

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів»

Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 609 від 21.06.2016 р.

I. Паспортна частина

1.1. Діагноз: Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів

1.2. Код МКХ: D71 – Мієлопероксидазний дефіцит

1.3. Протокол призначений для лікарів загальної практики – сімейних лікарів, лікарів-терапевтів дільничних, лікарів-педіатрів дільничних, лікарів-пульмонологів, лікарів-імунологів клінічних, лікарів-алергологів, лікарів-ревматологів, лікарів-неврологів, лікарів-офтальмологів, лікарів-фтизіатрів, лікарів-дерматологів, лікарів-рентгенологів, лікарів-онкологів, лікарів, що провадять господарську діяльність з медичної практики як фізичні особи-підприємці, середнього медичного персоналу, інших медичних працівників, які беруть участь у наданні медичної допомоги пацієнтам з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів, керівників закладів охорони здоров'я різних форм власності та підприємств.

1.8. Коротка епідеміологічна інформація

Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів (ДМФ) – імунodefіцитна хвороба, обумовлена генетично детермінованою недостатністю гем-умісного мікробіцидного ферменту нейтрофілів, моноцитів та їх похідних, що каталізує процеси хлорзалежної оксидації патогенів. Наразі встановлено, що первинний ДМФ належить до найпоширеніших генетичних хвороб імунної системи людини. Частота цього імунodefіциту коливається від 1:2 000 до 1:4 000 осіб, однак у деяких регіонах досягає 1:500 мешканців.

Дотепер описано кілька генетичних мутацій, які можуть обумовлювати розвиток зазначеного фенотипу, а також виявлено низку причин вторинної імуносупресії, що призводять до набутого ДМФ в людей. Встановлено, що ДМФ може проявлятися у вигляді інфекційного, алергічного, автоімунного, імунозапального та неопластичного синдромів, а також деяких додаткових проявів, що створює клінічну гетерогенність імунodefіциту навіть у членів однієї родини. Своєчасне виявлення і лікування ДМФ є важливим завданням сучасної медицини, оскільки це може допомогти покращити якість і подовжити тривалість життя великій когорті імуноскомпрометованих пацієнтів та зменшити тягар на систему охорони здоров'я та суспільство, пов'язаний з цією поширеною імунodefіцитною хворобою.

II. Загальна частина

Особливості процесу надання медичної допомоги

1. Первинний медичний нагляд за пацієнтами з ДМФ

Первинна медична допомога пацієнтам з ДМФ надається в центрах первинної медичної допомоги лікарями загальної практики – сімейними лікарями (лікарями-терапевтами дільничними) в амбулаторних умовах у відповідності до діючих стандартів та протоколу.

Перелік послуг:

- підозра на ДМФ за клінічними симптомами і результатами автоматизованої гематографії, своєчасне скерування пацієнта у заклади охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають вторинну та третинну медичну допомогу;
- моніторинг виконання стандартів обстеження та режиму терапії, призначеної у ЗОЗ, що надають вторинну та третинну медичну допомогу;
- профілактика та моніторинг небажаних явищ під час антимікробного лікування;
- своєчасне скерування пацієнта у ЗОЗ, що надають вторинну та третинну медичну допомогу, при розвитку серйозних небажаних явищ і для визначення потреби в імунотерапії;
- здійснення диспансерного нагляду за пацієнтами з верифікованим діагнозом ДМФ і своєчасне скерування до ЗОЗ, що надають вторинну і третинну медичну допомогу, при появі клінічних симптомів хвороби і необхідності зміни тактики лікування.

2. Вторинна медична допомога пацієнтам з ДМФ

Вторинна (спеціалізована) медична допомога вперше надається за скеруванням лікаря в амбулаторних або стаціонарних умовах в плановому порядку працівниками ЗОЗ відповідного типу та спеціалізації.

Надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги забезпечується наявністю:

- у стаціонарних умовах – спеціалізованих ліжок у багатопрофільних лікарнях;
- в амбулаторних умовах – лікаря-інфекціоніста, лікаря-отоларинголога, лікаря-невролога, лікаря-пульмолога, лікаря-офтальмолога, лікаря-дерматолога, лікаря-ревматолога, лікаря-онколога та інших спеціалістів ЗОЗ залежно від локалізації.

Перелік послуг:

- виявлення і документування синдромів ураження різних органів і систем, які можуть бути проявами ДМФ;
- встановлення попереднього діагнозу ДМФ;
- організація та проведення клінічного, інструментального, лабораторного обстеження пацієнта у відповідності до протоколу;
- своєчасне скерування пацієнта у ЗОЗ, що надають третинну медичну допомогу, для підтвердження діагнозу і подальшого лікування.

3. Третинна медична допомога пацієнтам з ДМФ

Третинна (високоспеціалізована) медична допомога надається лікарями-імунологами клінічними в обласних клінічних лікарнях, медичних центрах клінічної імунології та за необхідності – алергології, ревматології, отоларингології, пульмонології, офтальмології, дерматології та інших центрах за направленнями лікаря вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги, за його відсутності – лікаря загальної практики–сімейного лікаря.

3.1. Первинна медична допомога

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1. Профілактика	Встановлено, що існують групи ризику, до яких належать сім'ї, у членів яких відзначались випадки тяжкого кандидозу з ураженням внутрішніх органів, опорно-рухового апарату, ЦНС та розвитком дисемінованої інфекції, а також випадки хронічного мієлоцитарного і промієлоцитарного лейкозів та множинні епізоди солідних пухлин	Необхідне раціональне планування сім'ї, що полягає у своєчасному спеціальному імунологічному обстеженні членів подружньої пари з груп ризику на предмет ДМФ і оцінці ризику народження хворої дитини
2. Діагностика спрямовується на своєчасне виявлення клінічних симптомів, які можуть бути проявом ДМФ, а також позитивних результатів автоматизованої гематографії	Встановлено, що найхарактернішими проявами є рецидивні бактеріальні інфекції, особливо синуїти, тяжкий кандидоз з ураженням внутрішніх органів і кісток, герпесвірусні нейроінфекції, часом у поєднанні з автоімунними алергічними і онкологічними ураженнями, а також тяжкою вегетативною дисфункцією, у тому числі синдромом Рейно, псоріазом, паркінсонізмом. Автоматизовані гематографи, що рутинно застосовують для проведення загального аналізу крові (ЗАК), за умови спеціального налаштування можуть ідентифікувати відсутність або різке зниження вмісту мієлопероксидази у зразку периферійної крові (скринінговий лабораторний тест)	1. Клінічні дії: <ul style="list-style-type: none"> • збір анамнезу хвороби (інфекційний, вакцинальний, генеалогічний; розділ 4.1.) • вказати кількість та характер перебігу інфекцій різного генезу (бактеріального, вірусного, грибкового, паразитарного) Загальний огляд: <ul style="list-style-type: none"> • оцінка фізичного розвитку (відставання у фізичному розвитку, втрата маси тіла) • фізикальне обстеження 2. Лабораторні дослідження: <ul style="list-style-type: none"> • ЗАК (з підрахунком абсолютної кількості лімфоцитів та нейтрофілів, а також мієлопероксидази у разі застосування автоматизованої гематографії) • С-реактивний протеїн (СРП) • Протеїнограма • Мікробіологічні дослідження (бактеріологічне дослідження мазків з ротоглотки і поверхні мигдаликів) 3. Інструментальні методи (за показаннями): <ul style="list-style-type: none"> • ЕКГ • рентгенографія придаткових пазух носа, легень, кісток • інші Підозра на ДМФ, скерування до ЗОЗ, що надають вторинну і третинну медичну допомогу, для встановлення діагнозу
3. Лікування полягає у моніторингу виконання призначень, сформованих на II і III етапах, а також купіруванні супутньої патології, наприклад, гострих респіраторних інфекцій (ГРІ)	Пацієнти з клінічно маніфестним ДМФ потребують проведення профілактичної антимікробної терапії, симптоматичного лікування, в тому числі дерматологічних і неврологічних проявів, а в деяких випадках – проходження імунотерапії	1. Моніторинг виконання режиму терапії, призначеної у ЗОЗ, що надають третинну медичну допомогу. 2. Заходи щодо своєчасного виявлення серйозних небажаних явищ під час лікування антимікробними препаратами та проходження імунотерапії 3. Своєчасне скерування пацієнта у ЗОЗ, що надають вторинну та третинну медичну допомогу, при розвитку серйозних небажаних явищ. 4. Надання невідкладної медичної допомоги
4. Диспансерне спостереження здійснюється для забезпечення вторинної профілактики загострень клінічних симптомів імунодефіциту з урахуванням рекомендацій, сформованих на II і III рівні	Диспансерне спостереження осіб з верифікованим ДМФ дає змогу своєчасно виявити декомпенсацію імунодефіциту за появою інфекційних, алергічних, автоімунних та онкологічних проявів хвороби	Своєчасне скерування до ЗОЗ, що надає третинну медичну допомогу, у разі погіршення стану пацієнта для перегляду лікувальної стратегії

Перелік послуг:

- верифікація діагнозу ДМФ;
- призначення і проведення терапії у відповідності до протоколу;
- контрольне обстеження пацієнта в строки, регламентовані протоколом, з метою оцінки динаміки перебігу захворювання і корекції режимів терапії;
- контрольне обстеження пацієнта після закінчення курсу терапії у строки, регламентовані протоколом.

У головному/регіональному центрах, визначених організаційними наказами по імунологічній службі, здійснюється надання допомоги найбільш складним у лікувально-діагностичному плані пацієнтам, стійким до стандартних методів лікування, та тим, які потребують високотехнологічних методів діагностики, які недоступні на обласному третинному рівні.

III. Основна частина

3.2. Вторинна (спеціалізована) медична допомога

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1. Консультування суміжними спеціалістами		<p>1. Консультування спеціалістами згідно з представленими синдромами ураження органів і систем організму:</p> <ul style="list-style-type: none"> • лікарем-отоларингологом (рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів, алергічні ураження) • лікарем-гастроентерологом (кандидоз кишечника, дизбіоз кишечника) • лікарем-пульмонологом (інфекційні, алергічні та автоімунні ураження легень) • лікарем-інфекціоністом (реактивовані герпесвірусні інфекції) • лікарем-неврологом (нейроінфекції, розсіяний склероз, вегетативна дисфункція, екстрапірамідні порушення) • лікарем-дерматологом (інфекції шкіри, алергічний дерматит, псоріаз) • лікарем-ревматологом (хронічна ревматична лихоманка, ревматоїдний артрит) • лікарем-ендокринологом (автоімунний тиреоїдит, герпесвірусні ураження дієнцфальної ділянки) • лікарем-гематологом (рефрактерні анемії, аномалії нейтрофілів, гемокоагуляційні порушення, мієлопроліферативні неоплазії) • лікарем-онкологом (солідні пухлини різної локалізації та передпухлинні стани)
2. Діагностика спрямовується на виявлення і оцінку синдромів ураження різних органів і систем інфекційного, алергічного, автоімунного, імунозапального або онкологічного генезу, які можуть бути проявами ДМФ	<p>Доведено, що у разі клінічно маніфестного перебігу ДМФ можуть розвиватися прояви інфекційного, алергічного, автоімунного, онкологічного синдромів та деяких додаткових проявів, у тому числі псоріазу та інших запальних дерматозів, неврологічних ускладнень, гемокоагуляційних порушень. Це створює гетерогенну клінічну картину із залученням різних органів і систем у кожному конкретному випадку, що обґрунтовує необхідність консультування вузькими спеціалістами для окреслення клінічного фенотипу хвороби в конкретного пацієнта і наступної детальної синдромологічної характеристики клінічного статусу</p>	<p>2. Обов'язкові методи діагностики:</p> <p>2.1. Клінічні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • збір анамнезу хвороби, вакцинального та сімейного анамнезу • загальний огляд, оцінка фізичного розвитку, фізикальне обстеження <p>2.2. Лабораторні дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЗАК з підрахунком абсолютної кількості лімфоцитів та нейтрофілів, цитологічний аналіз нейтрофілів, визначення вмісту мієлопероксидази на РНК ВІЛ • біохімічні показники: АлТ, АсТ, білірубін, креатинін, сечовина, ліпідограма та ін. – за показаннями • виявлення автоімунних маркерів відповідно до ураженого органу, в тому числі: АНА, антитіла до двоохспіральної ДНК, анти-ССР, кріоглобуліни, пряма і непряма реакція Кумбса • посіви з вогнищ інфекції шкіри, слизових оболонок та біологічних рідин з визначенням чутливості до антибіотиків та антимікотиків • імунологічні дослідження (імунограма) – за доступності <p>2.3. Інструментальні дослідження:</p> <ul style="list-style-type: none"> • верифікація ДНК/РНК збудників опортуністичних інфекцій у різних біологічних середовищах • КТ, МРТ (при вісцеральних, неврологічних та системних ураженнях) • фіброгастроудоденоскопія з біопсією слизової оболонки • бронхоскопія з біопсією слизової оболонки бронхів <p>2.4. Диференційна діагностика:</p> <ul style="list-style-type: none"> • набутий/вторинний ВІЛ-неасоційований імунодефіцит • ВІЛ-інфекція – СНІД • транзиторні імунодефіцитні стани, причиною яких є тяжкі соматичні та інфекційні хвороби • інші первинні імунодефіцити з фагоцитарною недостатністю
3. Лікування має бути спрямовано на усунення або пом'якшення проявів різних клінічних синдромів, що є наслідком ДМФ	<p>Оскільки дисфункція різних органів і систем, прямо або опосередковано зумовлена ДМФ, може впливати на загальний стан пацієнта, суттєво погіршуючи якість життя і навіть становлячи загрозу летального наслідку, необхідним є призначення симптоматичної і патогенетичної терапії спеціалістами різного профілю</p>	<p>3.1. Терапія інфекційних, алергічних та автоімунних, імунозапальних та онкологічних проявів ДМФ проводиться згідно з відповідними протоколами лікування з обов'язковим урахуванням особливостей лікування пацієнтів з ДМФ.</p> <p>3.2. Лікування супутньої патології, яка не є проявом ДМФ, проводиться згідно з відповідними медико-технічними документами з урахуванням особливостей терапії імунокомпрометованих пацієнтів</p>
4. Госпіталізація проводиться у тому разі, якщо у зв'язку з технічною складністю або тяжким станом пацієнта необхідні діагностичні процедури і лікувальні втручання не можуть бути виконані в амбулаторних умовах	<p>У деяких пацієнтів з ДМФ інфекційні, алергічні, автоімунні, імунозапальні та неопластичні ураження можуть набути такої тяжкості, що потребуватимуть госпіталізації пацієнта до профільних відділень стаціонарів. Деяким пацієнтам може бути показано виконання інвазивних діагностичних процедур або хірургічних втручань, наприклад з приводу кандидозних абсцесів печінки</p>	<p>4.1. Підставою для госпіталізації є тяжке ураження нервової системи, опорно-рухового апарату і внутрішніх органів, а також потреба у виконанні інвазивної діагностичної процедури або хірургічного втручання, наприклад для дренування уражених придаткових пазух носа.</p> <p>4.2. Проводиться достатня за тривалістю і дозуванням інфузійна протимікробна терапія з урахуванням чутливості виявлених мікробних збудників, а також інтенсивна терапія і необхідні хірургічні втручання з урахуванням особливостей надання медичної допомоги імунокомпрометованим пацієнтам</p>

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
5. Реабілітація проводиться для зменшення або усунення наслідків уражень різних органів і систем, зумовлених імунодефіцитом	Після тяжких уражень органів і систем можуть з'явитися показання для проведення реабілітаційних заходів у профільних медичних закладах, наприклад з приводу наслідків нейроінфекції	Здійснюються необхідні реабілітаційні заходи, у тому числі фізична реабілітація, згідно з протоколами реабілітації з урахуванням особливостей надання медичної допомоги імунокомпрометованим пацієнтам
6. Диспансерне спостереження для забезпечення вторинної профілактики загострень клінічних симптомів імунодефіциту з формулюванням рекомендацій для пацієнта і його сімейного лікаря	Оскільки більшість уражень, зумовлених ДМФ, є хронічними, у тому числі алергія, автоімунні синдроми, екстрапірамідні порушення, псоріаз, злякисні новоутворення, ці пацієнти потребують проведення належного диспансерного нагляду для вчасного виявлення загострення проявів того чи іншого синдрому	Диспансерне спостереження осіб з ДМФ у фазі компенсації здійснюється сімейним лікарем з обов'язковим консультативним залученням вузьких спеціалістів відповідно до профілю ураження органів і систем організму

Примітки: РНК – рибонуклеїнова кислота; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; АлТ – аланін амінотрансфераза; АсТ – аспартатамінотрансфераза; АНА – антинуклеарні антитіла; анти-ССР – антитіла до циклічного цитрулінового пептиду; КТ – комп'ютерна томографія; МРТ – магнітно-резонансна томографія; СНІД – синдром набутого імунодефіциту людини.

3.3. Третинна (високоспеціалізована) медична допомога

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
2. Діагностика спрямована на верифікацію клінічного діагнозу ДМФ та визначення форми і тяжкості цієї імунодефіцитної хвороби	<p>Доведено, що ДМФ може бути первинним (генетичним) або вторинним (фенотиповим). Крім того, розрізняють якісні, кількісні і змішані форми імунодефіциту, а також парціальний і тотальний ДМФ за глибиною дефіциту вказаного мікробіцидного ензиму, що має бути уточнено на даному етапі. Оскільки імунодефіцит характеризується широкою клінічною гетерогенністю та варіабельністю перебігу, пацієнти з однаковим дефіцитом ензиму можуть суттєво відрізнятися за клінічною тяжкістю поточного стану і потребою у призначенні імунотерапії.</p> <p>Для підтвердження генетичної природи хвороби необхідне консультування медичним генетиком і проведення молекулярно-генетичних тестів. У такому разі виникне необхідність обстеження найближчих родичів пацієнта</p>	<p>2.1. Здійснюється визначення клініко-імунологічного фенотипу ДМФ, що включає:</p> <ul style="list-style-type: none"> проведення кількісних (проточна цитофлуориметрія, ІФА, імуноблотинг, спектроскопія) та якісних тестів (біохімічні, цитохімічні та імуноцитохімічні дослідження) для верифікації діагнозу ДМФ проведення поглиблених імунологічних тестів (імунограми) для диференційної діагностики з іншими імунодефіцитними хворобами визначення форми (первинний або вторинний, якісний, кількісний або змішаний, тотальний або парціальний) та тяжкості ДМФ проведення додаткових обстежень (за показаннями) з метою виявлення та контролю перебігу супутньої патології, опортуністичних інфекцій здійснення додаткового консультування лікарями-спеціалістами, профіль яких визначається характером виявлених патологічних змін <p>2.2. Верифікація діагнозу ДМФ охоплює:</p> <ul style="list-style-type: none"> якісне визначення мієлопероксидази у фагоцитах за допомогою цитохімічних або імуноцитохімічних методів (парціальний дефіцит – активність <12 у. о., тотальний – 6 у. о. при N=18–23 у. о.) кількісне вимірювання вмісту мієлопероксидази у фагоцитах за допомогою проточної цитофлуориметрії (зниження кількості мієлопероксидази нейтрофілів і моноцитів <60% – парціальний дефіцит, <20% – тотальний дефіцит), а також ІФА, імуноблотингу або спектроскопії (зниження кількості мієлопероксидази нейтрофілів і моноцитів, <50% – парціальний дефіцит, <10% – тотальний дефіцит) <p>2.3. Додаткові консультації спеціалістів:</p> <ul style="list-style-type: none"> генетика (у разі верифікації діагнозу первинного імунодефіциту) алерголога (проведення алергологічних проб, визначення потреби у специфічній імунотерапії алергенами тощо) <p>2.4. Перелік додаткових обстежень:</p> <ol style="list-style-type: none"> лабораторні тести: <ul style="list-style-type: none"> генетичне обстеження (ДНК-гібридизація, ПЛР, ДНК-секвенування) для ідентифікації причинних мутацій і поліморфізмів структурного гена проведення алергопроб та визначення сироваткової концентрації специфічних IgE у разі алергічного синдрому верифікація ДНК/РНК збудників опортуністичних інфекцій у різних біологічних середовищах інструментальні методи дослідження: <ul style="list-style-type: none"> стерильна пункція кісткового мозку при підозрі на лейкомію, мієлофіброз, мієлодиспластичний синдром біопсія лімфатичного вузла при підозрі на лімфому біопсія слизової оболонки кишки при лімфопроліферативному ураженні кишечника з синдромом порушеного всмоктування біопсія легень при інтерстиційному лімфопроліферативному ураженні легень радіосцинтиграфія (при неопластичному синдромі) функціональні методи нейровізуалізації, у тому числі МР-спектроскопія, при неврологічних ураженнях

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
3. Лікування спрямовано на усунення клінічних проявів імунodefіциту (при тотальній і парціальній формі хвороби) і підвищення або нормалізацію кількості і активності мієлопероксидази нейтрофілів (при парціальній формі хвороби)	Показання до призначення специфічної імунотерапії ДМФ і режими лікування визначаються протоколом з урахуванням стадії захворювання, ступеня вираженості респіраторних симптомів і порушень вентиляційної функції легень	<ul style="list-style-type: none"> • Призначення та проведення базової терапії в режимах, регламентованих протоколом. • Контрольне обстеження пацієнта з метою оцінки динаміки перебігу захворювання та корекції режимів терапії: протягом 1-го року вперше виявлені пацієнти обстежуються кожні 3 міс, протягом 2-го року – кожні 6 міс. Комплекс обстеження включає проведення КТ додаткових пазух носа і органів грудної клітки, дослідження ФЗД, клінічний аналіз крові, УЗД органів черевної порожнини. • Лікування з приводу небажаних явищ антимікробної терапії
4. Госпіталізація у тому разі, якщо у зв'язку з технічною складністю або тяжким станом пацієнта необхідні діагностичні процедури і лікувальні втручання не можуть бути виконані в амбулаторних умовах	Госпіталізації підлягають: а) пацієнти, в яких верифікація діагнозу можлива тільки в госпітальних умовах (необхідність проведення інвазивних методів дослідження і лікування); б) пацієнти з серйозними небажаними явищами для проведення антимікробного лікування; в) пацієнти з тяжкими ураженнями нервової системи і внутрішніх органів	<ul style="list-style-type: none"> • Проведення досліджень з метою верифікації діагнозу. • Призначення імунотерапії і моніторинг переносимості імунотерапії. • Лікування у зв'язку з серйозними небажаними явищами антимікробної терапії
5. Реабілітація для зменшення або усунення наслідків уражень різних органів і систем, зумовлених імунodefіцитом	Реабілітація передбачає комплекс заходів, спрямованих на відновлення вмісту і функції мієлопероксидази фагоцитів у разі вторинного імунodefіциту і відновлення додаткових порушень імунного статусу при первинній формі хвороби	Показані методи медикаментозної і фізичної реабілітації згідно з ураженими органами і системами в період компенсації імунodefіциту з урахуванням особливості надання медичної допомоги імуноскомпрометованим пацієнтам
6. Диспансерне спостереження для забезпечення вторинної профілактики загострень клінічних симптомів імунodefіциту з формулюванням рекомендацій для пацієнта і його сімейного лікаря	Необхідність диспансерного нагляду осіб з дефіцитом мієлопероксидази в період клінічної компенсації хвороби обумовлена можливістю спонтанного або індукованого рецидиву хвороби із загостренням проявів вже існуючих або появою нових симптомів інфекційного, алергічного, аутоімунного, імунозапального або неопластичного генезу	<p>6.1. Диспансерне обстеження осіб з компенсованим ДМФ проводиться з періодичністю 1 раз на 6 міс протягом 1-го року після закінчення лікування і 1 раз на 1 рік протягом наступних років. До спеціалістів третинної медичної допомоги пацієнта направляє сімейний лікар або лікарі-спеціалісти ЗОЗ, що надає вторинну медичну допомогу.</p> <p>6.2. Під час візиту проводиться клінічне обстеження, ЗАК, вивчення вмісту мієлопероксидази та інші імунологічні дослідження, КТ додаткових пазух носа і органів грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини</p>

Примітки: ІФА – імуноферментний аналіз; ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція; КТ – комп'ютерна томографія; ФЗД – функція зовнішнього дихання; УЗД – ультразвукове дослідження.

IV. Опис етапів медичної допомоги

4.1. Етап формування підозри на ДМФ

Клінічний дебют первинного ДМФ можливий у будь-якому віці, що відрізняє цю імунну дисфункцію від класичних імунodefіцитів, для яких характерний початок симптомів з раннього дитячого віку. Описаний безсимптомний перебіг хвороби протягом всього життя у деяких пацієнтів. Епідеміологічні дослідження показують, що такі асимптомні/малосимптомні варіанти імунodefіциту зустрічаються у 50% випадків хвороби. Однак щонайменше у половини пацієнтів розвиваються прояви рецидивного інфекційного синдрому, що погіршують якість життя. У 5–10% випадків відзначається тяжкий клінічний фенотип із симптомами, що загрожують життю, завдяки чому створюється подібність до хронічної гранулематозної хвороби. Можна виділити інфекційні та неінфекційні прояви ДМФ.

Інфекційний синдром. Найтипівішими клінічними проявами є рецидивні бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів і додаткових пазух носа, спричинені умовно-патогенною слабовірулентною мікрофлорою, хоча описані й тяжкі, інвазивні бактеріальні інфекції. Особливо знижена резистентність до стрептококів. Полісинут і пансинут є своєрідними візитівками цього імунodefіциту. Відомі випадки ринофарингіту,

тонзиліту, зовнішнього і середнього отиту, кон'юнктивіту, бронхіту, дерматиту, ураження промежини, уретрити, флегмони, менінгіту, мікробемії та сепсису бактеріального походження.

Тяжкий інвазивний кандидоз – ще одна особливість клінічної картини імунodefіциту. Описані випадки кандидозного дисемінованого пустулярного дерматиту, стоматиту, вульвовагініту, езофагіту і пневмонії, остеомієліту трубчастих кісток, ребер і черепа, абсцесів внутрішніх органів, особливо печінки і м'язів, а також артриту, менінгіту, системної (дисемінованої) інфекції та сепсису.

Відомі також випадки пліснявих мікозів, туберкульозу та паракокцидіомікозу. Неодноразово описано розвиток герпесвірусних нейроінфекцій, особливо спричинених β- і γ-герпесвірусами.

Неінфекційний синдром. У деяких пацієнтів неінфекційні прояви ДМФ переважають над інфекційними ураженнями за тяжкістю або є єдиними симптомами існуючого імунodefіциту. Відомі випадки доброякісного лімфопроліферативного ураження легень і кишечника у пацієнтів з ДМФ. До інших клінічних проявів слід віднести пустулярний псоріаз, нейтрофільний фолікулярний дерматит, рецидивний афтозний стоматит і легеневий гемосидероз. Розвиток

тяжкої вегето-судинної дистонії, у тому числі синдрому Рейно, обумовлений залученням мієлопероксидази в обмін оксиду азоту, який є важливим регулятором тону судин. Також відзначена схильність до тромбозів, асоційована з гіперфібриногенемією, оскільки мієлопероксидаза відіграє роль у контролі системи гемостазу. Можливий розвиток паркінсонізму в молодому віці, подібно до синдрому Чедіака–Хігасі, а також розладів аутистичного спектру в дітей. Серед автоімунних проявів імунодефіциту є повідомлення про ревматичну лихоманку, розсіяний склероз, автоімунний тиреоїдит і ревматоїдний артрит. Алергічні ускладнення представлені atopічним дерматитом, бронхіальною астмою, медикаментозною алергією, гіперсенситивним облітеруючим бронхіолітом і альвеолітом, системним мастоцитозом. У пацієнтів з ДМФ підвищений ризик розвитку солідних пухлин та хронічного мієлолейкозу.

Таким чином, анамнез хвороби включає:

- дебют імунодефіциту у вигляді рецидивних інфекцій у дитячому, підлітковому, дорослому віці, особливо стрептококових інфекцій верхніх дихальних шляхів і шкіри, тяжкого інвазивного кандидозу, герпесвірусних нейроінфекцій;
- наявність автоімунної патології у пацієнта та близьких родичів (ревматична лихоманка, автоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз);
- алергічні прояви в пацієнта або родичів (медикаментозна алергія, алергічний дерматит, бронхіальна астма);
- онкологічні прояви в пацієнта та його родичів (мієлоцитарний, промієлоцитарний лейкоз, рак легень, яєчників, сім'яників).

В ЗАК відзначається нейтрофіліоз, еозинофілія, ознаки аномалії Пельгера, гіперсегментації ядер нейтрофілів.

4.2. Етап встановлення попереднього діагнозу

Попередній діагноз має встановлюватись на підставі аналізу анамнестичних і фізикальних даних пацієнта. Патогномонічних ознак ДМФ не існує. Специфічним є патерн, що охоплює поєднання інфекційних, алергічних, автоімунних, неопластичних, дерматологічних і неврологічних ускладнень у одного пацієнта, що розвиваються у різній послідовності і формують різні комбінації. Автоматизована гематографія, що рутинно застосовується для визначення показників ЗАК, за умови відповідного налаштування гематографа може продемонструвати аномально низький вміст мієлопероксидази в нейтрофілах і макрофагах, що поряд з клінічними даними може бути підставою для формування попереднього діагнозу.

4.3. Етап верифікації діагнозу

На цьому етапі визначають вміст і функцію мієлопероксидази фагоцитів. Біохімічні тести показують відсутність продукції гіпохлорит-аніону під час активації фагоцитів у пацієнтів з імунодефіцитом. Кількісну оцінку мієлопероксидази дають змогу здійснити метод гуайаколової пероксидації, аланін-декарбоксілюючий тест і спектроскопічний аналіз. Зниження вмісту мієлопероксидази у фагоцитах зазвичай поєднується з посиленою продукцією супероксиду, що є додатковим лабораторним маркером хвороби. Компенсаторне підвищення експресії еозинофільної пероксидази може

обумовлювати псевдонегативні результати діагностики за допомогою гуайаколового методу і автоматизованої гематографії, що часом обумовлює потребу у проведенні альтернативних тестів.

Метод гуайаколової пероксидації з додаванням 3-аміно-1,2,4-триазолу, що селективно пригнічує еозинофільну пероксидазу, нерідко дає змогу провести коректну діагностику парціального імунодефіциту навіть у разі підвищеного вмісту еозинофільного ферменту, хоча інформативнішим є аланін-декарбоксілюючий тест, оскільки еозинофільна пероксидаза, на відміну від мієлопероксидази, не здатна декарбоксілювати L-аланін за присутності Triton X-100. Спектроскопічний аналіз з додаванням ортодіанізиду як субстрату не лише дає змогу визначити вміст мієлопероксидази, а й допомагає відрізнити цей ензим від еозинофільної пероксидази за спектральними характеристиками. ІФА допомагає досить точно визначити масову концентрацію мієлопероксидази у фагоцитах.

У разі проведення люмінол-посиленої хемолюмінісценції отримують аномально послаблену реакцію, тоді як люцигенін-посилена хемолюмінісценція виявляється суттєво посиленою, що є важливим у диференційній діагностиці з хронічною гранулематозною хворобою.

Цитохімічна ідентифікація імунодефіциту можлива за методом Graham–Knoll та Karlow. Однак імуноцитохімічний метод чутливіший навіть за бензидиновий і 4-хлор-1-нафтоловий цитохімічні методи діагностики хвороби. Електронна мікроскопія нейтрофілів крові демонструє відсутність мієлопероксидази в азурофільних гранулах при тотальному дефіциті, хоча сучасні біохімічні тести все-таки показують залишкову кількість ферменту в таких випадках. Проточна цитофлуориметрія із застосуванням мічених моноклональних антитіл до мієлопероксидази може бути зручним методом ідентифікації кількісних форм імунодефіциту, однак завжди має поєднуватись з методами оцінки активності ферменту для коректного виявлення якісних форм імунодефіциту.

Для уникнення помилок слід проводити паралельне виконання відповідних цитохімічних, біохімічних, спектроскопічних, цитофлуориметричних, імунохімічних і генетичних досліджень.

Методи діагностики ДМФ у людей:

- автоматизована гематографія (скринінговий тест);
- проточна цитофлуориметрія;
- біохімічні дослідження, у тому числі гуайаколова пероксидація і аланін-декарбоксілюючий тест;
- спектроскопічний аналіз;
- ІФА;
- імуноблотинг;
- цитохімічні методи, у тому числі бензидиновий і 4-хлор-1-нафтоловий;
- імуноцитохімічні методи;
- метод люмінол-посиленої хемолюмінісценції;
- електронна мікроскопія.

Кандидацидну активність оцінюють після культивування протягом 3–7 діб за температури 33 °C у 2% декстрозному агарі Sabourand's, збагаченому збалансованим сольовим розчином Хенкса. Порушення бактерицидності при дефіциті мієлопероксидази зазвичай виражене менше, ніж кандидацидності. Якщо для руйнування

Staphylococcus aureus і *Serratia marcescens* знадобляться 3–4 год замість 45 хв, то ефективна деструкція *Candida albicans* не розпочинається навіть через 3 год спостереження (табл. 1).

Критерії діагностики

Згідно із запропонованими робочими критеріями ДМФ для тотальної форми притаманне зменшення ензиматичної активності нейтрофілів нижче 10% від норми, негативні дані оксидативно-редукційної диференційної спектроскопії та відсутність субодиноць мієлопероксидази за даними аналізу western blot. У разі парціальної форми імунodefіциту мало місце зниження пероксидазної активності у межах 10–50% від норми, а також вміст ферменту за даними спектроскопії і western blot на рівні 10–50% від такого у здорових клітин. Однак описані генетично підтверджені часткові форми ДМФ і при вищій експресії ензиму. Крім того, одночасне проведення біохімічних, спектроскопічних тестів і western blot недоступне у багатьох імунологічних лабораторіях, що унеможливує рутинну діагностику цього поширеного імунodefіциту. Також запропоновані критерії не враховують дані проточної цитофлуориметрії, що застосовується наразі в імунодіагностиці найчастіше. Слід враховувати, що в разі застосування і проточної цитофлуориметрії з міченими моноклональними антитілами до мієлопероксидази можуть бути отримані вищі результати кількісного вимірювання мієлопероксидази, ніж при аналізі western blot або спектроскопії, у зв'язку з чим парціальним дефіцитом слід вважати

зниження вмісту мієлопероксидази нижче 60%, а тотальним – нижче 20%.

Хвороби, з якими слід проводити диференційну діагностику при первинному ДМФ у людей:

- хронічна гранулематозна хвороба;
- дефіцит специфічних гранул;
- глікогеноз I-го типу;
- синдром Джоба;
- хвороба Костмана;
- синдром Чедіака–Хігасі;
- дефіцит молекул адгезії;
- синдром Швахмана;
- синдром Papillon–Lefèvre;
- нейрональний ліпофусциноз;
- дефіцит еозинофільної пероксидази;
- нейтрофільний імунodefіцит, обумовлений мутацією Rac2;
- нейтрофільний імунodefіцит, обумовлений мутацією VPS45;
- вторинний дефіцит мієлопероксидази (табл. 2).

4.4. Лікування

Першою лінією терапії ДМФ є антимікробні хіміопрепарати, які призначають з урахуванням чутливості виявлених мікроорганізмів, що спричинюють ураження органів і систем. Лікування проводять за загальними правилами з урахуванням можливої резистентності мікроорганізмів до антимікробних ліків у імуноскомпрометованих осіб та частих випадків медикаментозної алергії та інших побічних ефектів, що обумовлено участю мієлопероксидази у біотрансформації ліків у організмі людини.

Слід враховувати, що таким пацієнтам не слід призначати аскорбінову кислоту. Застосування глюкокортикостероїдів і цитостатиків з приводу аутоімунних, алергічних і неопластичних ускладнень імунodefіциту слід проводити з особливою обережністю для уникнення тяжких інфекційних ускладнень. Розчини глюкози у концентрації 450–500 мг/дл призводять до суттєвого пригнічення лізису *C. albicans* нейтрофілами при дефіциті мієлопероксидази, тому слід уникати введення розчинів глюкози таким пацієнтам. Принципово важливий належний контроль глікемії у разі коморбідного цукрового діабету 2-го типу.

Другою лінією лікування є імунотерапія за допомогою препаратів рекомбінантного інтерферону- γ (ІФН- γ) людини, попри невелику доказову базу. ІФН- γ призначається клінічними імунологами на підставі аналізу

Таблиця 1. Кандидацидна активність лейкоцитів пацієнта з ДМФ і нормальних лейкоцитів

Мікроорганізм	Відсоток перетравлених клітин за 1 год	
	Дефіцит мієлопероксидази	Нормальні лейкоцити
<i>C. albicans</i>	0,1 ± 0,2 (11)	30,5 ± 7,3 (60)
<i>C. albicans</i> з вогнища ураження	0	43,9
<i>C. stellatoidea</i>	0	25,5
<i>C. tropicalis</i>	0	25,8
<i>C. krusei</i>	2,0	48,3

Таблиця 2. Диференційна діагностика первинних і вторинних форм ДМФ у людей

Клінічні і біологічні ознаки	Первинний імунodefіцит	Вторинний імунodefіцит
Спадковість	Є	Немає
Активність мієлопероксидази клітин крові	Відсутня (знижена у пацієнтів з парціальною формою)	Варіює від клітини до клітини (низька, середня, висока)
Активність мієлопероксидази в клітинах кісткового мозку	Відсутня (знижена у пацієнтів з парціальною формою)	Варіює від клітини до клітини (низька, середня, висока)
Варіація активності мієлопероксидази	Відсутня (описана в кількох випадках при появі нових мутацій)	Є у всіх випадках (дефіцит усувається після вилікування від причинної хвороби)
Коморбідна хвороба	Іноді	Завжди
Тип мутації гена	Мутація статевих клітин	Соматична мутація (?)
Активність пероксидази еозинофілів	Є	Є або знижена

клініко-лабораторних даних пацієнта і ознак резистентності до рекомендованого антимікробного лікування. Препарати застосовують у дозі 1 млн МО пацієнту з масою тіла 60–70 кг через день на ніч курсом 3–6 міс після під контролем імунологічних досліджень з метою компенсації імунодефіциту.

4.5. Профілактика

Первинна профілактика спадкових форм ДМФ можлива за рахунок раціонального планування сім'ї. Вторинна профілактика загострень досягається шляхом модифікації способу життя і компенсації коморбідної патології, яка може мати негативний вплив на перебіг хвороби, однак деяким пацієнтам необхідна превентивна імунотерапія для запобігання

загостренню. Пацієнти з первинним імунодефіцитом повинні не допускати на виробництва з дією чинників, що відомі як причини вторинного ДМФ. Робітникам, які працюють зі свинцем, фосфорорганічними і карбаматними інсектицидами необхідне періодичне обстеження на предмет набутого імунодефіциту. Аналогічні тести слід проводити пацієнтам з лейкеміями, лімфомами, мієлофіброзом і мієлодиспластичними синдромами, оскільки вторинний ДМФ, що часто формується в таких випадках, є причиною тяжких інфекційних ускладнень у пацієнтів з цими хворобами.

VIII. Додатки до уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги

Додаток 1
до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів»

Класифікація дефіциту мієлопероксидази фагоцитів

1. За походженням (первинний, або генетичний, та вторинний, або фенотиповий, набутий).
2. За формою (якісний, кількісний, змішаний).
3. За глибиною (тотальний та парціальний дефіцит).
4. За клінічною маніфестацією (асимптомний, або компенсований, та симптомний, або декомпенсований).
5. За ускладненнями (неускладнений, ускладнений).

Додаток 2
до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів»

Інформація для пацієнта

Дефіцит мієлопероксидази фагоцитів – це одна з найпоширеніших хвороб імуноної системи людини. Ця хвороба обумовлена порушенням діяльності фагоцитів – спеціальних клітин, які захоплюють і руйнують мікроорганізми, що можуть спричинювати ураження організму людини, а також здійснюють важливі регуляторні впливи на діяльність імуноної системи в цілому. Мієлопероксидаза – це важливий фермент, який дозволяє фагоциту ефективно руйнувати захоплені мікробні тіла. При її нестачі фагоцити недостатньо якісно переварюють поглинені об'єкти, що сприяє формуванню частих, тривалих, повторних інфекційних епізодів. Якщо ви часто хворієте на бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, гайморит, отит), особливо у разі поєднання з частими і/або тяжкими випадками кандидозу, слід мати на увазі, що такі клінічні симптоми можуть бути пов'язаними з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів.

Для того щоб підтвердити або, навпаки, спростувати діагноз цього імунодефіциту, слід звернутися до сімейного лікаря, який за наявності достатніх підстав може розпочати відповідний діагностичний процес. Останній може включати додаткове консультування спеціалістів районних і обласних лікарень, а також клінічного імунолога. Остаточний діагноз дефіциту мієлопероксидази встановлюється тільки клінічними імунологами після відповідного імунологічного і, можливо, генетичного тестування. Слід враховувати, що клінічні прояви дефіциту мієлопероксидази можуть бути різноплановими і включати симптоми алергії, деяких аутоімунних хвороб, псоріазу, неврологічних синдромів, таких як вегетативна дисфункція, паркінсонізм. Тому пацієнту з дефіцитом мієлопероксидази може знадобитись консультування суміжних спеціалістів – неврологів, дерматологів, ревматологів, алергологів, інфекціоністів. Досягти успіху можна лише при тісній співпраці медичних спеціалістів різного профілю з клінічним імунологом і відповідальному ставленні пацієнта до стану свого здоров'я.

Розробники протоколу

1. Острополец Н.А., начальник відділу організації високоспеціалізованої медичної допомоги управління медичної допомоги дорослим Медичного департаменту МОЗ України, голова.
2. Чопяк В.В., завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д-р мед. наук, професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Алергологія. Імунологія. Клінічна імунологія. Лабораторна імунологія», заступник голови з клінічних питань.
3. Чернишова Л.І., завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д-р мед. наук, професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча імунологія», заступник голови з клінічних питань.
4. Ліщишина О.М., директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови з методологічного супроводу.
5. Гавриленко Т.І., завідувач відділу імунології Національного наукового центру Державної установи «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з лабораторної діагностики, д-р біол. наук, професор.

6. Горова Е.В., заступник начальника управління – начальник відділу контролю якості медичної допомоги Управління ліцензування та якості медичної допомоги МОЗ України.
7. Драннік Г.М., професор кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, почесний президент Українського товариства спеціалістів з імунології, алергології, імунореабілітації, д-р мед. наук, професор.
8. Кайдашев І.П., завідувач кафедри внутрішніх хвороб з оглядом за хворими стоматологічного факультету, завідувач ЦНІЛ Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», президент Українського товариства спеціалістів з імунології, алергології, імунореабілітації, д-р мед. наук, професор.
9. Клименко С.В., завідувач відділення медичної генетики Державної установи «Національний центр радіаційної медицини НАМН України», д-р мед. наук, професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія».
10. Костюченко Л.В., керівник регіонального імунологічного центру Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру, д-р мед. наук, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Львівської ОДА з дитячої імунології.
11. Курченко А.І., завідувач кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного

медичного університету імені О.О. Богомольця, д-р мед. наук, професор.

12. Ліщук-Якимович Х.О., доцент кафедри клінічної імунології та алергології, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Львівської ОДА з імунології.

13. Малишок О.В., лікар-імунолог Івано-Франківської обласної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я Івано-Франківської ОДА зі спеціальності «Імунологія».

14. Мальцев Д.В., завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології Інституту експериментальної і клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, канд. мед. наук.

15. Матюха Л.Ф., завідувач кафедри сімейної медицини і амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д-р мед. наук, професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина».

16. Федосюк Р.М., завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії Київської міської клінічної лікарні № 3, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Анестезіологія».

17. Фещенко Ю.І., директор Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», академік НАМН України, д-р мед. наук, професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Фтизіатрія, пульмонологія».

18. Яценко Ю.Б., завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д-р мед. наук, професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія».

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

1. Горох Є.Л., начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», канд. техн. наук.

2. Мігель О.В., завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

3. Мельник Є.О., начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

4. Шилкіна О.О., начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Рецензенти:

1. Гольцев А.М., директор Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, академік НАН України, д-р мед. наук, професор.

2. Наконечна А.А., консультант-алерголог/клінічний імунолог Королівського Госпіталю Університету Ліверпуля, Ліверпуль, Великобританія, канд. мед. наук.

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я (<http://www.moz.gov.ua>) та Реєстру медико-технологічних документів (<http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>)

