

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАКАЗ

N 355

09.07.2004

м.Київ

**Про затвердження Протоколів лікування
дітей за спеціальністю "Дитяча
імунологія"**

На виконання доручення Президента України від 6.03.2003 № 1-1/152 п.а.2 і спільного наказу Міністерства охорони здоров'я України та Академії Медичних наук України від 11 вересня 2003 № 423/59 з метою уніфікації вимог до обсягів і якості надання медичної допомоги дітям з хворобами імунної системи

наказую:

1. Затвердити Протоколи лікування дітей за спеціальністю "Дитяча імунологія" (додаються).
2. Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, начальникам управлінь охорони здоров'я обласних, Севастопольської міської і Головного управління охорони здоров'я та медичного забезпечення Київської міської держадміністрацій, керівникам лікувально-профілактичних закладів, підпорядкованих МОЗ України, забезпечити:
 - 2.1. Впровадження у діяльність закладів охорони здоров'я Протоколів лікування дітей за спеціальністю "Дитяча імунологія" починаючи з 1 вересня 2004 року.
 - 2.2. Щороку до 1 січня направляти до Міністерства пропозиції щодо внесення змін та доповнень до Протоколів лікування дітей за спеціальністю "Дитяча імунологія".
3. Управлінню організації медичної допомоги дітям і матерям, головному позаштатному спеціалісту МОЗ України із спеціальності "Дитяча імунологія" раз на три роки переглядати та вносити пропозиції щодо змін до Протоколів лікування дітей за спеціальністю "Дитяча імунологія".
4. Контроль за виконанням даного наказу покласти на Першого заступника Міністра Білого В.Я.

Міністр

А.В.Підаєв

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ Міністерства охорони здоров'я України
від 09.07.04 № 355

**ПРОТОКОЛИ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ "ДИТЯЧА
ІМУНОЛОГІЯ".**

1. Д.80.0 - СПАДКОВА ГІПОГАМАГЛОБУЛІНЕМІЯ (за класифікацією ВООЗ: Х-зчеплена агамаглобулінемія)

2. Діагностичні критерії:

А) Клінічні:

рецидивуючі інфекції у перші 5 років життя у пацієнтів чоловічої статі;

рецидивуючі бактеріальні інфекції бронхолегеневої системи: бронхіти, пневмонії (не менше 2 епізодів на рік);

рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів: рецидивуючий отит 2-3 рази на рік; рецидивуючий синусит 1-2 рази на рік; хронічний синусит тривалістю більше 1 місяця, резистентний до терапії;

інвазивні інфекції: сепсис, остеомієліт;

рецидивуючі інфекції шкіри;

персистуючі вірусні (ентеровірусні), паразитарні (лямбліоз) інфекції;

гіпоплазія лімфатичних вузлів, мигдаликів.

Б) Імунологічні критерії:

кількість В-клітин (CD 19+ або CD 20+) < 2%;

сироваткові імуноглобуліни IgG < 2 г/л, IgM, IgA, IgE відсутні або в дуже низькій концентрації;

відсутність ізогемаглютининів;

відсутня відповідь на імунізацію білковими (дифтерійний та правцевий анатоксини) та полісахаридними (*Haemophilus influenzae b*, *Streptococcus pneumoniae*) антигенами;

функція Т-клітин, фагоцитів, комплементу нормальна.

В) Підтверджуючі критерії (по можливості):

відсутність В-клітинної тирозинкінази;

мутації гену В-клітинної тирозинкінази.

3. Лікування.

А) Основний метод: постійна пожиттєва регулярна замісна терапія внутрішньовенним імуноглобуліном у дозі 400-500 мг/кг кожні 3-4 тижні (мінімальна доза - 200 мг/кг, максимальна доза 800 мг/кг щомісячно). 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.

Контроль передтрансфузійного рівня сироваткового IgG кожні 2 місяці протягом першого року лікування, потім кожні 6 місяців.

Контроль загального аналізу крові та біохімічних показників (АЛТ, АСТ, білірубін, сечовина, креатинін) кожні 6 місяців.

Препарати внутрішньовенного імуноглобуліну:

"Сандоглобулін" виробництва "Новартіс", "Імуноглобулін нормальний людини для внутрішньовенного введення" виробництва "Біофарма" та інші.

Б) Альтернативні методи:

введення імуноглобуліну нормального людини для внутрішньом'язевого введення у дозі 100 мг/кг щомісячно (1 мл/кг 10% розчину) або 50 мг/кг 1 раз у 2 тижні. Одномоментно можна

вводити не більше 20 мл, в одне місце введення не більше 5 мл (верхньо-зовнішній квадрант сідниці, передньо-латеральна поверня стегна)

введення нативної плазми від близьких родичів у дозі 20 мл/кг за показами (при неможливості забезпечення препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну та відсутності ефекту при замісній терапії препаратами імуноглобуліну для внутрішньом'язевого введення).

у випадку розвитку важких інвазивних бактеріальних інфекцій (сепсис, пневмонія, остеомієліт, септичний артрит) показане введення додаткової дози внутрішньовенного імуноглобуліну (200-400 мг/кг) або нативної плазми (20 мл/кг).

В) Додатковий метод: підтримуюча антибактеріальна терапія при наявності частих рецидивів хронічних вогнищ інфекції (синусит, бронхіт, бронхоектатична хвороба) незалежно від проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів - безперевні курси антибіотиків широкого спектру дії.

Препаратом вибору є триметоприм/сульфаметоксазол (бісептол) 2-5мг/кг по триметоприму на добу на 2 прийоми щоденно постійно. Корекція дози проводиться індивідуально в залежності від проявів інфекційного синдрому.

Альтернативні препарати (при непереносимості бісептолу, відсутності ефекту): напівсинтетичні пеніциліни, пеніциліни пролонгованої дії, цефалоспорини I або II покоління, макроліди.

Г) 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.

Д) Постуральний дренаж, вібраційний масаж при наявності хронічної бронхолегеневої патології.

1. D 80.2. ВИБІРКОВИЙ ДЕФІЦИТ IgA (за класифікацією ВООЗ: дефіцит IgA)

2. Діагностичні критерії:

А) Клінічні:

підвищена частота інфекцій верхніх дихальних шляхів;

алергічні захворювання;

аутоімунні захворювання;

частина пацієнтів безсимптомна.

Б) Імунологічні:

зниження рівня сироваткового IgA менше 0,05-0,07 г/л;

нормальна кількість сироваткових IgG та IgM.

3. Лікування.

лікування супутньої патології - алергічних або аутоімунних захворювань згідно відповідних протоколів лікування;

при наявності підвищеної частоти інфекцій - розширення показів до призначення антибактеріальної терапії;

при формуванні хронічних вогнищ інфекції - підтримуюча антибактеріальна терапія курсами або постійно (дивись протокол лікування спадкової гіпогамаглобулінемії);

щеплення за календарем;

додаткова вакцинація: проти пневмококу, проти *Haemophilus influenzae b*;

додаткова вакцинація проти грипу щорічно.

протипоказане введення препаратів крові, при необхідності за життєвими показами введення відмитих еритроцитів.

1. D 80.5 ІМУНОДЕФІЦИТ З ПІДВИЩЕНИМ РІВНЕМ ІМУНОГЛОБУЛІНУ М (за класифікацією ВООЗ: Гіпер-IgM синдром)

2. Діагностичні критерії:

А) Клінічні:

рецидивуючі бактеріальні і опортуністичні інфекції з першого року життя;

пневмоцистна пневмонія;

рецидивуюча або хронічна діарея, спричинена криптоспоридіями;

склерозуючий холангіт у дітей старшого віку;

апластична анемія, індукована парвовірусом В19;

нейтропенія;

лімфаденопатія, спленомегалія;

підвищена частота злякисних новоутворень.

Б) Лабораторні:

зниження концентрації IgG на 2 стандартні відхилення (2 сигми) від вікової норми (менше 2 г/л);

підвищення концентрації IgM на 2 стандартні відхилення (2 сигми) від вікової норми;

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 і проліферація на мітогени (фітогемаглютинін, конкавалін А, мітоген лаконосу);

нейтропенія.

В) Підтверджуючі:

X-зчеплений гіпер-IgM синдром - у пацієнтів чоловічої статі:

мутації гену CD40L

відсутність молекули CD40L на активованих CD4+ Т-лімфоцитах при визначенні за допомогою розчинних молекул CD40 або моноклональних антитіл до CD40L.

дані про підтверджений X-зчеплений гіпер-IgM синдром у родичів чоловічої статі по лінії матері.

2) Автосомно-рецесивні форми гіпер-IgM синдрому - у пацієнтів чоловічої та жіночої статі:

відсутність молекули CD40;

мутації гену цитидін дезамінази.

3. Лікування.

А) Основний метод: трансплантація кісткового мозку.

При неможливості проведення трансплантації кісткового мозку:

Постійна регулярна замісна терапія внутрішньовенним імуноглобуліном (згідно протокол лікування спадкової гіпогамаглобулінемії).

В) Додаткові методи: підтримуюча антибактеріальна терапія при наявності частих рецидивів хронічних вогнищ інфекції (синусит, бронхіт, бронхоектатична хвороба) незалежно від проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів (згідно протоколу лікування спадкової гіпогамаглобулінемії).

Г) Лікування супутньої патології (автоімунних захворювань, злоякісних новоутворень та ін.) згідно відповідних протоколів лікування.

1. D 80.7. ТРАНЗИТОРНА ГІПОГАМАГЛОБУЛІНЕМІЯ У ДІТЕЙ (за класифікацією ВООЗ: транзиторна малюкова гіпогамаглобулінемія)

2. Діагностичні критерії:

А) Клінічні:

рецидивуючі інфекції дихальних шляхів (отити, синусити, бронхіти, рідше - пневмонії) з 6-12 місяців життя до 3-5 років;

рецидивуюча або персистуюча діарея.

Б) Імунологічні:

зниження рівня IgG на 2 стандартні відхилення (2 сигми) від вікової норми; нормальний або знижений рівень IgA, нормальний рівень IgM;

нормалізація рівня імуноглобулінів у віці 3-5 років;

нормальна кількість В-клітин;

нормальна, іноді знижена відповідь на вакцинальні антигени (дифтерійний та правцевий анатоксини).

3. Лікування.

А) Розширення показів до призначення антибактеріальних препаратів у випадку гострих бактеріальних інфекцій.

Б) Замісна терапія препаратами імуноглобулінів тільки при частих важких рецидивуючих бактеріальних інфекціях (пневмонія, ентероколіт, менінгіт, сепсис) та недостатній ефективності антибактеріальної терапії у пацієнтів з рівнем IgG менше 2 г/л (згідно протоколу лікування спадкової гіпогамаглобулінемії).

В) Припинення замісної терапії препаратами імуноглобулінів при ліквідації клінічних проявів та нормалізації рівня IgG.

Г) Щеплення за календарем та додаткова вакцинація проти пневмококу та *Haemophilus influenzae b* дітей з рівнем IgG більше 2 г/л;

Д) Щорічна вакцинація проти грипу.

1. D 81.0-D81.9 КОМБІНОВАНІ ІМУНОДЕФІЦИТИ

2. Діагностичні критерії

А) Клінічні:

початок клінічних проявів протягом перших 2 років життя, найчастіше у віці 2-7 місяців
важка затримка фізичного розвитку (ріст, маса тіла менша 25 центиля)

тривала (персистуюча) діарея (тривалістю понад 14 днів)

пневмоцистна пневмонія

важкі рецидивуючі бактеріальні інфекції (сепсис, пневмонія, менінгіт, гнійний отит)

дисемінована БЦЖ інфекція

персистуюча кандидозна інфекція (слизових оболонок, шкіри)

гіпоплазія лімфатичних вузлів, мигдаликів

можлива "хвороба трансплантат проти хазяїна" у вигляді плямисто-папульозної висипки, підвищення рівнів трансаміназ, появи або підсилення існуючої діареї

Б) Імунологічні:

абсолютна кількість лімфоцитів в загальному аналізі крові менше 3000/мм³

вміст Т-лімфоцитів (CD3+) менше 20%

вміст сироваткових імуноглобулінів IgG та IgA менше 2 стандартних відхилень (2 сигми) від норми

проліферативна відповідь на мітогени (фітогемагглютинін, конканавалін А, мітоген лаконосу, стафілококовий протеїн А) менше 10% у порівнянні з контролем

анергія при проведенні шкірних тестів визначення гіперчутливості уповільненого типу, за допомогою спеціальних антигенів (кандидозного, правцевого, дифтерійного) /при можливості/

визначення материнських лімфоцитів в циркуляції шляхом визначення їх HLA фенотипу /при можливості/

В) Підтверджуючі

При визначенні в субпопуляціях лімфоцитів Т-В+НК- дослідження структури гену гамма ланцюга рецептора інтерлейкіну-2 (Xq13.1-13.3) та дослідження структури гену JAK3 (19q13.1)

При визначенні в субпопуляціях лімфоцитів Т-В-НК- дослідження структури гену аденозиндезамінази (20q13-ter)

При визначенні в субпопуляціях лімфоцитів Т-В-НК+ дослідження структури генів RAG1 і RAG2 (11p12-13)

При визначенні в субпопуляціях лімфоцитів Т-В+НК+ дослідження структури альфа ланцюга рецептора інтерлейкіну 7 (5p13)

3. Лікування

А) Основний метод - трансплантація стовбурових клітин кісткового мозку.

Б) Додаткові.

строга ізоляція

замісна терапія препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну згідно протоколу лікування спадкової гіпогаммаглобулінемії

підтримуюча антибактеріальна терапія (згідно протоколу лікування спадкової гіпогаммаглобулінемії)

профілактика пневмоцистної пневмонії - триметопрім/сульфаметоксазол 5 мг/кг за триметопримом щодня постійно з моменту встановлення діагнозу

дітям, які були щеплені БЦЖ, профілактика генералізованої БЦЖ інфекції - ізоніазид (10-15

мг/кг один раз в день протягом 9 місяців) або рифампіцин (10-20 мг/кг один раз в день протягом 4-6 місяців) внутрішньо.

вторинна профілактика грибкових інфекцій:

орофарингеальний кандидоз - ністатин 100 000 ОД x 4 рази на добу внутрішньо

інвазивні форми кандидозної інфекції - флуконазол 3 мг/кг x 1 раз на добу внутрішньо

аспергіллез - ітраконазол 2-5 мг/кг x 1 раз на добу внутрішньо

вторинна профілактика вірусних інфекцій

ацикловір 40 мг/кг на добу внутрішньо на 2 прийоми

опромінення препаратів крові (плазма, еритроцитарна маса, цільна кров) перед введенням в дозі 30 Гр для попередження виникнення хвороби трансплантат проти хазяїна з використанням рентгенівських установок, кобальтових гармат.

лікування інших захворювань згідно відповідних протоколів. При лікуванні інфекційних захворювань специфічна терапія має призначатися в максимальних дозах до повного зникнення клінічних проявів хвороби, тривалість курсів лікування в 2-3 рази довше.

1. D82.0. СИНДРОМ ВІСКОТТ-ОЛДРИЧА (за класифікацією ВООЗ: синдром Віскотт-Олдрича)

2. Діагностичні критерії:

А) Клінічні:

рецидивуючі бактеріальні (отити, синусити) і вірусні інфекції (група герпесвірусів) у пацієнтів чоловічої статі

екзема у переважної більшості пацієнтів

аутоімунні захворювання (васкуліти, гемолітична анемія, гломерулонефрит)

підвищена частота лімфом, лейкозів, пухлин мозку

підвищена кровоточивість.

Б) Лабораторні:

вроджена тромбоцитопенія (менше 70 000 тромбоцитів в мм³) та/або малий розмір тромбоцитів

порушена продукція антитіл на полісахаридні антигени (антигени *Haemophilus influenzae b*, *Streptococcus pneumoniae*)

підвищення рівня IgE і IgA, зниження рівня IgM та/або IgG у частини пацієнтів

нормальна відповідь на мітогени (фітогемаглютинін, конкавалін А, мітоген лаконосу)

зниження кількості і функції Т-клітин з віком

В) Підтверджуючі:

мутації гену білка WASP

відсутність білка WASP в лімфоцитах

наявність у родичів чоловічої статі по лінії матері тромбоцитопенії, тромбоцитів малого розміру

3. Лікування:

А) Основний метод: пересадка стовбурових клітин кісткового мозку.

Б) Замісна терапія препаратами імуноглобулінів постійно при частих рецидивуючих

бактеріальних інфекціях та зниженні рівня IgG менше 2-3 г/л (згідно протоколу лікування спадкової гіпогамаглобулінемії).

В) Підтримуюча антибактеріальна терапія при частих рецидивах бактеріальних інфекцій (згідно протоколу лікування спадкової гіпогамаглобулінемії).

Г) Профілактика пневмоцистної пневмонії при лімфопенії менше 1000 у мм³(згідно протоколу лікування комбінованих імунодефіцитів).

Д) Вторинна профілактика вірусних та грибкових інфекцій (згідно протоколу лікування комбінованих імунодефіцитів).

Е) Показана вакцинація згідно календарю, за виключенням живих вакцин, та додаткова вакцинація кон'югованими вакцинами проти пневмокококу, *Haemophilus influenzae b*, а також проти менінгококу. Показана щорічно додаткова вакцинація проти грипу.

Ж) Обмеження внутрішньом'язевих ін'єкцій.

1. D 82.1. СИНДРОМ ДІ ГЕОРГЕ (за класифікацією ВООЗ: аномалія Ді-Джорджі)

2. Діагностичні критерії:

А) Клінічні:

вроджена вада серця по конотрункальному типу (*truncus arteriosus*, тетрада Фалло, аномальна дуга аорти, аберрантна права підключична артерія);

судоми у пацієнтів з гіпокальціємією, яка вимагає проведення корекції рівня кальцію;

дизморфічні аномалії лица, піднебіння;

затримка психо-моторного розвитку;

персистуючі вірусні (група герпесвірусів) або грибкові (кандидоз) інфекції в перші роки життя, у більшості пацієнтів ліквідуються в подальшому;

аутоімунна патологія у старшому віці.

Б) Лабораторні:

лімфопенія в загальному аналізі крові (зниження абсолютної кількості лімфоцитів менше 3000 мм³);

зниження кількості CD3 Т-лімфоцитів менше 1500/мм³;

гіпокальціємія протягом 3 тижнів і більше, яка вимагає проведення корекції рівня кальцію.

В) Допоміжні:

делеція хромосоми 22q11.2

4. Лікування

А) Корекція гіпокальціємії препаратами кальцію та вітаміну Д (згідно протоколу лікування гіпаратиреозу).

Б) Вторинна профілактика вірусних та грибкових інфекцій (згідно протоколу лікування комбінованих імунодефіцитів)

В) Щеплення за календарем, за винятком живих вакцин.

1. D 82.3. ІМУНОДЕФІЦИТ ВНАСЛІДОК СПАДКОВОГО ДЕФЕКТУ, ЗУМОВЛЕНИЙ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРРА (за класифікацією ВООЗ: X-зчеплений лімфопроліферативний синдром)

2. Діагностичні критерії.

А) Клінічні - у пацієнта чоловічої статі:

фатальний перебіг Епштейн-Барр вірусної інфекції (фулмінантний гепатит, енцефаліт) у 50-60% хворих у ранньому віці;

розвиток важких ускладнень при гострій Епштейн-Барр вірусній інфекції: апластичної анемії, лімфогістіоцитарного синдрому, васкуліту, гіпогамаглобулінемії;

лімфома, лімфогранулематоз та/або імунодефіцит після перенесеної Епштейн-Барр вірусної інфекції у пацієнтів старшого віку.

Б) Лабораторні:

серологічно (анти-EBV VCA IgM, анти-EBV EA, анти-EBV EBNA) або методом ПЛР підтверджена активна чи перенесена Епштейн-Барр вірусна інфекція;

у частини пацієнтів зниження рівня сироваткового IgG та/або рівня IgA, IgM;

порушення функції клітин натуральних кілерів.

В) Підтверджуючі:

визначення мутації гену SH2D1A/SAP/DSHP.

3. Лікування:

А) Основний метод: трансплантація стовбурових клітин кісткового мозку.

Б) Протівірусна терапія (ацикловір) у пацієнтів з ускладненими формами гострої Епштейн-Барр вірусної інфекції (енцефаліт, гепатит).

В) У пацієнтів з вираженим інфекційним синдромом та зниженням рівня IgG менше 2-3 г/л - постійна замісна терапія препаратами імуноглобулінів (згідно протоколу лікування спадкової гіпогамаглобулінемії)

Г) Щеплення за календарем, за винятком живих вакцин, у пацієнтів з рівнем IgG більше 2 г/л.

1. D 82.4 СИНДРОМ ГІПЕРІМУНОГЛОБУЛІНЕМІЇ Е (за класифікацією ВООЗ: гіпер-IgE синдром)

2. Діагностичні критерії А) Клінічні критерії.

рецидивуючі бактеріальні та грибові інфекції (рецидивуючі інфекції дихальних шляхів, повторні пневмонії, рецидивуючі інфекції шкіри, рецидивуючі холодні абсцеси м'яких тканин);

екзема;

характерні риси обличчя (широке перенісся, широко посажені очі, груба шкіра обличчя);

аномалії прорізування зубів (затримка випадіння молочних зубів, прорізування постійних зубів поряд з молочними);

ураження кісткової системи (патологічні переломи, сколіоз, гіпермобільність суглобів).

Б) Лабораторні критерії:

високий рівень IgE: підвищення на 2 стандартних відхилення - 2 сигми (звичайно у 100 разів і більше перевищує нормальний рівень);

еозинофілія (більше 500 мм³);

зниження кількості CD8 Т-лімфоцитів у частини пацієнтів;

порушення продукції антитіл на вакцинальні антигени (білкові: дифтерійний та правцевий антигени, полісахаридні: антигени *Haemophilus influenzae b*, *Streptococcus pneumoniae*)

3. Лікування.

А) При вираженому інфекційному синдромі: постійна підтримуюча антибактеріальна терапія з використанням антибіотиків протистафілококової активності (бісептол, цефалоспорини I покоління, напівсинтетичні пенициліни, макроліди) з урахуванням чутливості збудника.

Б) Вторинна профілактика грибкових інфекцій (згідно протоколу лікування комбінованих імунодефіцитів).

В) Лікування інфекційних ускладнень антибіотиками (з обов'язковою протистафілококовою активністю) та протигрибковими препаратами в залежності від збудника в максимальних дозах та тривалими курсами в 2-3 рази довше ніж у імунокомпетентних пацієнтів.

Г) Лікування хірургічної патології - згідно відповідних протоколів лікування.

Д) Показана вакцинація згідно календарю, за виключенням живих вакцин, та додаткова вакцинація проти пневмококу, *Haemophilus influenzae b*, а також проти менінгококу. Показана щорічно додаткова вакцинація проти грипу.

1. D 83. ЗАГАЛЬНИЙ ВАРІАБЕЛЬНИЙ ІМУНОДЕФІЦИТ (за класифікацією ВООЗ: загальний варіабельний імунодефіцит)

2. Дігностичні критерії:

А) Клінічні:

початок рецидивуючих інфекцій частіше у дорослому віці, хоча можливий у дітей перших 2 років життя;

рецидивуючі бактеріальні інфекції бронхолегеневої системи: бронхіти, пневмонії (не менше 2 епізодів на рік);

рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів: рецидивуючий отит 2-3 рази на рік, рецидивуючий синусит 1-2 рази на рік, хронічний синусит тривалістю більше 1 місяця, резистентний до терапії;

інвазивні інфекції: сепсис, остеомієліт;

рецидивуючі і персистуючі вірусні (група герпесвірусів), грибкові (кандидоз) та паразитарні (лямбліоз) інфекції;

автоімунні захворювання у 50% хворих (автоімунна гемолітична анемія, автоімунна тромбоцитопенія, ревматоїдний артрит та інші колагенози, автоімунний гепатит);

ураження шлунково-кишкового тракту: неспецифічні запальні захворювання кишечника, синдром мальабсорбції, нодулярна лімфоїдна гіперплазія;

гранулематозні ураження легень, печінки, селезінки, шкіри;

підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень.

Б) Імунологічні:

виражене зниження - більше ніж на 2 стандартні відхилення (2 сигми) від вікової норми двох з трьох основних ізотипів сироваткових імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA), у більшості пацієнтів сумарна кількість IgG, IgM, IgA не перевищує 4 г/л.

нормальна сироваткова концентрація IgM у 50% хворих;

відсутність ізогемаглютининів та/ або недостатня відповідь на вакцинальні білкові

(дифтерійний та правцевий анатоксини) та полісахаридні (*Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae*) антигени;

нормальна або знижена кількість В-клітин;

аномалії кількості Т-лімфоцитів та їх функцій у частини пацієнтів: зниження кількості CD4 Т-лімфоцитів у 20% хворих, зниження проліферативної відповіді на один або більше мітогенів (фітогемаглютинін, конкавалін А, мітоген лаконосу) у 40% хворих.

3. Лікування

А) Основний метод: постійна регулярна замісна терапія препаратами внутрішньовенного імуноглобуліну позитивно (згідно протоколу лікування спадкової гіпогамаглобулінемії) при вираженому інфекційному синдромі у пацієнта з або без зниження рівня IgG (менше 2-3 г/л).

В) Додатковий метод: підтримуюча антибактеріальна терапія при наявності частих рецидивів хронічних вогнищ інфекції (синусит, бронхіт, бронхоектатична хвороба) незалежно від проведення замісної терапії препаратами імуноглобулінів (згідно протоколу лікування спадкової гіпогамаглобулінемії)

Г) Лікування інфекційних ускладнень проводиться антибіотиками, протигрибковими та противірусними препаратами згідно відповідних протоколів лікування (синуситу, пневмонії, менінгіту тощо) з урахуванням актуальних збудників та їх чутливості, переважно у максимальних дозах, тривалість курсів антибактеріальної терапії у 2-3 рази перевищує термін лікування імунокомпетентних пацієнтів.

Д) Лікування супутньої патології (аутоімунних захворювань, доброякісних та злоякісних новоутворень та ін.) згідно відповідних протоколів лікування.

Ж) Щеплення за календарем, за виключенням живих вакцин, у пацієнтів з рівнем IgG більше 2 г/л.

1. D84.0- Дефект функціонального антигену-1 лімфоцитів (за класифікацією ВООЗ: Дефект адгезії лейкоцитів (дефект ланцюгу CD18, LFA-1, Mac-1, р 150.95))

2. Діагностичні критерії:

А) Клінічні: - рецидивуючі інфекції шкіри, м'яких тканин (флегмони, абсцеси) бактеріальної та грибкової (переважно кандидозної) етіології; - затримка відпадиння пуповинного залишку, омфаліт; - погане заживлення ран; - відсутність формування гною в інфекційному локусі; - персистуючий періодонтит, стоматит.

Б) Лабораторні - персистуючий лейкоцитоз (звичайно 20 000 мм³), нейтрофіліоз у період відсутності інфекції, значне підвищення (40 000-100 000 мм³) на тлі інфекції; - зниження кількості або відсутність 2 нтегринів (CD18) на лейкоцитах (менше 5% від норми - тяжка форма; 5-10% від норми - середньої тяжкості).

В) Підтверджуючі: - мутації гену 2 інтегринів

3. Лікування.

А) Алогенна трансплантація стовбурових клітин при важкій формі захворювання. Б) Підтримуюча антибактеріальна терапія (препаратами антистафілококової активності) постійно згідно протоколу лікування спадкової гіпогамаглобулінемії. В) Вторинна профілактика грибкових інфекцій згідно протоколу вторинної профілактики грибкової інфекції при комбінованому імунодефіциті

Г) Показана вакцинація згідно календарю та додаткова вакцинація проти пневмокококу, *Haemophilus influenzae* b, менінгококу. Показана щорічно додаткова вакцинація проти грипу.

1. D 71. ХРОНІЧНИЙ ДИТЯЧИЙ ГРАНУЛЕМАТОЗ (за класифікацією ВООЗ: хронічна гранулематозна хвороба)

2. Діагностичні критерії:

А) Клінічні:

рецидивуючі бактеріальні лімфаденіти;

абсцеси (периректальні, печінки, легень) бактеріальної чи грибової (кандидозної, аспергільозної) етіології;

повторні пневмонії бактеріальної та грибової етіології;

остеомієліти;

обструктивні ураження шлунково-кишкового тракту (прояви пілоростенозу, кишкової непрохідності), сечо-видільної системи внаслідок формування гранулем;

гепатоспленомегалія, лімфаденопатія;

затримка фізичного розвитку;

маніфестація Х-зчепленої форми (60-70%) у ранньому дитячому віці.

Б) Імунологічні:

аномальний тест з НСТ (менше 5% у порівнянні з контролем) в активованих нейтрофілах (стимульований НСТ-тест);

порушення "кисневого вибуху" при хемілюмінесцентному дослідженні активованих нейтрофілів.

В) Підтверджуючі:

мутації в генах *gp91*, *gp 22*, *p47*, *p67* *phox*;

виявлення у родичів чоловічої статі по лінії матері аномального НСТ-тесту чи порушення "кисневого вибуху"

3. Лікування.

А) Постійна підтримуюча антибактеріальна терапія при рецидивуючих важких бактеріальних інфекціях (згідно протоколу лікування спадкової гіпогамаглобулінемії).

Б) Вторинна профілактика рецидивів аспергільозної інфекції (ітраконазол 2-5мг/кг на добу щодня постійно).

В) Терапія інфекційних ускладнень антибіотиками та протигрибковими препаратами згідно відповідних протоколів лікування з урахуванням чутливості збудників в максимальних дозах, тривалість лікування у 2-3 рази перевищує курс лікування імунокомпетентних пацієнтів.

Г) Показана вакцинація згідно календарю та додаткова вакцинація проти пневмокококу, *Haemophilus influenzae b*, менінгококу. Показана щорічно додаткова вакцинація проти грипу.

1. G 11.3 МОЗОЧКОВА АТАКСІЯ З ПОРУШЕННЯМ РЕПАРАЦІЇ ДНК (за класифікацією ВООЗ: атаксія-телеангіектазія)

2. Діагностичні критерії:

А) Клінічні:

прогресуюча мозочкова атаксія, у більшості пацієнтів з першого року життя;

очні чи лицьові телеангіектазії (частіше з 4-8 років)

рецидивуючі респіраторні інфекції (синусити, отити, бронхіти, пневмонії);

презентація захворювання у 10-15% пацієнтів у вигляді лімфоми, лейкозу;

у частини дітей може бути діагностована у старшому віці.

Б) Лабораторні:

зниження рівня IgA, IgE менше 2 стандартних відхилень (2 сигми) від вікової норми;

зниження рівня IgG2;

у частини пацієнтів лімфопенія менше 3000 мм³;

зниження відповіді Т-лімфоцитів на мітогени (фітогемаглютинін, конкавалін А, мітоген лаконосу);

підвищення альфа-фетопротеїну на 2 стандартні відхилення (2 сигми) і більше від вікової норми;

підвищена ломкість хромосом в культурі клітин після експозиції радіаційним опроміненням.

3. Лікування.

А) При наявності частих важких рецидивуючих бактеріальних інфекцій - підтримуюча антибактеріальна терапія постійно (згідно протоколу лікування спадкової гіпогамаглобулінемії).

Б) При частих рецидивах хронічних бактеріальних інфекцій та зниженні рівня IgG менше 2-3 г/л - замісна терапія препаратами імуноглобулінів постійно (згідно протоколу лікування спадкової гіпогамаглобулінемії).

В) Обмеження рентгенологічних методів діагностики.

Г) Щеплення за календарем, за винятком живих вакцин, у пацієнтів з рівнем IgG більше 2 г/л без замісної терапії. Показана додаткова вакцинація проти пневмококу, менінгококу, *Haemophilus influenzae b*, а також щорічна вакцинація проти грипу.

1. D 82.8. (Q 95.5) СИНДРОМ НІЙМЕГЕН (за класифікацією ВООЗ: Nijmegen breakage syndrom)

2.2. Діагностичні критерії:

А) Клінічні:

рецидивуючі інфекції дихальних шляхів (отити, синусити, бронхіти, пневмонії) з формуванням хронічних вогнищ інфекції;

рецидивуючі інфекції іншої локалізації;

мікроцефалія, лицьовий дизморфізм ("пташине" обличчя);

пігментні плями та/або вітіліго у 50% пацієнтів;

злякисні новоутворення, здебільшого лімфоїдної тканини.

Б) Лабораторні:

лімфопенія в загальному аналізі крові (абсолютна кількість лімфоцитів менше 3000 мм³);

зниження кількості CD3 Т-лімфоцитів (менше 1500 мм³);

підвищення кількості клітин натуральних кілерів у частини пацієнтів;

зниження в сироватці рівня IgA та/або IgG;

дефіцит одного або декількох субкласів IgG;

виявлення підвищеної ломкості хромосом в культурі клітин після експозиції радіаційним опроміненням.

В) Підтверджуючі:

мутація 657de15 гену NBS1.

3. Лікування.

А) При вираженому інфекційному синдромі та зниженні рівня IgG менше 2-3 г/л - постійна замісна терапія препаратами імуноглобулінів (згідно протоколу лікування спадкової гіпогамаглобулінемії).

Б) Підтримуюча антибактеріальна терапія дітям з рецидивуючими та хронічними бактеріальними інфекціями (згідно протоколу лікування спадкової гіпогамаглобулінемії).

В) Лікування інфекційних ускладнень проводиться антибіотиками, протигрибковими та противірусними препаратами з урахуванням збудників та їх чутливості в максимальних дозах та тривалими курсами в 2-3 рази довше ніж у імунокомпетентних пацієнтів.

Г) Обмеження рентгенологічних методів діагностики.

Д) Показана вакцинація згідно календарю, за виключенням живих вакцин, та додаткова вакцинація проти пневмококу, *Haemophilus influenzae b*, менінгококу. Показана щорічна додаткова вакцинація проти грипу.

ПРОТОКОЛИ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ ДИТЯЧА ІМУНОЛОГІЯ.

Авторський колектив:

д.м.н., проф. Л.І.Чернишова,

к.м.н., доц. А.П.Волоха,

к.м.н., ас. Самарін Д. В.,

ас. Лапій Ф. І.,

к.м.н. Костюченко Л. В.,

к.м.н. Пушкаренко Л. П.,

д.м.н. проф. Овчаренко Л. С.,

д.м.н. проф. Чернишов В. П.,

к.м.н. Возниця Я. В.,

Кімлик І. Ф.,

Кушнір О. Ф.