлення працездатності, покращення якості життя.

9. Реабілітація та профілактика

- Збалансоване вітамінізоване харчування, вживання до 2 літрів води на добу
- Заборона інсоляції
- Заборонені фізичні та психічні перевантаження
- Первинна та вторинна профілактика вірусних та грибкових інфекцій (за показами)
- Щорічна вакцинація проти грипу в умовах стаціонару
- Санаторно-курортне лікування – в санаторіях загального типу (бажано в умовах змішаного лісу), розташованих у середній смузі

10. Диспансерне спостереження

- Хворі на ЛЕН знаходяться на диспансерному обліку під спостереженням лікаря-імунолога
- Під час диспансерного спостереження необхідний постійний клініко-лабораторний контроль лікаря -імунолога – частота оглядів 1 раз в 3 місяці з постійним діагностичним пошуком генезу лімфаденопатії
- При необхідності – проведення консультації інших спеціалістів у залежності від характеру проявів хвороби.

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з Післявірусним синдром стомлюваності

Код МКХ 10: **G 93.3**

Післявірусний синдром стомлюваності (ПСС) –підвищена втома, яка формується після перенесеної вірусної інфекції і не зникає після відпочинку і сну, що призводить до значного зниження розумової і фізичної працездатності.

Сфера дії протоколу: *амбулаторна* –кабінет лікаря-імунолога поліклінік, консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології, при їх відсутності – кабінети лікаря-імунолога сімейні амбулаторії ; *стаціонарна* **–** імунотерапевтичні відділення чи спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології, при їх відсутності кабінети лікаря-терапевта відділення діагностичне, терапевтичне інших медичних установ.

Умови, за яких показане надання медичної допомоги

Амбулаторні умови: *І ланка(загальна)* – підозра та скерування хворого на консультацію до лікаря-імунолога сімейними лікарями та лікарями терапевтичного профілю; *ІІ ланка(спеціалізована)* – взяття на облік хворих на ПСС дитячими імунологами, діагностика, диференціальна діагностика, амбулаторне лікування(з І ступенем імунологічної недостатності), реабілітація, диспансерне спостереження хворих проведення профілактични заходів для хворих на ПСС; скерування хворого (з ІІ-ІІІ ступенем імунологічної недостатності) в імунотерапевтичне відділення чи на спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології, при відсутності центру – в діагностичне, терапевтичне відділення інших медичних установ

Спеціалізовані стаціонарні умови – диференціальна діагностика та верифікація діагнозу, лікування хворих на ПСС з ІІ та ІІІ ступенем імунологічної недостатності, скерування хворих на імунореабілітаційне лікування(за показами) в імунореабілітаційні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології та для амбулаторного спостереження в імунологічних кабінетах поліклінік, в медичних центрах клінічної імунології та алергології; при діагностиці вторинного синдрому втоми - скерування хворих до лікарів - ревматологів, інфекціоністів нефрологів, ендокринологів, фтизіатрів, алергологів ,гематологів, онкологів, наркологів інших медичних установ згідно; при діагностиці синдрому втоми ессенціального – до лікарів – неврологів, психіатрів, психологів; при відсутності центра - скерування хворих на ПСВ та вторинний синдром втоми - в діагностичні, терапевтичні, відділення інших медичних установ з консультативним заключенням та рекомендаціями лікаря-імунолога; після стаціонарного лікування

- скерування хворого на амбулаторне лікування в кабінети лікаря-імунолога поліклінік.

3. Критерії діагностики

Головні критерії

- Постійна втома більше місяця після перенесеної вірусної інфекції, що не зникає після відпочинку і настільки виражена, що знижує середню фізичну і розумову активність більше, ніж на 50%
- Необхідно виключити інші захворювання, які можуть спричинити появу подібних симптомів: психічні, онкологічні захворювання, гемобластози, токсикоманію, алкоголізм, наркоманію, туберкульоз, автоімунні, алергічні, ендокринологічні хвороби, грибкові, бактеріальні, протозойні інфекції, зловживання ліками , саркоїдоз тощо.
- Диференціювання з ессенціальним синдромом втоми(виключення поствірусного генезу)

Симптоматичні критерії*:*

Ці симптоми з'являються одночасно зі стомлюваністю або після її початку і зберігаються більше місяця після перенесеної вірусної інфекції :

- Помірна лихоманка або позноблювання
- Біль та першіння в горлі
- Болючість лімфатичних вузлів
- Мігруючі артралгії, не пов'язані з запаленням суглобів
- Міалгії
- Немотивована загальна м'язова слабість
- Посилення втоми після навантаження
- Поява генералізованого головного болю
- Фотофобія, тимчасова втрата полей зору, непритомність, надмірна дратівливість, неуважність, труднощі мислення, нездатність зосередитися, депересія
- Порушення сну

Критерії фізичного дослідження*:*

Ці критерії лікар повинен встановити щонайменше двічі з інтервалом мінімум протягом одиного місяця:

- Невисока лихоманка (37,6-38,6^{0}С -орально або 37,8-38,8^{0}С- ректально)
- Неексудативний фарингіт
- Збільшені або чутливі при пальпації передні, задньошийні чи пахвові лімфовузли.

Діагноз достовірно підтверджений, якщо є два головних, шість симптоматичних критеріїв та два фізичних критерії, або якщо є два головних і вісім симптоматичних критеріїв.

Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап :

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій), алергологічного, вакцинального, автоімунного, онкологічного анамнезів
- Вплив токсичних факторів, шкідливі звички, прийом медикаментів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного стану, лімфоїдної тканини, температури тіла
- Пошук інфекційних вогнищ, симптомів алергічних, автоімунних, ендокринологічних, імунопроліферативних, онкологічних, психічних захворювань
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів та тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ1/2
- Маркери туберкульому
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, сечовина тощо
- Рівень гормонів: пролактину, ТТГ, T_3, $T_{4,}$
- Протеїнограма
- Гострофазні білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- Рівень IgM, IgG, IgA, IgE в крові*
- Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+-CD22+, CD16+/56+-лімфоцити(%,Г/л, трийчі протягом місяця)*
- Бактеріальні посіви шкіри, слизівок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків
- Специфічні антитіла класів IgM, IgG, IgA до герпесвірусних та арбовірусних інфекцій, хламідій, мікоплазм, токсоплазми, борелій ,лямблій, гельмінтів,аспергил,кандід тощо*
- Куртуральні дослідження туберкульозної палички
- LE-клітини*
- РФ, анти-ds ДНК АТ тощо (за показами)*
- Специфічні антитіла класу IgE до алергенів*
- Онкомаркери*
- Спірометрія*
- ЕКГ
- УЗД внутрішніх органів, щитовидної залози

- ♦ Рентгенографія органів грудної клітки, додаткових пазух носа, кистей рук тощо (за показами)
- ▪ Ехокардіографія (за показами)
- ▪ Урографія (за показами)
- ♦ Енцефалографія,реоенцефалографія(за показами)
- ♦ Консультації лікарів: психіатр, ревматолог, ендокринолог, гематолог, алерголог, фтизіатр, інфекціоніст, пульмонолог, нефролог, нарколог, онколог тощо

- показники з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря імунолога "не повторюються якщо вони зроблені протягом тижня"

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися(протягом тижня). Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- ▪ ДНК маркери інфекцій: простого герпеса, цитомегаловіруса, ЕБВ, арбовірусів, мікоплазми, токсоплазми, хламідій, борелій ,рикетсій, лейшманій, лямблії,гельмінти, аспергил, кандид тощо(за показами)*
- ▪ Цитоморфологічні, гістохімічні, імуногістохімічні дослідження стернального пунктату, біоптату лімфатичних вузлів
- ▪ Фенотипування лейкоцитів для виявлення лімфом та лейкозів
- ▪ Визначення функціональної здатності NK-клітин*
- ▪ Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- ▪ Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів*
- ▪ Маркери апоптозу*
- ▪ Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці крові (за показами)*
- ▪ Визначення запальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові спонтанних та стимульованих (за показами)*
- ♦ Токсикологічні обстеження(за показами)
- ♦ Трансторакальна ЕХО-кардіографія (за показами)
- ♦ Фіброгастроскопія (за показами)
- ♦ Колоноскопія(при наявності крові в калі)
- ♦ Обстеження нирок: концентраційні, секреторні проби, реовазографія, доплерографія судин нирок(за показами)
- ♦ Комп'ютерна томографія або магнітноядерний резонанс паренхіматозних органів, лімфатичних вузлів, гайморових пазу, кісток,головного мозку тощо(за показами)
- ▪ Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

Лікувальні заходи

- **Імуноглобулін для довенного введення 1 раз на місяць протягом 3-х місяців**
- Противірусна терапія препаратами ацикловіру, ганцикловіру, фоскарнету(за показами)
- Імунотропні препарати на основі даних імунограми
- Нестероїдні протизапальні препарати (як симптоматичні засоби при головних, суглобових і м'язових болях)
- Антидепресанти (у разі розвитку деперсивних станів)
- Фізіотерапія (електросон)

6.Середня тривалість стаціонарного лікування

14-18 днів - для диференційної діагностики ,підбору лікування, стабілізація стану хворого

7.Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі дослідження EQ-5P:рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль/дискомфорт, тривога/депресія (для всіх видів оцінки - відсутність затруднень, деякі затруднення, суттєві затруднення)

8.Очікувані результати лікування

- Встановлення генезу синдрому втоми
- Зникнення втоми, особливо після нічного сну
- Нормалізація температури тіла
- Зникнення першіння та болю в горлі, артралгій і міалгій
- Нормалізація розмірів лімфатичних вузлів
- Покращення сну та настрою
- Покращення самопочуття та якості життя

9.Реабілітація та профілактика

- Гіперкалорійне, вітамінізоване, збалансоване харчування з обмеженням облігатних алергенів, вживання воді до 2 л протягом доби
- Заборона довготривалого перебування на сонці чи під впливом активного ультрафіолетового випромінення
- Достатній сон, правильний режим праці та відпочинку
- Помірна фізична активність
- Щорічне проведення щеплення проти грипу
  - Вторинна профілактика,бактеріальних вірусних та грибкових інфекцій (за показами)

- Санаторно-курортне лікування в санаторіях загального типу (бажано в умовах змішаного лісу), розташованих у середній смузі

10.Диспансерне спостереження

- Хворі на ПСВ знаходяться на диспансерному обліку під спостереженням лікаря-імунолога
  - Під час диспансерного спостереження необхідний постійний клініко-лабораторний контроль лікаря -імунолога – частота оглядів 1 раз на 3 місяці.(за показами – частіше)
  - При необхідності – проведення консультації інших спеціалістів

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626_____

Клінічний протокол
надання медичної допомоги хворим з

Спадковою гіпогамаглобулінемією
(Х-зчеплена агамаглобулінемія, хвороба Брутона)

Код МКХ 10: **D80.0**

Спадкова гіпогамаглобулінемія(СГ) – Х-зчеплена хвороба, яка в більшості випадків виявляється в хлопчиків з другого півріччя життя у вигляді повторних бактеріальних інфекцій з формуванням хронічних вогнищ інфекції внаслідок глибокого дефіциту В-клітин та синтезу імуноглобулінів усіх класів.

1Сфера дії протоколу: : *амбулаторна* – кабінет лікаря-імунолога поліклініки, консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; *стаціонарна* - імунотерапевтичні відділення чи спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності – діагностичні,терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ.

2. Умови, за яких показане скерування хворого на консультацію до лікаря-імунолога сімейними лікарями та лікарями терапевтичного ,хірургічного профілів; *ІІ ланка (спеціалізована)*- взяття на облік хворих на синдром СГ, переданих дитячими лікарями-імунологами діагностика, диференціальна діагностика, амбулаторне лікування, реабілітація, диспансерне спостереження ,профілактичні заходи в т.ч. вакцинація, скерування хворого на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення, спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології; при відсутності центру– діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ ***Спеціалізовані стаціонарні умови***: верифікація діагнозу, диференційна діагностика, лікування, проведення вакцинації в хворих на СГ, виявлення та лікування його ускладнень у імунотерапевтичних відділах чи на імунотерапевтичних ліжках, в палатах інтенсивної терапії(сепсис, поліорганна недостатність) медичних центрів клінічної імунології та алергології, за показами – скерування в хірургічне,ортопедичне відділення інших медичних установ; після стаціонарного лікування скерування хворого на імунореабілітаційне лікування(за показами) в імунореабілітаційний відділ або на амбулаторне лікування в консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; при відсутності центрів - скерування хворих на СГ в діагностичні, терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ з консультативним заключенням та рекомендаціями

надання медичної допомоги ***Амбулаторні умови:****I ланка(загальна)* – підозра та лікаря-імунолога; після стаціонарного лікування _ скерування хворого на амбулаторне лікування в кабінети лікаря-імунолога поліклінік.

9. **Критерії діагностики**

КЛІНІЧНІ:

- Рецидивуючі інфекції в перші 5 років життя в пацієнтів чоловічої статі
- Рецидивуючі бактеріальні інфекції бронхолегеневої системи: бронхіти, пневмонії (не менше 2 епізодів на рік)
- Рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів: рецидивуючий синусит 1-2 рази на рік, хронічний синусит триваліcтю більше 1 місяця, резистентні до терапії
- Рецидивуючий отит 2-3 рази на рік
- Сепсис, остеомієліт
- Рецидивуючі інфекції шкіри
- Персистуючі вірусні (ентеровірусні), паразитарні (лямбліоз) інфекції тощо
- Гіпоплазія лімфатичних вузлів, мигдаликів

ЛАБОРАТОРНІ

- Кількість В-клітин (CD19 або CD20) <2%
- Сироваткові імуноглобуліни IgG < 2 г/л, IgM, IgA, IgE відсутні або в дуже низькій концентрації
- Відсутність ізогемаглютиніні
- Відсутня імунологічна відповідь на імунізацію білковими (дифтерійний та правцевий анатоксини) та полісахаридними (Haemophilus influenzae b, Streptococcus pneumoniae) антигенами
- Кількість та функція Т-клітин, фагоцитів, системи комплементу – нормальна
- Відсутні плазматичні клітини (цитологічне дослідження кісткового мозку)

ПІДТВЕРДЖУЮЧІ КРИТЕРІЇ:

- Відсутність В-клітинної тирозинкінази
- Мутації гену В-клітинної тирозинкінази

10. **Перелік та обсяг медичної допомоги**

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій)
- Збір антенатального, постнатального, спадкового ,алергологічного, вакцинального,хірургічного тощо анамнезів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного ,стану лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, симптомів загострення алергії, автоімунних проявів
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів, тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ1/2
- Маркери туберкульозу

- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін,сечовина тощо
- Коагулограма(за показами)
- Протеїнограма
- Гострофазні білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- Рівень IgM, IgG, IgA; IgE в сироватці крові (трийчі протягом місяця)*
- Титри ізогемаглютинінів(трийчі протягом місяця)*
- Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+-CD22+, CD16+/56+-лімфоцити (%, Г/л, трийчі протягом місяця)*
- Бактеріальні посіви шкіри, слизівок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків
- Специфічні антитіла до герпесвірусних та арбовірусних інфекцій, хламідій,мікоплазм,токсоплазми,борелій ,лямблій,кандид, аспергіл тощо*
- Визначення авідності специфічних антитіл*
- Рівень специфічних антитіл після вакцинації(через 3 тижні) *
- Цитологічні дослідження (бронхіальних секретів, кон'юнктивальної рідин, зішкрябів слизових,слини тощо)
- Шкірні алергологічні проби з різними алергенами*
- Специфічний IgE (харчова, респіраторна панелі тощо)*
- Виявлення автоімунних маркерів: РФ, ЦІК,кріоглобулінів, антинуклеарних, антинейтрофільно-цитоплазматичних антитіл тощо*
- Онкомаркери
- ♦ Тирозинкіназа, мутації гену В-клітинної тирозинкінази
- Медико-генетичне консультування родини
- Спірометрія(за показами)
- ЕКГ
- Ехокардіографія (за показами)
- УЗД внутрішніх органів
- Рентгенографія органів грудної клітки тощо (за показами)
- Гастрофіброскопія (за показами)
- Колоноскопія (за показами)
- Урографія (за показами)
- Енцефалографія,реоенцефалографія(за показами)
- Консультації лікарів : фтизіатра, офтальмолога, отоларинголога, дерматовенеролога,гастроентеролога, пульмонолога, невролога, онколога, хірурга та інших(за показами)
- - показники, з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря імунолога (не повторюються ,якщо вони зроблені протягом тижня)

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися(протягом тижня) . Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- ДНК діагностика маркерів інфекцій: простого герпесу, цитомегаловіруса,ЕБВ, арбовірусів, мікоплазми, токсоплазми, хламідій, борелій, рикетсій, лейшманій, лямблії тощо)*
- Визначення функціональної здатності NK-клітин*
- Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів*
- Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці крові (за показами)*
- Визначення запальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові спонтанних та стимульованих (за показами)*
- Комп'ютерна томографія, магнітно-ядерний резонанс при вісцеральних та системних проявах СГ(за показами)
- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

5. Лікувальні заходи

Основний метод

- Довенний імуноглобулін - постійна пожиттєва регулярна замісна терапія кожні 3-4 тижні Підбір дози здійснюється індивідуально в залежності від вираженості інфекційного процесу. Оптимальним вважається досягнення передтрансфузійного рівня сироваткового IgG 5 г/л, але не менше 4 г/л.
- У випадку розвитку важких інвазивних бактеріальних інфекцій (сепсис, пневмонія, остеомієліт, септичний артрит) показане введення додаткової дози довенного імуноглобуліну *Альтернативні методи* (значно поступаються за ефективністю):
- Імуноглобулін нормальний людини для внутрішньом'язового -введення щомісячне
- нативна плазма від близьких родичів - за показами (при неможливості забезпечення препаратами довенного імуноглобуліну та відсутності ефекту при замісній терапії препаратами імуноглобуліну для внутрішньом'язового введення).

Додатковий метод

- Підтримуюча антибактеріальна терапія - при наявності частих рецидивів хронічних вогнищ інфекції (синусит, бронхіт, бронхоектатична хвороба); безперервні курси антибіотиків широкого спектру дії.Препаратами вибору є

сульфаніламіди. Корекція дози проводиться індивідуально в залежності від проявів інфекційного процесу.

- Альтернативні препарати (при непереносимості та відсутності ефекту від сульфаніламідів) напівсинтетичні пеніциліни, пеніциліни пролонгованої дії, цефалоспорини I або II покоління, макроліди.

Терапія інфекційних ускладнень

- Проводиться згідно відповідних протоколів лікування (синуситу, пневмонії, остеомієліту, менінгіту тощо) з урахуванням особливостей лікування пацієнтів з імунодефіцитом; антибактеріальна терапія проводиться переважно у максимально рекомендованих дозах, тривалість курсів антибактеріальної терапії у 2-3 рази перевищує термін лікування імунонескомпроментованих пацієнтів.
- Постуральний дренаж, вібраційний масаж – при наявності хронічної бронхолегеневої патології.
- Санаційні бронхоскопії – у хворих з бронхоектазами (при недостатній ефективності консервативних методів лікування).

16.Середня тривалість стаціонарного лікування

- 18 діб - встановлення діагнозу, підбір лікування, стабілізація загального стану хворого

17.Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі дослідження EQ-5P-рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль/дискомфорт, тривога/депресія (для всіх видів оцінки - відсутність затруднень, деякі затруднення, суттєві затруднення)

18.Очікувані результати лікування

- Досягнення ремісії хронічних вогнищ інфекції
- Рівень Ig G в сироватці крові не нижче 4 г/л перед наступним введенням препаратів імуноглобулінів
- Одужання після гострих вірусних, бактеріальних, грибкових хвороб
- Відсутність загострень автоімунних, алергічних хвороб
- Стабілізація пухлинних процесів
- Збереження працездатності, покращення якості життя

19.Реабілітація та профілактика

- Повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, вживання до 2 л води протягом доби
- Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- Оптимізація умов праці (навчання)
- Обмежена інсоляція
- Дихальна гімнастика та щоденний дренаж трахеобронхіального дерева при хронічних бронхо-легеневих процесах

- ♦ Вакцинація за індивідуальним календарем щеплень всіма вакцинами та додаткова вакцинація, крім живих вак проти пневмококу, Haemophilus influenzae b, менінгококу та щорічна додаткова вакцинація проти грипу
- ♦ Вторина профілактика бактеріальних ускладнень із застосуванням сульфаніламідних препаратів (курсами)
- ♦ Неспецифічн імунопрофілактика бактеріальних, вірусних, грибкових, протозойних інфекцій (згідно до затверджених протоколів)
- ♦ Санаторно-курортне лікування – в періоді ремісії інфекційних та автоімунних ускладнень щороку

20.Диспансерне спостереження

- ▪ Хворі на СГ знаходяться на диспансерному обліку під спостереженням лікаря-імунолога
- ▪ Пожиттевий клініко-лабораторний контроль лікаря-імунолога – частота оглядів 1 раз щомісяця протягом 6 місяців,а за умов ремісії інфекційних, автоімунних ,алергічних хвороб– 1 раз на 3 місяці
- ▪ При необхідності – проведення консультації інших спеціалістів у залежності від характеру проявів хвороби та ускладнень.

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626

Клінічний протокол
надання медичної допомоги хворим з

Функціональними порушеннями поліморфноядерних нейтрофілів
(хронічна гранульоматозна хвороба)

Код МКХ 10: D71

***Хронічна гранульоматозна хвороба (ХГХ)* –** природжений імунодефіцит фагоцитарної ланки з порушенням функції НАДФ-оксидазної системи фагоцитів, що призводить до незавершеного фагоцитозу з утворенням гранульом і наступними клінічними проявами: гнійні інфекції шкіри, підшкірно-жирової клітковини, лімфатичних вузлів, деструктивні пневмонії, остеомієліти, абсцеси печінки тощо.

1.Сфера дії протоколу: *амбулаторна* – кабінет лікаря-імунолога поліклініки, консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; *стаціонарна* - імунотерапевтичні відділення чи спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності – діагностичні,терапевтичні, реанімаційні відділення інших медичних установ.

2.Умови, за яких показане надання медичної допомоги *Амбулаторні умови:**I ланка(загальна)* – підозра та скерування хворого на консультацію до лікаря-імунолога сімейними лікарями та лікарями терапевтичного і хірургічного профілю

II ланка(спеціалізована) - діагностика, диференціальна діагностика, амбулаторне лікування, реабілітація, диспансерне спостереження ,профілактичні заходи в т.ч. вакцинація, скерування хворого на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення, спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології; при відсутності центру– в діагностичні, терапевтичні, травматологічні(за показами) реанімаційні відділення інших медичних установ.

Спеціалізовані стаціонарні умови: верифікація діагнозу, диференційна діагностика, лікування, проведення вакцинації в хворих на ХГХ, виявлення та лікування її ускладнень в імунотерапевтичних відділах чи на імунотерапевтичних ліжках, в палатах інтенсивної терапії(септичні стани, гострі стани) медичних центрів клінічної імунології та алергології, скерування хворих в хірургічні, травматологічні та трансплантаційні відділення (за показами); після стаціонарного

лікування- скерування хворого на імунореабілітаційне лікування(за показами)в імунореабілітаційний відділ або на амбулаторне лікування в консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; при відсутності центру – в діагностичні, терапевтичні, хірургічні,травматологічні, реанімаційні відділення інших медичних установ з консультативним заключенням та рекомендаціями лікаря-імунолога; після стаціонарного лікування - скерування хворого на амбулаторне лікування в кабінети лікаря-імунолога поліклінік.

3.Критерії діагностики

КЛІНІЧНІ

- Маніфестація хвороби в дитячому віці (60-70%);
- Лімфаденопатія
- Рецидивуючі бактеріальні лімфаденіти
- Повторні пневмонії бактеріальної та грибкової етіології
- Гепатомегалія, спленомегалія
- Абсцеси (перириктальні, печінки, легень) бактеріальної чи грибкової (кандидозної, аспергільозної) етіології
- Остеомієліти
- Обструктивні ураження травної системи (прояви пілоростенозу, кишкової непрохідності), сечовидільної системи внаслідок формування гранульом
- Ускладнення БЦЖ у вигляді БЦЖ-иту, генералізованої БЦЖ-інфекції.

ЛАБОРАТОРНІ

- Зниження функціональної здатності нейтрофілів у спонтанному та стимульованому НСТ-тесті
- Порушення “кисневого вибуху” при хемілюмінісцентному дослідженні активованих нейтрофілів

ПІДТВЕРДЖУЮЧІ

- Мутації в генах gp91, gp22, p47, p67 phox
- Виявлення в родичів чоловічої статі по лінії матері аномального НСТ-тесту чи порушення “кисневого вибуху”

4.Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій)
- Збір антенатального, постнатального, спадкового ,алергологічного, вакцинального,хірургічного тощо анамнезів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного ,стану лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів, тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ1/2

- Маркери туберкульозу
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін,сечовина,ліпідограма тощо
- Коагулограма(за показами)
- Протеїнограма
- Гострофазні білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований,трийчі протягом місяця)*
- Рівень IgM, IgG, IgA; IgE в сироватці крові (трийчі протягом місяця)*
- Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+-CD22+, CD16+/56+-лімфоцити(%,Г/л, трийчі протягом місяця)*
- Бактеріальні посіви шкіри, слизівок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків
- Специфічні антитіла до антигенів герпесвірусних та арбовірусних інфекцій, хламідій,мікоплазм,токсоплазми,борелій ,лямблій,кандид, аспергіл тощо*
- Визначення авідності специфічних антитіл*
- Рівень специфічних антитіл після вакцинації(через 3 тижні) *
- Цитологічні дослідження (різних секретів, кон’юнктивальної рідин, зішкрябів слизових,слини)
- Шкірні алергологічні проби з різними алергенами*
- Специфічний IgE (харчова, респіраторна панелі тощо)*
- Виявлення автоімунних маркерів:РФ,ЦІК,кріоглобулінів, антинуклеарних антитіл тощо*
- Генетичні дослідження
- Медико-генетичне консультування родини
- Спірометрія(за показами)
- ЕКГ
- Ехокардіографія (за показами)
- УЗД внутрішніх органів
- Рентгенографія органів грудної клітки,носових пазух, кісток тощо (за показами)
- Гастрофіброскопія (за показами)
- Колоноскопія (за показами)
- Урографія (за показами)
- Енцефалографія,реоенцефалографія(за показами)

- Консультації лікарів: отоларинголога, дерматовенеролога, гастроентеролога, пульмонолога, хірурга, травматолога та інших(за показами)

- показники, з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря-імунолога (не повторюються ,якщо вони зроблені протягом тижня)

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися(протягом тижня) . Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- ДНК та серологічна діагностика маркерів інфекцій(герметичні віруси, арбовіруси, уреоплазми, мікоплазми, борелії, лейшманії, хламідії, кандид, аспергіл тощо)*
- ДНК та серологічна діагностика аспергильозу та інших грибкових інфекції *
- Хемотаксис нейтрофілів(за показами) *
- Хемолюмінісцентні дослідження нейтрофілів*
- Визначення функціональної здатності NK-клітин*
- Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів*
- Визначення рівня спонтанних і стимульованих інтерферонів у сироватці крові (за показами)*
- Визначення запальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові спонтанних та стимульованих (за показами)*
- Комп'ютерна томографія, магнітно-ядерний резонанс при вісцеральному та системному перебігу інфекційного процесу (за показами)
- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

5.Лікувальні заходи:

- Трансплантація кісткового мозку
- Терапія інфекційних ускладнень антибіотиками та протигрибковими препаратами згідно до відповідних протоколів лікування з урахуванням чутливості збудників у максимальних дозах, тривалість лікування у 2-3 рази перевищує курс лікування імунонескомпроментованих пацієнтів; перевага надається ліпофільним середникам, які володіють максимальною внутрішньоклітинною проникливістю.
- Імуноглобулінотерапія (довенна, внутрішньом'язова)
- Нативна плазма (свіжа або заморожена)
- Інтерферонотерапія з використанням препаратів групи гама-інтерферонів.

6.Середня тривалість стаціонарного лікування

- 16-18 діб - встановлення діагнозу, підбір лікування, стабілізація загального стану хворого

7.Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення, покращення, без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі дослідження EQ-5P-рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль/дискомфорт, тривога/депресія (для всіх видів оцінки - відсутність затруднень, деякі затруднення, суттєві затруднення)

8.Очікувані результати лікування:

- Приживлення трансплантованого кісткового мозку
- Досягнення ремісії хронічних вогнищ інфекції
- Одужання після гострих бактеріальних та грибкових хвороб
- Попередження розвитку, регресія та стабілізація ускладнень
- Одужання після хірургічних втручань
- Нормалізація лабораторних змін
- Відновлення працездатності, покращення якості життя.

9.Реабілітація та профілактика

- Повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, вживання до 2 л води протягом доби
- Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- Оптимізація умов праці (навчання)
- Обмежена інсоляція
- Вакцинація за індивідуальним календарем щеплень всіма вакцинами, окрім БЦЖ, та додаткова вакцинація проти пневмококу, Haemophilus influenzae b, менінгококу та щорічна додаткова вакцинація проти грипу
- Вторинна профілактика бактеріальних ускладнень із застосуванням сульфаніламідних препаратів (постійно)
- Вторинна профілактика рецидивів аспергільозної інфекції протигрибковими препаратами
- Неспецифічна імунопрофілактика бактеріальних, вірусних,грибкових інфекцій (згідно до затверджених протоколів)
- Лікувально-профілактичні заходи хіругічних ускладнень згідно до протоколів
- Санаторно-курортне лікування в період реконвалесценції інфекції, ремісії ускладнень щорічно

10.Диспансерне спостереження

- Хворі на знаходяться на диспансерному обліку під спостереженням лікаря-імунолога
- Необхідний пожиттевий клініко-лабораторний контроль лікаря-клінічного імунолога – частота оглядів 1 раз на 3 місяців за умов ремісії інфекційних хвороб

- При необхідності – проведення консультації інших спеціалістів у залежності від характеру проявів хвороби та ускладнень

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ МОЗ України
08.10.2007р. № 626

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з

Імунодефіцитними порушеннями з проявами герпесвірусної інфекції 1/2 типу

Код МКХ 10: D84.8, B00 - імунодефіцитні порушення з провами герпес вірусної інфекції 1/2 типу

Імунодефіцит (ІД) з провами герпесвірусної інфекції 1/2 типу - патологічний процес, який характеризується **стійкими** клінічними порушеннями та **стійкими** лабораторними змінами показників імунної системи, в зв'язку з чим виникає високий ризик формування затяжних, часто рецидивуючих (6 і більше в рік) хвороб герпесвірусного (1/2 тип) генезу, незважаючи на проведення етіотропної противірусної терапії з дерматологічними, неврологічними, генітальними, респіраторними та іншими проявами.

Імунодефіцити з проявами герпесвірусної інфекції (1/2 тип) зустрічаються в 8-15 % випадків.

1.Сфера дії протоколу: кабінет лікаря-імунолога поліклінік, центрів репродукції, консультативно-поліклінічні відділи медичних центрів клінічної імунології та алергології, імунотерапевтичні відділення, імунотерапевтичні ліжка та палати інтенсивної терапії медичних центрів клінічної імунології та алергології; при їх відсутності – діагностичні, терапевтичні, інфекційні відділення інших медичних установ.

2. Умови, за яких показано надання медичної допомоги

Амбулаторні умови: *І ланка (загальна)* – підозра лікарями урологами, гінекологами, дермато-венерологами, отоларингологами, офтальмологами, інфекціоністами, ревматологами, неврологами, пульмонологами та сімейними лікарями у хворого ІД з проявами герпес вірусної (1/2 тип) інфекції та скерування його на консультацію до лікаря –імунолога; *ІІ ланка (спеціалізована)* - діагностика, диференціальна діагностика,амбулаторне лікування (І ступінь ІН (імунна недостатність), 1-2 ФК (функціональний клас), реабілітація, диспансерне спостереження, профілактичні заходи в т.ч. вакцинація. При ІІ-ІІІ ступенях ІН та 3 ФК, проявах автоімунних та /або алергічних ускладнень скерування хворого на стаціонарне лікування в імунотерапевтичне відділення чи на спеціалізовані імунотерапевтичні ліжка медичного центру клінічної імунології та алергології; при відсутності центру – в діагностичні, терапевтичні, інфекційні відділення інших медичних установ.

Спеціалізовані стаціонарні умови: діагностика, диференціальна діагностика, лікування ІД (ІІ-ІІІ ступені ІН, 3 ФК), виявлення та лікування поліавтоімунних та алергічних ускладнень в імунотерапевтичних відділах чи на спеціалізованих

імунотерапевтичних ліжках, палатах інтенсивної терапії (герпесвірусна пневмонія, енцефаліт, синдром Стівенса-Джонсона тощо) медичних центрів клінічної імунології та алергології, скерування хворого на імунореабілітаційне лікування (за показами) в імунореабілітаційний відділ або на амбулаторне лікування в консультативно-поліклінічний відділ медичних центрів клінічної імунології та алергології; при відсутності центру – в діагностичні, терапевтичні, інфекційні, реанімаційні (за показами) відділення інших медичних установ з консультативним заключенням та рекомендаціями лікаря-імунолога; після стаціонарного лікування - скерування хворого на амбулаторне лікування в кабінет лікаря-імунолога поліклінік.

3. Критерії діагностики

КЛІНІЧНІ

- Затяжні гострі, підгострі, часто рецидивуючі (6 і більше разів протягом року), мляво перебігаючі хронічні герпетичні хвороби (вірусів 1/2 типів) шкіри та слизових, урогенітальної, респіраторної, травної та нервової систем, тривалі (більше 14 днів) герпетичні ураження слизових (множинні міхурцеві висипання, з наступним формуванням болючих ерозій та афт), шкіри (множинні міхурцеві висипання в зоні інервації нервами шкіри на помірно набряклому і гіперемійованому тлі), прояви свербіжу та печії
- Атипові форми герпетичного ураження шкіри (абортивна, набрякова, зостериформна, герпетиформна екзема з геморагічно-некротичним та ерозивним перебігом)
- Регіонарна лімфаденопатія (більше двох місяців)
- Тривалий субфебрилітет/гіпертермія (більше одного місяця)
- Артралгічний синдром
- Міалгічний синдром
- Синдром хронічної втоми
- Можливі периферичні герпетичні нейропатії, вісцеральні герпетичні соматопатії (трахеобронхіт, інтерстеціальна пневмонія, езофагіт, гастрит , гастроентерит, гепатит, панкреатит, цистит, гломерулонефрит), герпетичний енцефаліт, менінгіт
- Автоімунні ускладнення (системні васкуліти, ревматоідний артрит тощо)
- Алергічні ускладнення (атопічна екзема, багатоформна еритема, бронхіальна астма)
- Імунозалежні герпесвірусні репродуктивні ускладнення
- Ранній розвиток атеросклерозу
- Виключення інших можливих причин імунодефіциту (первинного, ВІЛ-асоційованого тощо)

ЛАБОРАТОРНІ

- Виявлення ДНК HSV ½ в зішкрябах слизових, в біологічних рідинах (кров, сеча, спинно-мозкова рідина тощо)
- Лімфоцитоз/лімфопенія, моноцитоз в загальному аналізі крові
- Зниження числа та порушення функціональної активності Т– і В-лімфоцитів, NK-клітин
- Нормальні або незначно підвищені рівні IgG до HSV ½ (менше, ніж у 4 рази) при загостренні герпесвірусної інфекції
- Домінування низькоавідних специфічних антитіл
- Нормальні або незначно підвищені (менше, ніж в 4 рази) рівні специфічних антитіл після вакцинації (через 3 тижні)

4. Перелік та обсяг медичної допомоги

Амбулаторно-поліклінічний етап

- Збір анамнезу хвороби (частота та особливості перебігу інфекцій)
- Збір антенатального, постнатального, спадкового, алергологічного, вакцинального, хірургічного тощо анамнезів
- Загальний огляд з оцінкою фізичного стану, лімфоїдної тканини, пошук інфекційних вогнищ, симптомів загострення алергії, автоімунних проявів
- Загальний аналіз крові (з підрахунком абсолютної кількості всіх видів лейкоцитів, тромбоцитів)
- Загальний аналіз сечі
- RW, антитіла до ВІЛ 1/2
- Маркери туберкульозу
- Маркери вірусів гепатиту В та С
- Визначення групи крові та резус-фактору
- Аналіз калу на яйця гельмінтів, копрограма
- Біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, сечовина, ліпідограма тощо
- Коагулограма (за показами)
- Протеїнограма
- Гострофазові білки
- Загальна комплементарна активність сироватки (СН50), С3, С4, С2*
- Фагоцитарний показник, НСТ-тест (спонтанний та стимульований)*
- Рівень IgM, IgG, IgA; IgE в сироватці крові*
- Лімфограма: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+- або CD22+-, CD16+/56+-лімфоцити (%, Г/л, тричі протягом місяця)*
- Бактеріальні посіви з ділянок ураженої шкіри, слизівок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків
- ДНК-діагностика HSV ½ в зішкрябах пошкоджених ділянок шкіри, слизівок та біологічних рідин (кров, слина)

- Специфічні антитіла до антигенів HSV 1/2 (два рази протягом місяця з використанням методу “парних сироваток”)*
- Визначення авідності специфічних антитіл*
- Рівень специфічних антитіл після проведеної вакцинації (через 3 тижні) *
- Визначення ДНК та серологічних маркерів інших герпетичних інфекцій, хламідій, уреоплазми, мікоплазми, токсоплазми тощо)*
- Цитологічні дослідження (урогенітальних секретів, кон’юнктивальної рідин, зішкрябів слизових, слини тощо)
- Спермограма
- Шкірні алергологічні проби з різними алергенами*
- Специфічний IgE (харчова, респіраторна панелі тощо)*
- Виявлення автоімунних маркерів: РФ, ЦІК, кріоглобулінів, антинуклеарних (ANA), антинейтрофільно-цитоплазматичних (ANCA), антинейротропних, антиспермальних, антиовaріальних антитіл тощо*
- Спірометрія (за показами)
- ЕКГ
- Ехокардіографія (за показами)
- УЗД внутрішніх органів
- Рентгенографія органів грудної клітки тощо (за показами)
- Езофагофіброгастродуоденоскопія (за показами)
- Колоноскопія (за показами)
- Урографія (за показами)
- Електроенцефалографія, реоенцефалографія (за показами)
- Медико-генетичне консультування родини
- Консультації лікарів: гінеколога, уролога, офтальмолога, отоларинголога, дерматовенеролога, гастроентеролога, пульмонолога, кардіолога, невролога та інших (за показами)

- показники, з якими хворий повинен прийти на консультацію до лікаря-імунолога

Стаціонарний етап

Вище вказані дослідження при поступленні на стаціонарне лікування можуть не повторюватися (протягом тижня). Діагностичні заходи включають перелічені вище, а також наступні додаткові:

- Визначення функціональної здатності NK-клітин*
- Реакція бласттрансформації лімфоцитів з різними мітогенами*
- Визначення активізаційних маркерів лімфоцитів*
- Визначення рівня спонтанних інтерферонів у сироватці крові і стимульованих у супернатанті (за показами)*
- Визначення запальних і протизапальних цитокінів спонтанних у сироватці крові та стимульованих у супернатанті (за показами)*

- Комп’ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія при вісцеральному та системному перебігу інфекційного процесу, герпесвірусному менінгіті, енцефаліті (за показами)
- Коронарографія (за показами)
- Консультація лікарів-спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін

Обстеження проводиться при поступленні й при виписці хворого із стаціонару та за потребою контролю змінених показників:

5.Лікувальні заходи

- Етіотропна протигерпесвірусна терапія (ацикловіри) протягом 14-21 дня, за показами - супресивна терапія
- Специфічні протигерпесвірусні імуноглобуліни при нормальному або незначно підвищенному рівні (до 4 разів) специфічних IgG
- Імунотропна терапія: інтерферони (↓NK-клітин, нормальний або ↓рівень інтерферонів) індуктори інтерферону (нормальні чи ↑NK-клітини), тимоміметики (↓лімфоцитів, ↓CD3+-, ↓CD4+-, ↓CD8+-лімфоцитів) стимулятори NK-клітин, фагоцитозу (↓функціональної активності NK-клітин, ↓ фагоцитарного числа, ↓ спонтанного і/або стимульованого НСТ-тесту)
- Гепатопротектори
- Лікування периферійних нейропатій, системних васкулітів, атопічної екземи, бронхіальной астми на тлі герпесвірусної інфекції, раннього атеросклерозу на тіл герпесвірусної інфекції, герпесвірусного менінгіту, енцефаліту тощо згідно відповідних протоколів
- Лікування хламідійних, інших вірусних та протозойних інфекцій згідно відповідних протоколів
- Місцева терапія (за показами)

Тривалість імунотропної терапії – 1-12 місяців у залежності від ступеня ІН та індивідуальної чутливості до неї хворого (щомісячний контроль змінених імунологічних показників - до їх стійкої нормалізації)

6.Середня тривалість стаціонарного лікування

- 21 день – верифікація діагнозу, підбір лікування, стабілізація стану хворого

7.Критерії ефективності лікування

- Суттєве покращення,покращення,без змін, прогресування, погіршення
- Оцінка пацієнтом свого стану на основі опитувача якості життя (EQ-5D): рухливість, самостійний догляд, щоденна активність, біль, дискомфорт, емоційна нестабільність (критерії оцінки: відсутність затруднень, незначні затруднення, суттєві затруднення)

8.Очікуванні результати лікування

- Зменшення частоти та тривалості рецидивів захворювання
- Ремісія автоімунних, алергологічних клінічних проявів хвороби
- Нормалізація репродуктивної функції організму

- Негативний результат молекулярно-генетичного дослідження (через 6-8 тижнів після закінчення етіотропного протигерпетичного лікування)
- Нормалізація рівня специфічного IgM до антигенів HSV 1/2 (через 8 тижнів після закінчення етіотропного протигерпетичного лікування)
- Нормалізація лімфограми та функціональної активності різних популяцій лімфоцитів
- Стабілізація активізаційних, запальних, алергологічних та автоімунних маркерів
- Збереження працездатності та покращення якості життя

9.Реабілітація та профілактика

- Повноцінне збалансоване вітамінізоване харчування, вживання до 2 л води протягом доби
- Достатній відпочинок, сон, дозоване фізичне навантаження
- Обмежена інсоляція
- Статева гігієна
- Специфічна імунопрофілактика герпесвірусної інфекції (вакцинація та ревакцинація)
- Специфічна імунопрофілактика гострих респіраторних захворювань
- Неспецифічна імунопрофілактика вірусних захворювань (індуктори інтерферонів, адаптогени)
- Санаторно-курортне лікування в період ремісії інфекції та інших автоімунних, алергічних проявів

10.Диспансерне спостереження

- Хворий на інші імунодефіцитні синдроми з проявами герпесвірусної інфекції знаходиться на диспансерному обліку під спостереженням лікаря- імунолога
- Спостереження в лікаря-імунолога з проведенням клініко-лабораторного контролю кожного місяця протягом року до досягнення стійкої ремісії (кількість рецидивів до двох на рік або відсутність рецидивів), потім - диспансерне клініко-лабораторне спостереження кожні 6 місяців протягом 5 років
- За клінічними показами спільне спостереження з лікарями інших спеціальностей.

Примітка: *- дослідження проводяться в умовах медичних центрів клінічної імунології та алергології

Директор Департаменту
розвитку медичної допомоги **М.П. Жданова**