

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский
центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «30» ноября 2015 года
Протокол №18

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ У ДЕТЕЙ

(С ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ АНТИТЕЛ)

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Первичные иммунодефициты у детей (с преимущественной недостаточностью антител)

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:

D80 Иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител
D80.0 Наследственная гипогаммаглобулинемия
D80.1 Несемейная гипогаммаглобулинемия
D80.3 Избирательный дефицит подклассов иммуноглобулина g
D80.8 Другие иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител
D80.9 Иммунодефицит с преимущественной недостаточностью антител неуточненный
D83 Общий переменный иммунодефицит
D83.0 Общий переменный иммунодефицит с преобладающими отклонениями от нормы в количестве и функциональной активности B-клеток
D83.8 Другие общие переменные иммунодефициты
D83.9 Общий переменный иммунодефицит неуточненный

4. Сокращения, обозначения используемые в протоколе:

АЛТ – Аланинаминотрансфераза
АСТ – Аспаратаминотрансфераза
БАК – биохимический анализ крови
ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;
ВОП – врач общей практики
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барра
ГКС – глюкокортикостероиды

КТ	– компьютерная томография
МКБ	– международная классификация болезней
НСГ	– нейросонография головного мозга
НСТ	– нитросинего тетразолия
ОАК	– общий анализ крови;
ПИД	– первичный иммунодефицит
СРБ	– среактивный белок
ТКИН	– тяжелая комбинированная иммунологическая недостаточность
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи
УЗИ	– ультразвуковое исследование внутренних органов;
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦМВ	– Цитомегаловирус
ЦНС	– центральная нервная система
ЭКГ	– электрокардиография.

5. Дата разработки: 2015 год.

6. Категория пациентов: дети, подростки.

7. Пользователи протокола: педиатры, неонатологи, ВОП, инфекционисты, иммунологи, невропатологи, отоларингологи, гематологи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ*

8. Определение:

Имунодефициты с преимущественной недостаточностью антител - первичный иммунодефицит с нехваткой или низким уровнем иммуноглобулинов, что как следствие приводит к повышенной восприимчивости организма к респираторным и желудочно-кишечным инфекциям.

Пациентам из данной группы часто требуется пожизненная заместительная терапия человеческим иммуноглобулином (IgG), для того чтобы предотвратить или уменьшить серьезность инфекций.

X-сцепленная агаммаглобулинемия (ХСА) и общий вариабельный иммунодефицит (ОВИН) характеризуются низкими серологическими уровнями IgG и IgA, и часто также IgM. Пациенты с ХСА или ОВИН склонны к появлению рецидивирующих инфекций, как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. Так же были зарегистрированы частые случаи септического артрита, энцефалита, развития злокачественных опухолей (лимфома, рак желудка), гранулематозной интерстициальной болезни легких, поражения кишечника в виде болезни Крона и неспецифического язвенного колита, развитием гранулематозного гепатита, аутоиммунной тромбоцитопении и аутоиммунной гемолитической анемии. Распространенность ОВНИ составляет 1.2-5.0 на 100 000 человек.

Низкие уровни сыворотки IgG1 и/или иммуноглобулина IgG2 связаны с неэффективной защитой против бактерий, что в дальнейшем вызывает рецидивные инфекции дыхательных путей [1,2,3]

9. Клиническая классификация (1):

Используется международная классификация, принятая в 2006 г. Недостаточность гуморального иммунитета (50-60% всех первичных иммунодефицитов) – нарушение образования антител.

I. Недостаточность гуморального иммунитета – Первичный дефицит антителообразования (В-клеточные иммунодефициты):

- агаммаглобулинемия (сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия);
- общий вариабельный иммунодефицит;
- селективный дефицит иммуноглобулинов А (дисиммуноглобулинемия);
- дефицит субклассов иммуноглобулина G
- транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей (медленный иммунологический старт).
- синдром гипериммуноглобулинемии M

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации: Показания для плановой госпитализации:

- первичное установление диагноза при наличии симптомов, характерных для ПИД;
- проведение заместительной терапии в/в иммуноглобулинами, при отсутствии их;
- обострение рецидивирующих гнойно-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы, кожи, ЛОР-органов;
- аутоиммунные осложнения или развитие онкологического заболевания на фоне ПИД.

Показания для экстренной госпитализации:

- состояния, угрожающие жизни и требующие экстренного оказания медицинской помощи: геморрагический синдром, сердечно-сосудистая, дыхательная недостаточность, злокачественная лихорадка.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- общий анализ крови с развернутой лейкоформулой;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови: (определение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего белка, общего и прямого билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы в сыворотке крови)

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- иммуноглобулины А, М, G.
- анализ крови на ВИЧ ИФА методом;

- определение группы крови и резус фактора;
- мазки из очагов инфекции;
- диагностическая флюорография органов грудной клетки (с 12 лет)/обзорная рентгенография грудной клетки.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне при экстренной госпитализации и по истечении сроков более 10 дней с момента сдачи анализов в соответствии с приказом МО:

- определение основных клеточных субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии, (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+/56+, CD19+, CD20+, CD3+HLADR, CD3-HLADR), для выявления абсолютного и относительного дефицита Т и В- лимфоцитов;

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне при экстренной госпитализации и по истечении сроков более 10 дней с момента сдачи анализов в соответствии с приказом МО:

- определение АНА, РФ, ANCA; С3, С4 белки комплемента для диагностики аутоиммунных осложнений.
- исследование титра антител к соответствующим антигенам группы крови (изогемагглютинином);
- серологическое исследование крови для выявления поствакцинальных (столбняк, дифтерия) антител для выявления их резкого снижения или полного отсутствия;
- для определения функциональной активности лимфоцитов - определение пролиферативной активности Т-лимфоцитов под действием митогенов (фитогемагглютенины) или бактериальных антигенов - их резкое снижение или отсутствие.

Определение фагоцитарной активности лейкоцитов с целью дифференциальной диагностики с другими формами ПИД:

- относительное и абсолютное определение количество нейтрофилов и моноцитов;
- определение фагоцитоза, фагоцитарной активности.
- генетическое исследование всех форм ПИД для выявления мутации (с целью подтверждения диагноза) одного или более генов.
- исследование миелограммы при наличии длительной цитопении, анемии, тромбоцитопении неясного генеза, для выявления блока созревания клеток крови, ретикулярного дизгенеза.
- гистологическое исследование лимфатических узлов – для выявления их дисплазии и герминантных центров (не развиты или отсутствуют), инфильтрацией

аномальными клетками, схожими с клетками Лангерганса, Т-лимфоцитами и эритроцитами.

- культуральные исследования различных локусов и различного биологического материала на выявление возбудителя и оценки его чувствительности к антибиотикам;
- исследование биологического материала различных локусов на наличие патогенных инфекционных микроорганизмов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- исследование гемокультуры при стойком, длительном повышении температуры тела.

12. Диагностические критерии постановки диагноза:**

12.1 Жалобы и анамнез.

Жалобы: на гнойное отделяемое из наружного слухового прохода, появление налета на слизистой полости рта, снижение аппетита, рвота, частый жидкий стул, длительный кашель, длительное повышение температуры.

Разнообразие жалоб продиктовано многообразием клинических проявлений осложнений ПИДа.

Анамнез:

- отставание ребенка в возрасте до 1 года в весе и росте;
- поствакцинальные осложнения (БЦЖит диссеминированный, полиомиелит паралитический и др.);
- перенесенные не менее 2 раз глубокие инфекции, такие как: менингит (воспаление оболочек мозга), остеомиелит (воспаление в костях), целлюлит (воспаление подкожной клетчатки), сепсис (системное воспаление, возникающее при попадании инфекции в кровь).
- частые гнойные отиты (воспаление внутри уха) — не менее 3-4 раз в течение одного года.
- упорная молочница у детей старше года и грибковые поражения кожи;
- гнойное воспаление придаточных пазух носа (полостей в костях лицевого черепа) 2 и более раз в течение года;
- рецидивирующие гнойные поражения кожи;
- рецидивирующие типичные бактериальные инфекции дыхательных путей, протекающие в тяжелой форме, с необходимостью использования множественных курсов антибиотиков (до 2 месяцев и дольше).
- оппортунистические инфекции (вызываемые *Pneumocystis carini*), вирусами герпес группы, грибами.
- персистирующие вирусные инфекции, чаще, чем ожидается для возраста пациента:
 - а) для детей дошкольного возраста - 9 раз и более,
 - б) для детей школьного возраста – 5 -6 раз в год и более;
 - в) подростки – 3 – 4 раза в год.
- рецидивирующие (повторные) диареи;
- наличие атаксии и телеангиэктазии;

- увеличенные лимфатические узлы и селезенка.
- атопический дерматит, распространенный, тяжелое непрерывно рецидивирующее течение;
- наличие в семье больных ПИД;
- наличие в семейном анамнезе смерти ребенка раннего возраста с клиникой инфекционного процесса;
- изменения в крови, такие как: снижение количества тромбоцитов (клетки крови, которые участвуют в остановке кровотечения) – тромбоцитопения, снижение количества эритроцитов (клетки крови, которые переносят кислород) — анемия, сопровождающиеся геморрагическим синдромом (кровотечение из пупочной ранки, мелена, петехии на коже и слизистых, экхимозы, гематурия, упорные носовые кровотечения).

12.2 Физикальное обследование:

Данные объективного осмотра:

- **кожа и подкожные ткани:** повреждения структуры волос/зубов, экзема, эритродермия новорожденных, альбинизм (частичный), бледная кожа, недержание пигмента, дистрофия ногтей, широкие кондиломы/моллюски, врожденная алопеция, витилиго, петехии (раннее развитие/хронические), натечник, телеангиэктазия, отсутствие потоотделения;
- **полость рта:** гингивостоматит (тяжелая форма), периодонтит, афты (рецидивирующие), гигантские язвы в полости рта, молочница, скученность зубов, конические резцы, гипоплазия эмали, стойкие молочные зубы;
- **в области глаза:** поражения сетчатки, телеангиэктазия;
- **оценка параметров физического развития:** снижение веса, задержка роста, непропорциональный рост и роста.

Неврологические признаки:

- атаксия;
- микроцефалия;
- макроцефалия.

Пальпация:

- отсутствие лимфатических узлов: шейных, подмышечных, паховых и миндалин зева.
- лимфаденопатия (чрезмерная);
- аспления, органомегалия (печень, селезенка).

12.3 Лабораторные исследования:

Общий анализ крови развернутый, позволяет выявить анемию, тромбоцитопению, лейкопению, гиперэозинофилию, гранулоцитопению или нейтрофилез, лимфопению:

- обнаружение телец Хауэлла-Жолли (мелкие круглые фиолетово-красные включения размером 1 - 2 мкм, встречаются по 1 (реже по 2 - 3) в одном эритроците. Представляют собой остаток ядра);
- выявление гигантских гранул в фагоцитах или отсутствие гранул;

- выявление лимфоцитов с базофильной цитоплазмой;

Биохимический анализ крови:

- общий белок и белковые фракции – значительное снижение γ - фракции глобулинов на электрофореграмме общего белка, свидетельствует о нарушении синтеза иммуноглобулинов
- определение уровня кальция в крови, его снижение характеризует гипофункцию паращитовидных желез и является условием для развития тетании.
- определение триглицеридов, для выявления гиперлипидемии, свойственное болезням иммунной регуляции (семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз);
- определение ферритина для дифференциальной диагностики с гемофагоцитарным синдромом.
- определение белков воспалительных реакций: СРБ – характерен низкий уровень СРБ и других воспалительных параметров при инфекционном процессе при ПИД
- количественное определение иммуноглобулинов А, М, G для выявления снижения (гипо- гаммаглобулинемия) или полного отсутствия (агаммаглобулинемия).
- определение в сыворотке крови иммуноглобулинов классов E (Ig E) с целью выявления его значительного повышения.

Иммунологическое исследование крови:

Таблица 1 - иммунологические и генетические лабораторные показатели для верификации формы ПИД

Дефицит антителообразования (В-клеточные иммунодефициты)		
форма иммунодефицита	лабораторные показатели	генетическое обследование
Агаммаглобулинемия с глубоким дефицитом или полным отсутствием В-клеток	CD19	Ген <i>XLA</i> , μ –тяжелая цепь, $\lambda 5$ легкая цепь, <i>Igα</i> , <i>Igβ</i> , <i>BLNK</i> , <i>Btk</i>
Общая вариабельная иммунная недостаточность	CD19, CD81, CD40, CD27, CD28-B7, ИЛ-12	Гены <i>ICOS</i> , <i>TNFRSF13B</i> , <i>TACI</i> , <i>BAFF-R</i>
Гипер-IgM синдромы со снижением содержания IgG, IgA и нормальным числом В-лимфоцитов	CD40L, AID, CD40, UNG,(CD154)	Гены <i>XHGM</i> , <i>AICDA</i> , <i>UNG</i>
Изолированный дефицит субклассов	Субклассы IgG: IgG1, IgG2, IgG3,	

IgG	IgG4,	
Селективный дефицит IgA	Селективный IgA, в биологических жидкостях? ИЛ-5, ИЛ-10, CD40-CD40L	
Гипер-IgE синдром	-	STAT3, DOCK8, TYK2

Примечание: *Молекулярно-генетическое исследование. Проводится при подозрении на конкретный иммунодефицит. В клетках крови пациента определяется наличие/отсутствие определенного генетического дефекта. Только после обнаружения такого дефекта диагноз первичного иммунодефицита считается подтвержденным*

12.4 Инструментальные исследования (проводятся по показаниям с целью выявления осложнений первичных иммунодефицитов, для обоснования проведения противовоспалительной терапии и осмотра узкими специалистами):

- рентгенография грудной клетки в двух проекциях: по результатам данного обследования можно выявить увеличение грудных лимфатических узлов, обнаружить пневмонию или абсцесс, исключить опухоль, определить размеры вилочковой железы (аплазия/гипоплазия тимуса).

12.5 Консультации специалистов: все консультации узких специалистов проводятся по показаниям с учетом осложнений при ПИД.

- консультация окулиста – при наличии гнойного отделяемого из глаз, для выявления телеангиэктазии;
- консультация пульмонолога – при наличии хронического продуктивного кашля, симптомов затрудненного дыхания, стойких физикальных изменений в легких (постоянные хрипы или ослабление дыхания), кровохарканье.
- консультация отоларинголога при наличии рецидивирующих отитов, повторяющихся синуситов и выявления снижения слуха,
- консультация кардиолога – при наличии нарушений ритма сердца (стойкая тахикардия, брадиаритмия, аритмия), при уточнении генеза суставной патологии.
- консультация инфекциониста – при длительной гипертермии, менингеальной симптоматики.
- консультация гастроэнтеролога – при наличии повторяющихся болей в животе, диспепсических явлений, нарушения стула, упорной диареи, желудочно-кишечных кровотечений.
- консультация невропатолога – при наличии отеков, задержки мочи, изменениях в анализах мочи.

12.6 Дифференциальный диагноз:

- с целью уточнения характера иммунологической поломки смотрите алгоритм 1.

- с другими видами иммунодефицитных состояний, генетических дефектов, инфекционными осложнениями смотрите алгоритм 2.

Таблица – 2. Дифференциальная диагностика первичного иммунодефицита.

№	Клиническое проявление	Выявленные патогены	Отличительные особенности	Не иммунологическая дифференциальная диагностика	Предположительный диагноз
1	<p>Снижение прибавки массы тела и отставание в росте детей раннего возраста (в том числе, неразрешимый понос, сильная экзема). Лишь немногие из этих детей имеют ПИД, но задержка в диагностике и лечении с помощью трансплантации стволовых клеток значительно снижает выживаемость. Необходимо провести иммунологические тесты параллельно с выявлением других причин снижения прибавки массы тела</p>	<p>В основном вирусы (ЦМВ, ВЭБ, ВЗВ, ВПГ, аденовирус, ВЭБ8, ВПЧ, контагиозный моллюск, РСВ), грибки (<i>Candida поверхностная, Aspergillus, Cryptococcus, Histoplasma, Pneumocystisjiroveci/carinii</i>), простейшие (<i>Toxoplasma, Microsporidium, Cryptosporidium</i>) и внутриклеточные бактерии, такие как <i>Mycobacterium spp.</i> и <i>Salmonella</i>.</p>	<p>Трудноразрешимые диареи с или без определенного возбудителя. Редкие инфекции или очень тяжелое течение инфекции, оппортунистические инфекций. Реакции трансплантат против хозяина от материнского Т-лимфоцита или при переливании необлученных компонентов крови. Тяжелая экзема. Чувствительность к свету.</p>	<p>Различные желудочно-кишечные, почечные, сердечно-легочные, эндокринные, неврологические, метаболические и врожденные причины. Злокачественные опухоли. Хроническое отравление свинцом. Перинатальные инфекции. Тяжелая степень недостаточности питания (см. соответствующие руководства).</p>	<p>СПИД и ТКИН</p>

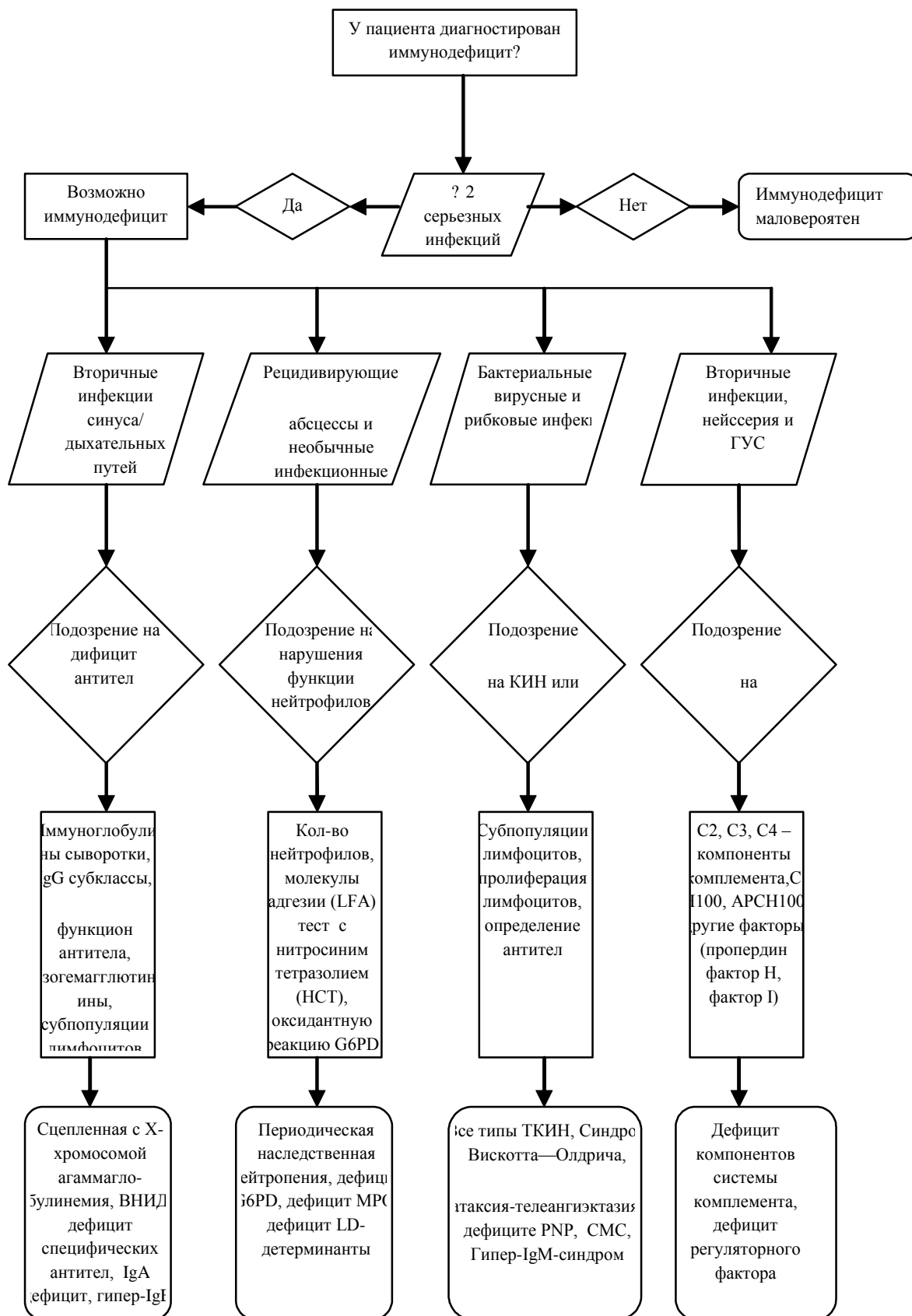
	и отставания в росте				
2	<p>Рецидивирующие гнойные инфекций (включая гранулематозные воспаления, плохое заживление ран). Дефекты фагоцитарной функции встречаются редко и редко немедленно становятся опасными для жизни.</p> <p>Нейтропения является наиболее распространенным и легко выявляемым заболеванием</p>	<p>В основном иногда <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Escherichiacoli</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Serratia</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Salmonella</i>, <i>violaceum Chromobacterium</i>, <i>Burkholderia</i> виды. Инвазивные грибковые инфекции (рассеянная <i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Nocardia</i>)</p>	<p>Инфекции в областях поверхности тела (кожи, полости рта, слизистых оболочек), абсцессы внутренних органов (легких, печени, лимфатических узлов, кишечника) и костей. Необъяснимые гранулематозные воспаления. Плохое заживление ран. Афты. Гранулематозный колит с тяжелым поражением прямой кишки. Задержка пережимания пуповины (> 4 недель).</p>	<p>Нейтропения, вызванная употреблением наркотиков; аллоимунные, аутоиммунные, гематологические злокачественные опухоли, апластическая анемия. Переходная нейтропения с последующей (вирусной) инфекцией. Дефицит витамина В12/фолата. Повреждения кожного покрова (экзема, ожоговое воспаление).</p>	Нейтропения

3	<p>Редкие инфекции или инфекции с очень тяжелым течением, (необъяснимая - периодическая лихорадка, см. 6). Редкие симптомы распространенных заболеваний встречаются чаще, чем редкие заболевания (такие как иммунодефицит). Провести; иммунологическое обследование, тесты на ранней стадии, поскольку лежащий в основе иммунодефицит может быть опасен для жизни</p>	<p>В основном внутриклеточные бактерии, такие как <i>Mycobacterium</i> spp. и <i>Salmonella</i>, вирусы (ЦМВ, ВЭБ, ВЗВ, ВПГ, JC, ВПЧ), грибки (<i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Cryptococcus</i>, <i>Histoplasma</i>, <i>Pneumocystis jirovecii/carinii</i>) и простейшие (<i>Toxoplasma</i>, <i>Microsporidia</i>, <i>Cryptosporidium</i>).</p>	<p>Симптомы могут проявиться позже. Раннее начало, объединение нескольких симптомов; необычная резистентность к лечению; оппортунистические инфекции.</p>	<p>Вирулентный штамм возбудителя, ухудшение общего состояния пациента, ведущее к вторичному иммунодефициту (злокачественные опухоли, недостаточность питания, хронические заболевания). Иммуносупрессивная терапия. ВИЧ.</p>	СПИД и ТКИН
4	<p>Рецидивирующие инфекции с тем же возбудителем. Многие пациенты не имеют ПИД, но рецидивирующие инфекции могут</p>	<p>Внутриклеточные бактерии, такие как <i>Salmonella</i>, <i>Mycobacteriaceae</i> <i>Neisseriae</i>, такие как <i>Neisseria meningitidis</i>. Дрожжи, грибки, такие как</p>	<p>Обычно рецидивирующие инфекции отсутствуют. Нет/задержка лихорадки/ повышение уровня СРБ: Дефицит NF-κB</p>	<p>Увеличение воздействия, совпадение. Неправильное лечение первой инфекции. Анатомические</p>	<p>Внутриклеточные бактерии: исключить (взаимодействие Т-лимфоцитов и макрофагов для выработки цитокинов, аутоантител к IFN-γ).</p>

	<p>быть опасны для жизни. Требуется проведение скрининга.</p>	<p><i>Candida</i>. Инкапсулированные бактерии, такие как пневмококки. Вирусы</p>	<p>сигналов (дефицит IRAK4, NEMO-ID, 1xBa). Сепсис, обусловленный инкапсулированными бактериями: аспления. Чрезмерное количество бородавок: бородавчатая эпидермодисплазия, WHIM синдром, DOCK8. Вирус герпеса: дефицит НК-клеток. Лимфопролиферативный синдром, связанный с X-хромосомой</p>	<p>дефекты (например, свищ). Колонизация. Латентные инфекции, выступающие в качестве резервента (например, эндокардит, абсцесс). Аспления.</p>	<p><i>Нейссерия</i>: исключить (дефицит комплимента, иногда дефицит антител). Дрожжи, грибки: исключить (Дефицит Т-лимфоцитов, СМС, МПО). Инкапсулированные бактерии: исключить (дефицит антител, дефицит IRAK4, дефицит комплимента). Вирусы: СПИД ТКИН</p>
5	<p>Аутоиммунные или хронические воспалительные заболевания; лимфопролиферация. В большинстве случаев аутоиммунные заболевания, хронические воспалительные заболевания, и лимфопролиферация не связаны с рецидивирующими</p>	<p>При комбинации клинических проявлений см. здесь. Аутовоспалительные нарушения не представляют серьезной инфекционной проблемы.</p>	<p>Разные комбинации клинических состояний, включая аутоиммунные заболевания, ревматические пробы, лимфопролиферация. Идентифицировать по клиническим признакам. Атипичный ГУС. Необъяснимый гемолиз.</p>	<p>(См. соответствующие руководства).</p>	<p>Возможен любой ПИД</p>

<p>инфекциями. Если происходит комбинация заболеваний, если заболевание протекает атипично или в не присущем для неё возрасте, наличие иммунодефицита является наиболее вероятным.</p>				
--	--	--	--	--

Рисунок –2. Алгоритм дифференциальной диагностики иммунодефицитов



13. Цели лечения:

- достижение нормализации показателей иммунного статуса и уровня иммуноглобулинов;
- профилактика инфекционных осложнений;
- раннее выявление и лечение инфекционных проявлений.

Тактика лечения:

- пожизненная заместительная терапия (внутривенное или подкожное введение иммуноглобулинов). Внутривенное введение иммуноглобулина «G» должно быть начато по возможности раньше. Подкожные иммуноглобулины даются еженедельно, как альтернатива внутривенному введению;
- лечение инфекционных осложнений – согласно Протоколам терапии соответствующих нозологий. Профилактическая антибиотикотерапия используется при недостаточном ответе на оптимальную заместительную терапию иммуноглобулинами;
- лечение аутоиммунной и опухолевой патологии как осложнений ПИД – используют соответствующие заболеванию протоколы;
- трансплантация гемопоэтических клеток при гипериммуноглобулинемии «M».

Медикаментозное лечение

Таблица – 2. Медикаментозная терапия при различных формах ПИД

№	Наименование группы препаратов	Форма выпуска Доза, кратность
1	иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения (ВВИГ) (с содержанием IgG не менее 95%)	терапия насыщения 1,2 - 1,5г/кг массы тела в месяц, внутривенно, 4-5 введений каждые 5-7 суток до достижение нормальной возрастной концентрации сывороточного IgG; далее, стандартная доза иммуноглобулинов для поддерживающей терапии — 0,4 г/кг один раз в/вено каждые 3-4 недели. Поддерживающая доза применяется пожизненно
2	иммуноглобулин человека нормальный для подкожного введения	применяется в средней дозе 0,1 г/кг 1 раз в неделю подкожно
3	кортикостероидная терапия преднизолон	применяется при гранулематозных заболеваниях 1 – 2 мг/кг. Длительность лечения 6 недель. При наличии аутоиммунных осложнений, в первую очередь - гемоцитопений показано назначение преднизолона в дозе 1 -2 мг/кг массы тела до получения гематологической ремиссии с последующим постепенным снижением дозы до минимальной поддерживающей.

14.3 Другие виды лечения: нет.

14.4 Хирургическое лечение

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое на стационарном уровне: Проводится из-за осложнений ПИД (лимфаденитах, абцессах печени, почек, кожи, парапроктитах).

14.5 Профилактические мероприятия:

- диета, в отсутствие синдрома нарушенного всасывания диеты не требуется. Диета должна удовлетворять потребность в белках, витаминах и микроэлементах и быть достаточно калорийной для обеспечения нормального роста и развития. Недостаточное питание при иммунодефиците может привести к еще большему угнетению иммунитета.
- у детей с рецидивирующими и хроническими отитами для раннего выявления и лечения тугоухости регулярно проводят исследование слуха.
- избегать контакта с солнечной радиацией.
- мониторинг инфекционного статуса. Санация хронических очагов инфекции с применением антибактериальной терапии, противогрибковых и противовирусных препаратов.
- перед хирургическими или стоматологическими вмешательствами обязательно назначение антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений.
- вакцинопрофилактика не проводится вакцинация живыми вакцинами (БЦЖ, вакцинация против кори, краснухи, паротита, оральная полиомиелитная, ветрянки, ротавирусной инфекции).
- отказ от контактов с людьми, которые простужены, исключение присутствия в местах большого скопления

13.4 Дальнейшее ведение:

- у больных с гипогаммаглобулинемией неспецифическая заместительная терапия препаратами иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения – ежемесячно, из расчета 0,4 – 0,5 г/кг – ежемесячно;
- у больных с гипогаммаглобулинемией контроль уровня IgG перед каждым профилактическим введением иммуноглобулинов;
- у детей с наличием хронических очагов инфекции проведение микробиологического (бактериологических посевов с определением чувствительности к антибиотикам) исследования с локусов воспаления проводить раз в 6 месяцев. При оценке результатов посевов не следует забывать, что условно-патогенная флора также является патогенной для детей с первичными иммунодефицитами и вызывает развитие тяжёлого инфекционного процесса;
- для купирования бактериальных инфекций и лечения осложнений любой локализации антибактериальная терапия проводится длительностью 2 – 4 недели по

общепринятым принципам. Эмпирическое назначение антибиотиков предполагает назначение антибиотиков широкого спектра.

15. Индикаторы эффективности лечения:

- нормализация иммунологических показателей;
- уменьшение выраженности симптомов/их устранение при обострении инфекционной патологии;
- предупреждение развития обострений;
- уменьшение необходимости применения лекарственных препаратов;
- снижение риска развития побочного эффекта лечения.

II. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

15 Список разработчиков протокола:

1) Маршалкина Татьяна Васильевна – кандидат медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, зав.отд. сложной соматической патологии и реабилитации РГП на ПХВ «НЦП и ДХ».

2) Исабекова Алма Айтаханована – кандидат медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, кафедры детской неврологии с курсом медицинской генетики КазМУНО, доцент.

3) Манжуова Лязат Нурбапаевна – кандидат медицинских наук, врач высшей квалификационной категории зав.отд гематологии НЦП и ДХ.

4) Булегенова Минира Гусейновна – доктор медицинских наук, зав. лабораторией НЦП и ДХ.

5) Гурцкая Гульнар Марсовна - кандидат медицинских наук АО "Медицинский университет Астана" доцент кафедры общей фармакологии, врач клинический фармаколог.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет

18. Рецензенты:

Ковзель Елена Федоровна – доктор медицинских наук, заведующая отделом аллергологии, пульмонологии и орфанных заболеваний, врач аллерголог, иммунолог высшей квалификационной категории АО «Республиканский диагностический центр».

19. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

1). Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: Медпрактика-М, 2005.

2). Аллергология и иммунология. Национальное руководство (Главные редакторы акад. РАН и РАМН Хайтов Р.М., проф. Ильина Н.И. 397 с).

- 1) Иммунология детского возраста (под ред. проф. А.Ю.Щербины и проф.Е.Д.Пашанова)- М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2006, 432 с.
- 2) Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2006.- 482 с.
- 3) Щербина А.Ю., Косачева Т.Г., Румянцев А.Г. Первичные иммунодефицитные состояния: вопросы диагностики и лечения // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2010. - Т. 9, № 2. - С. 23-31.
- 4) Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Иммунная недостаточность: клиничко-лабораторная оценка иммунитета у детей// Иммунология. - 2005. - Т. 26, № 1. - С. 36-44.
- 5) Кондратенко И.В., Литвина М.М., Резник И.Б., Ярилин А.А. Нарушения Т-клеточного иммунитета у больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью. Педиатрия, 2001;4:18-22.
- 6) Сидоренко И.В. Лешкевич И.А., Кондратенко И.В., Гомес Л.А., Резник И.Б. "Диагностика и лечение первичных иммунодефицитов". Методические рекомендации для врачей Комитета здравоохранения Правительства Москвы. М.,2000.
- 7) Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М.,2001, 223 с.
8. А.С.Юрасова, О.Е.Пащенко, И.В.Сидоренко, И.В.Кондратенко Неинфекционные проявления первичных иммунодефицитов. В кн. Успехи клинической иммунологии и аллергологии, 2002;3:59-79.
- 8) Эффективная фармакотерапия 2012 № 1 стр. 46 – 54.
- 9) Rich Robert R. et all. Clinical Immunology. - 2008, Elsevier Limited.
- 10) Geha R.S. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee/ R.S.Geha, L.D.Notarangelo, J.L.Casanova, H.Chapel, M.E.Conley, A.Fischer, L.Hammarström, S.Nonoyama, H.D.Ochs, J.M.Puck, C.Roifman, R.Seger, J.Wedgwood; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee// J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120, № 4. – P. 776-794.

