

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

### Наименование на заболяването

Имунодефицит с преобладаващ дефект на антитела, неуточнен. **D.80.9**

Некласифицирана хипогамаглобулинемия.

Некласифициран антителен дефицит.

*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

Диагнозата некласифицираната хипогамаглобулинемия се поставя след като са изключени всички останали причини (първични и вторични) за наличие на хипогамаглобулинемия. Имунологичните промени включват значително понижение на поне един от следните имуноглобулинови класове или субкласове: ИгГ, ИгМ, ИгА, ИгГ1, ИгГ2, ИгГ3, при липса на засягане на Т клетъчната функция. Клиничната изява се изразява в чести бактериални инфекции на горни и долни дихателни пътища,

автоимунни прояви (най-често цитопении) и алергични прояви (най-често бронхиална астма). Деца с диагноза преходна хипогамаглобулинемия, при които не се наблюдава нормализиране на имуноглобулиновите нива и след 10 годишна възраст се определят като болни с неклассифицирана хипогамаглобулинемия. Необходимо е проследяване на тези пациенти, защото е възможна промяна в имунологичния им статус, даваща възможност за поставяне на точна диагноза, а именно развитие на IgA дефицит, дефицит на IgG субкласове, селективен IgM дефицит или обикновен променлив имунен дефицит. Генетична консултация при заболяването не се провежда. Пациентите, които са асимптоматични не се нуждаят от терапия. При тези с рецидивиращи и тежки бактериални инфекции се провежда продължителна профилактика с антибактериални препарати, а при необходимост е възможно да се проведе и имунозаместителна терапия. Препоръчва се ваксинациите да се извършват спрямо имунизационния календар. Алергичните прояви се третират с антихистаминови и кортикостероидни препарати.

*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 резюмеан 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)**

D80.9

*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**

ORPHA 117594

*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 национален регистър на пациентите с първични имунни дефицити. Това позволява както събирането на данни за честотата на ПИД в страната, така и мониториране на състоянието на болните. Към момента девет от пациентите са с неклассифицирана хипогамаглобулинемия

*Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Република България. Данните трябва да включват информация на български език за заболяемостта, 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**

Не съществуват данни за честотата на заболяването. Диагнозата се поставя след изключване на всички останали причини за хипогамаглобулинемия (обикновено след десет годишна възраст). В публикувани 2009 година данни в *Pediatric allergy and immunology* се обсъжда хода на неклассифицираната хипогамаглобулинемия. (The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood). От 37

проследявани пациенти с тази диагноза, при 18 имуноглобулиновото ниво спонтанно е достигнало до референтни граници, от останалите 19 пациента три са развили частичен ИгА дефицит, седем дефицит на ИгГ субкласове, два селективен ИгМ дефицит и два обикновен променлив имунен дефицит. При останалите петима пациенти не е поставена точна диагноза.

*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**

The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood, Pediatric allergy and immunology, volume 20, issue 7, pages 693-698, November 2009, Necil Kutukculer, Nesrin Gulez

*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 е с неизвестна честота

*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**

Съществуват клинични критерии за поставяне на диагноза некласифицирана хипогамаглобулинемия, ревизирани от ESID през 2014 година включващи:

Поне едно от следните 4:

- Рекурентни или тежки бактериални инфекции
- Автоимунни феномени (осбено цитопения)
- Поликлонална лимфопролиферация
- Засегнат член във фамилията

И поне едно от следните условия:

- Значително понижено серумно ниво на поне един от следните имуноглобулини IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgA или IgM
- Нарушен ИгГ антителин отговор към ваксини

При изключени причини за вторична хипогамаглобулинемия (инфекция, белтъчна загуба, прием на медикаменти водещи до хипогамаглобулинемия и малигнени заболявания)

При липса на клинични признаци за Т клетъчно заболяване и в случай, че не покрива критериите за друго заболчване протичащо с хипогамаглобулинемия.

Клиничната изява на некласифицираната хипогамаглобулинемия се изразява в чести бактериални инфекции на горни и долни дихателни пътища, автоимунни прояви (най-често цитопении) и алергични прояви (най-често бронхиална астма). Етиологията и патогенезата за развитието и не са изяснени. Възможно е с годините при пациенти с тази диагноза имуноглобулиновите ниво спонтанно да достигнат референтни граници или да се развият други хуморални имунни дефекти а именно частичен ИгА дефицит, селективен ИгМ дефицит, дефицит на ИгГ субкласове както и обикновен променлив имунен дефицит.

*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**

Диагностични критерии на ESID Esther de Vries, Nizar Mahlaoui, David Edgar, Isabella Quinti, Helen Chapel

The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood, Pediatric allergy and immunology, volume 20, issue 7, pages 693-698, November 2009, Necil Kutukculer, Nesrin Gulez

*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 (Лабораторно диагностичен алгоритъм за доказване на първични имунни дефицити (ПИД)), разработен на база на европейските и световни препоръки (ESID и PAGID)

На всички болни с хипогамаглобулинемия се провеждат следните изследвания:

1. Клинична оценка - снемане на анамнеза, вкл. фамилна анамнеза и физикално изследване
2. Специфични имунологични изследвания:
  - Оценка на хуморален имунен отговор  
- количествено  
-функционално – постваксинален антителин отговор
  - Оценка на клетъчен имунен отговор - имунофенотипизиране на лимфоцитни популации
3. Клинико-лабораторни изследвания - на всички болни се изследват пълна кръвна картина с ДКК, общ белтък, албумин, чернодробни ензими, остатъчно-азотни тела, вит Д
4. Микробиологично изследване на секрети (гърлен, носен, хрчка, фецес)
5. Функционално изследване на дишането (ФИД) при необходимост
6. При необходимост образни изследвания - Ро графия на гръден кош, ултразвуково изследване на коремни органи

Диагноза се поставя на база изпълнени утвърдени международни клинични и лабораторни критерии. В ДД се взимат в съображение всички имунодефицити с нарушение в имуноглобулиновата синтеза.

*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**

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**

При асимптомните случаи терапия не се налага. При пациентите с тежки и с рецидивиращи инфекции се провежда антибактериална терапия, а при необходимост и продължителна антибиотична профилактика. Възможно е и приложение на интравенозен или субкутанен имуноглобулин. Алергичните прояви се купират с антихистаминови и кортикостероидни препарати. Препоръчва се извършване на имунизация спрямо имунизационния календар.

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**

Всеки пациент с неklasифицирана хипогамаглобулинемия се проследява регулярно, във връзка с неговото клинично състояние, настъпили усложнения, ефекта от прилаганата терапия както и възможността във времето да развие друга форма на хуморален имунен дефицит.

Проследяването включва:

- Оценка клиничното състояние на пациентите – наличие на инфекции, периферна лимфаденомегалия, хепатоспленомегалия
- Имунологични изследвания:
  - изследване на серумното ниво на ИгГ, ИгА, ИгМ, ИгЕ
  - изследване на постваксинален отговор
  - изследване на клетъчен имунитет- имунофенотипизиране на лимфоцити
- провеждане на контролни лабораторни изследвания – ПКК и биохимия, с цел ранно диагностициране на настъпили усложнения и превенция на страничните ефекти от прилаганите медикаменти
- При показания се извършват и др. функционални и инструментални изследвания - ФИД, КАТ

Прогнозата е благоприятна. В публикувана 2009 година в *Pediatric allergy and immunology* информация се обсъжда хода на неklasифицираната хипогамаглобулинемия. От 37 проследявани пациенти с тази диагноза, при 18 имуноглобулиновото ниво спонтанно е достигнало до референтни граници, от останалите 19 пациента трима са развили частичен ИгА дефицит, седем дефицит на ИгГ субкласове, двама селективен ИгМ дефицит и двама обикновен променлив имунен дефицит.

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**

При пациентите с неklasифицирана хипогамаглобулинемия е възможно да възникнат усложнения от страна на дихателната система, които да наложат прилагането на рехабилитационни процедури - постурален дренаж и дихателна гимнастика.

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 ориентиране 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)**

При всички пациенти със съмнение за неklasифицирана хипогамаглобулинемия се извършват скринингови имунологични изследвания. При установяване на хипогамаглобулинемия се провеждат разширени специализирани имунологични изследвания с цел отхвърляне на всички останали възможни причини за хипогамаглобулинемия и съответно приемане на диагнозата.

Предвижда се да се повиши информираността на обществото и медицинската общност за съществуването на ПИД и в частност неklasифицираната хипогамаглобулинемия с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система в различни възрастови периоди свързани със съзряването и остаряването на имунната система.

Моля, посочете дейности за профилактика на заболяването, ако такива са приложими. Моля, включете информация на български език за необходимата първична, вторична и третична превенция, рисковни 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.

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 и в частност некласифицираната хипогамаглобулинемия с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система в различни възрастови периоди свързани със съзряването и остаряването на имунната система.

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 заместителна 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 навремени 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)**

*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.*