

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

### Наименование на заболяването

Функционални нарушения на полиморфно-ядрените неутрофили - Хронична ( в детска възраст) грануломатозна болест

*Моля, посочете пълно наименование на заболяването на български език съгласно номенклатурата на МКБ-10. Моля, посочете синоними и алтернативни наименования на заболяването, ако такива съществуват.*

### Определение на заболяването

Хроничната грануломатозна болест е първичен имунен дефицит засягащ фагоцитната функция. Спада към групата на редките заболявания с честота 1:250 000 раждания. Унаследява се автозомно – рецесивно или доминантно, или Х свързано. Описани са четири различни генетични дефекта, водещи до различни биохимични нарушения с различен модел на унаследяване и с подобен функционален дефект в оксидативния взрив. Генетичните дефекти повлияват един от четирите съставни белтъка на NADPH оксидазата (gp91, p22, p47 и p67phox), което пречи на образуването на активни кислородни деривати. Гранулоцитите запазват способността си да фагоцитират бактерии, но бактерицидността им е нарушена поради дефект в образуването на супероксидни радикали.

Този синдром се проявява в детството чрез дифузни абсцеси, образуване на грануломи, спленомегалия и рецидивиращи кожни инфекции. Инфекциозните причинители са каталаза положителни микроорганизми (стафилококи, E.coli, Noocardia, Aspergillus, Pseudomonas, Seracia и Candida albicans). Първите инфекции са обикновено стафилококови инфекции на лимфните възли, които без лечение супорират или метастазират и предизвикват чернодробни и костни абсцеси. Микроабсцесите в стената на тънките черва предизвикват диария и малабсорбционен синдром. При пацеинтите се

наблюдава по-често развитие на антоимунни прояви. Заболяването изисква агресивна антиинфламаторна терапия. Това се постига чрез прилагането на кортикостероиди (КС) и анти - TNF медикаменти. При лупус-подобни прояви се използват имunosупресори (Метотрексат, Плакинил). Продължителна химиопрофилактика с триметоприм/сулфаметоксазол (TMP/SMZ) и/или IFN $\gamma$  намаляват честотата на инфекциите. Прилагат се продължителни терапевтични курсове с антимикотични медикаменти. Прилагат се хирургични дренажи на абсцесите, както и резекция на грануломите, когато са достъпни, но с незадоволителен ефект. В ранните стадии на заболяването е възможно извършване на трансплантация на хемопоетични стволови клетки от напълно съвместим родствен или неродствен донор. Генната терапия е в предклиничен стадии. При доказано във фамилията заболяване се провежда генетична консултация и пренатален скрининг.

*Моля, напишете кратко описание на заболяването съгласно приетите в България медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. Определението следва да включва информация в резюмиран вид на български език за етиологията, клиничните прояви, генетична консултация и лечение на заболяването.*

**Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)**

D71

*Моля, посочете четирицифрен код на заболяването съгласно номенклатурата МКБ-10. Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.*

**Код на заболяването по Orpha code**

ORPHA379

*Моля, посочете код на заболяването съгласно номенклатурата Orpha code (<http://www.orpha.net>). Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.*

**Епидемиологични данни за заболяването в Република България**

През 2006 год. в УМБАЛ "Александровска" е създаден български регистър на пациентите с първични имунни дефицити. В момента общият брой на регистрираните болни наброява 164 човека, като трима от тях са с CGD. У нас точни данни за честотата на заболяването не са известни. В световен мащаб честотата е около 1: 250 000 раждания, което предполага около 28 случая за България. Преживяемостта и смъртността се определят от тежестта на инфекциите и адекватната терапия.

*Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Република България. Данните трябва да включват информация на български език за заболеваемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в българска обща популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

*Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в България с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

**Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

В световен мащаб честотата на заболяването е около 1:250 000. Боледуват по-често момчета в ранна детска възраст. Възможна е по-късна клинична изява при жени носителки на дефекта при X свързаната форма. Най-честата причина за смърт при пациентите са усложнени инфекции.

*Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз. Данните трябва да включват информация, преведена на български език за заболеваемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в европейска популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

*Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

**Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето**

Заболяването съответства на дадената в Закона за здравето дефиниция за рядко заболяване, а именно разпространение под 5:10 000 души сред населението на ЕС, включително и в България.

*Моля, декларирайте съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.*

**Критерии за диагностициране на заболяването**

Диагнозата може да бъде дефинитивна и вероятна според диагностичните критерии на ESID

**Критерии за дефинитивна диагноза**

Мъж или жена с авнормен NBT тест или тест за оксидативен респираторен взрив в активирани неутрофили (<5% от контролата) и един от следните дефекти

1. Мутация в gp91, p22, p47 или p67 phox гените
2. Отсъствие на mRNA за един от горепосочените гени установено чрез northern blot анализ
3. Фамилна обремененост-братовчед, чичо или племенник по майчина линия с нарушение в NBT или теста за оксидативен респираторен взрив при X свързаното предаване на болеста.

**Критерии за вероятна диагноза**

Мъж или жена с абнормен NBT тест или тест за оксидативен респираторен взрив в активирани неутрофили (<5% от контролата) и един от следните дефекти

1. Дълбоко локализиращи инфекции (чернодробни, периректални и белодробни абсцеси, аденити и остеомиелити) причинени от стафилококи, serratia marcescens, candida или aspergillus
2. Дифузни грануломи в респираторния, гастроинтестиналният и урогениталният тракт
3. Изоставане в развитието и хепатоспленомегалия или лимфаденопатия

Хроничната грануломатозна болест е първичен имуен дефицит засягащ фагоцитната функция. Спада към групата на редките заболявания с честота 1:250 000 раждания. Унаследява се автозомно – рецесивно или доминантно, или X свързано. Описани са четири различни генетични дефекта, водещи до различни биохимични нарушения с различен модел на унаследяване и с подобен функционален дефект в оксидативния взрив. Генетичните дефекти повлияват един от четирите съставни белтъка на NADPH оксидазата (gp91<sup>phox</sup>, p22<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup> и p67<sup>phox</sup>), което пречи на образуването на активни кислородни деривати. Гранулоцитите запазват способността си да фагоцитират бактерии, но бактерицидността им е нарушена поради дефект в образуването на супероксидни радикали.

Този синдром се проявява в детството чрез дифузни абсцеси, образуване на грануломи, спленомегалия и рецидивиращи кожни инфекции. Инфекциозните причинители са каталаза положителни микроорганизми (стафилококи, E.coli, Noocardia, Aspergillus, Pseudomonas, Seracia, Candida albicans и други). Първите инфекции са обикновено стафилококови инфекции на лимфните възли, които без лечение супорират или метастазират и предизвикват чернодробни и костни абсцеси. Микроабсцесите в стената на тънките черва предизвикват диария и малабсорбционен синдром. При пациентите се наблюдава по-често развитие на автоимунни прояви.

*Моля, избройте критериите за диагностициране на заболяването (дефиниция на случай). Моля, включете информация на български език за признаците и симптомите на заболяването, етиологията и*

патогенезата. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

**ESID критерии за диагностика на заболяването**

Моля, подкрепете информацията за критериите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

**Алгоритми за диагностициране на заболяването**

Съществува утвърден алгоритъм за диагностика на пациенти с ПИД, включително CGD (Лабораторно диагностичен алгоритъм за доказване на първични имунни дефицити (ПИД)), разработен на база на европейските и световни препоръки ( ESID и PAGID)

На всички болни със съмнение за HGD се провеждат следните изследвания:

1. Клинична оценка - снемане на анамнеза – данни за кожни и дълбоки абсцеси, грануломи и често рецидивиращи инфекции, фамилна анамнеза
2. Физикално изследване - повърхностни абсцеси, лимфаденити, хепатоспленомегалия
3. Специфични имунологични изследвания: Функционалните имунологични тестове показват редуциран NBT тест или флоуцитометричен „burst” тест (DHR тест).
4. Клинико-лабораторни изследвания - на всички болни се изследват пълна кръвна картина с ДКК, маркери на възпалението, общ белтък, албумин, чернодробни ензими, остатъчно-азотни тела, АКР,
5. Микробиологично изследване на секрети
6. Образни изследвания - Ро графия на гръден кош, ултразвуково изследване на коремни органи, КАТ

Определянето на типа на дефекта става чрез western blot анализ на левкоцитни лизати използвайки протеин специфични антитела, както и флоуцитометрично изследване експресията на протеините. Потвърждаването на генетичната мутация се осъществява чрез ДНК секвенционен анализ.

В диференциално диагностичен план се обсъждат най-често: дефицит на левкоцитната адхезия, хипер IgE синдром, саркоидоза и други.

Моля, посочете алгоритми за диагностициране на заболяването. Моля, включете информация на български език за анамнезата и диференциалната диагноза на заболяването, набора от лабораторни, образни и хистологични изследвания, необходимост от генетични изследвания и медико-генетично консултиране, други изследвания. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

**ESID критерии за диагностика**

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

**Алгоритми за лечение на заболяването**

Лечението на пациентите с CGD се осъществява в съответствие с препоръките на European Society for Immunodeficiencies (ESID) и Pan-American Group for Immunodeficiency (PAGID).

Разработеният в УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, София алгоритъм (Алгоритъм за лечение и рехабилитация при първични имунни дефицити е съобразен с международните изисквания)

Заболяването изисква агресивна антиинфламаторна терапия. Това се постига чрез прилагането на кортикостероиди (КС) и анти-TNF медикаменти. При лупус-подобни прояви се използват имunosупресори (Метотрексат, Плакинил).

Продължителна химиопрофилактика с триметоприм/ сулфаметоксазол и/или IFN $\gamma$  намаляват честотата на инфекциите. Прилагат се и продължителни терапевтични курсове с антимикотични медикаменти.

При данни за инфекция се провежда агресивна антибиотична терапия.

В случай на липса на ефект от конвенционалната терапия се прилагат хирургични дренажи на абсцесите, както и резекция на грануломите, когато са достъпни.

В ранните стадии на заболяването е възможно извършване на трансплантация на хемопоетични стволови клетки от напълно съвместим родствен или неродствен донор.

Генната терапия е в предклиничен стадий. При доказано във фамилията заболяване се провежда генетична консултация и пренатален скрининг.

*Моля, посочете алгоритми за лечение на заболяването. Моля, включете информация на български език за терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност, водещи специалисти при провеждане на лечението и необходимостта от консултации с други специалисти, препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

*Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за лечение на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

**Алгоритми за проследяване на заболяването**

На всеки пациент с диагностицирана CGD и подходящ за терапия с трансплантация на ХСК се извършва HLA типизиране. Извършва се търсене на съвместим родствен донор, а при липса на такъв се търси в световния регистър. Пациентите подлежат на хронична профилактика с триметоприм/сулфаметоксазол, която значително редуцира броя на бактериалните инфекции. Разпознаването на начални признаци на инфекция и започването на агресивно и продължително антибиотично лечение е от първостепенна важност за преживяемостта. При неовладяване на инфекциите в съображение влиза трансфузията на донорни гранулоцити и хирургичните интервенции. Прогнозата е лоша, като в последните години благодарение на въведените схеми на лечение има значително подобрение в преживяемостта.

*Моля, посочете алгоритми за проследяване на заболяването. Моля, включете информация на български език за прогнозата на заболяването, необходимостта от последващи болнични и извънболнични грижи, водещи специалисти при проследяването и необходимостта от консултации с други специалисти, възможни усложнения, честота и тежест на усложненията и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

*Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за проследяване на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.*

**Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

Тежките форми на заболяването изискват грижи от комплексен характер, осъществявани от широк кръг специалисти.

*Моля, посочете алгоритми за рехабилитация на заболяването. Моля, включете информация на български език за необходимостта и потребностите от специализирана рехабилитация, в това число*

физикална, мерки за социална интеграция, специални образователни нужди, професионално ориентирани и преквалификация, психологическа помощ. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за рехабилитация на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

**Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)**

Във фамилии с болен член се извършва генетична консултация и съответно пренатална диагностика при бременност.

Пациентите подлежат на хронична профилактика с триметоприм/сулфаметоксазол и/или гFN-γ, която значително редуцира броя на бактериалните инфекции.

Препоръчва се провеждане ежегодно на противовирусна ваксинация.

Повърхностни наранявания трябва да бъдат обработвани незабавно с антисептични агенти (р-р на Бетадин или 2% водороден перексид)

Моля, посочете дейности за профилактика на заболяването, ако такива са приложими. Моля, включете информация на български език за необходимата първична, вторична и третична превенция, рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Моля, подкрепете информацията за необходимите мерки за профилактика на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

**Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба**

Лечението на пациенти с доказани ПИД - деца и възрастни, се покрива от НЗОК по Клинична пътека, включена в пакета дейности, гарантиран от бюджета на НЗОК. Алгоритъмът на КП е разработен от група имунолози и педиатри, с опит в обслужването на пациенти с ПИД.

Трансплантацията на хемопоетични стволови клетки се финансира от МЗ по Наредба No29/2007г.

Лекарствени продукти за Извънболничното заместително лечение на пациентите с наследствени имунофедцити се осигурява по изисквания на НЗОК с протоколи на комисии от специалисти.

Предвижда се да се повиши информираността на обществото и медицинската общност и да се повиши вниманието на правителствени структури и НЗОК към първичните имунни дефицити за съществуването на ПИД с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система в различни възрастови периоди свързани със съзряването и остаряването на имунната система, с оглед ранна диагноза на ПИД.

Създаване на клинични процедури за високо-специализирана диагностика на ПИД, с продължителност 12 до 24 часа, и на по-ниска цена от КП. Те биха покрили лабораторните изследвания, необходими за протокола за терапия в извънболничната

помощ; проследяването и обучението на пациентите, които реално се извършват в болничната, а не в извънболничната среда.

*Моля, опишете предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба, включително обосновани предложения за допълнения и изменения. Предложенията трябва да целят подобряване на достъпа до качествени, адекватни и навременни медицински и здравни грижи, както и оптимизиране на използваните ресурси в здравната система, в това число материални и човешки. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.*

**Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)**

Един от тримата регистрирани с това заболяване пациенти е момче, родено 1997 год. с доказана в неонаталния период хронична грануломатозна болест, фамилно обременено с две братчета, екзитирани от същото заболяване поради дисеминирана бцж инфекция. Поради установен NBT тест 2% в неонаталния период не е провеждана БЦЖ ваксинация. В момента провежда алтернираща профилактика с Бисептол, Фликсотид инхалаторно и приема Изопринозин 5 дни в месеца. От лятото на 2012г. провежда профилактика с гама интерферон 3х седмично по 30 мкг субкутанно, като за момента е със задоволително клинично повлияване.

*Моля, опишете опита в Република България с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване. Моля, подкрепете информацията с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър.*