

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

### Наименование на заболяването

D81.9 Комбиниран имунодефицит, неуточнен

*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

Определение:

Към групата на тежките комбинирани имунни дефицити спадат ретикуларната дигенезия, дефицита на АДА и PNP, RAG1 и RAG2 дефицита, дефицита на TCR и BCR рекомбинантните гени, дефицита на JAK3, дефицита на общата  $\gamma$  верига, дефицита на IL2R.

Към ТКИД спадат и т.нар. Други комбинирани имунодефицити сред които: Дефицит на ДНК лигаза IV, тежък комбиниран имунодефицит с микроцефалия поради дефицит на не-хомоложен, свързващ фактор 1, дефицит на CD 45, не-ТКИД дължащ се на липса на протеини, формиращи T клетъчния рецептор, дефицит на CD8, дефицит на ZAP 70, дефицит на CD3.

При условие, че пациента не покрива напълно критериите за диагностика на класическите или други комбинирани имунни дефицити, неговото заболяване бива класифицирано като комбиниран имунодефицит, неуточнен.

Използването на молекулярно биологични техники за доказване на мутации, свързани с първични имунни дефицити не винаги позволява поставянето на дефинитивна диагноза. Това се дължи на обстоятелството, че нерядко даден имунодефицит е в следствие на нови или неописани до момента мутации. Значението на последните за имунния отговор се уточнява с допълнителни подходи и анализи в специализирани центрове и лаборатории.

Клинични прояви:

Ранният неонатален период се характеризира с изоставане в растежа и множество инфекции, включително отити на средното ухо, диария, опортюнистични инфекции, кожно-лигавична кандидоза и CMV инфекция. След 6-тия месец превалират опортюнистичните инфекции, особено с *P jiroveci* (пневмония) и инвазивни микотични инфекции. Обичайно срещаните са вирусни инфекции в тази възраст, при децата с ТКИД може да завършат с летален изход. Към тях спадат инфекции, причинени от VZV, RSV, ротавируси, парагрипни вируси, CMV, Epstein-Barr вирус, ентеровируси и аденовируси. В някои случаи след поставяне на атенюирана орална полиомиелитна ваксина се развива дисеминирана инфекция. BCG ваксината може да доведе до БЦЖит или дисеминирана туберкулоза. Честотата на инфекциите за година е над 8. При повечето пациенти антибиотичната терапия, включително парентерална продължава над 2 месеца. При някои болни се развиват дълбоки кожни или органни абсцеси. Липсва лимфоидна тъкан, включително тонзили. Новородените с ТКИД страдат от широка и

разнообразна група от кожни заболявания. Налице са рецидивиращи кожни абсцеси, екзематозен дерматит, тежка кандидоза в областта на устата и перинеума, гениталиите и кожата. Тежък себорейен дерматит се наблюдава по кожата на главата, ушите и назолабиалните гънки. Възможно е развитие на импетиго и тежка кожни инфекции с дълбоки язви в перинеума, езика и устната лигавица както и рецидивираща фурункулроза и херпетиформен дерматит. Кожната симптоматика би могла да се дължи и на GVHD, причинена от майчино преминали Т клетки. В тези случаи се появява макулопапулозен или морбилиформен обрив, който прогресира към еритродермия и ексфолиативен дерматит. При хроничните форми се описват склеродерматоидни форми и лихенификация. Нарастващия брой на установени хипоморфни мутации при ТКИД (leaky mutations) са също причина за изява на този фенотип.

**Лабораторни особености:**

Лимфопенията е класически отличителен белег на ТКИД но не е задължително условие. Необходимо е да се има в предвид, че в част от пациентите могат да се наблюдават нормални или дори завишени нива на лимфоцитите. В зависимост от вида на имунния дефицит се наблюдават диспропорции и нарушения в клетъчните популации, вкл. пълна липса на някои от тях, липса на експресия на повърхностни антигени и т.н., които се доказват с методите на имунофенотипизирането. Имуноглобулиновите нива рядко се засягат, обикновено по посока хипоглобулинемия. Наблюдава се пълно отсъствие или понижена Т-клетъчна функционална активност към различни митогени (фитохемаглутинин, неспецифични Т-клетъчни стимулатори, конканавалин А). При комбинираните имунни дефицити е възможно развитие на автоимунни цитопении и/или системен автоимунен отговор.

**Лечение:**

ТКИД се приемат за спешно състояние в практиката. Преживяемостта на пациентите зависи от навременната ТХСК. Точната диагноза е от първично значение.

**Профилактика и лечение на инфекциите:** Първа линия медикамент на избор е Trimethoprim-sulfamethoxazole при новородени над 2 м. Както и широкоспектърни антибиотици. По преценка се провеждат профилактични курсове с антивирусни препарати (напр. ацикловир) както и специфични имуноглобулинови препарати (анти-варицела зостер имуноглобулини). От антимицитиците се препоръчва приложение на Fluconazole, Itracozazole, амфотерацин В.

Препоръчва се инфузия на човешки имуноглобулинови препарати интравенозно или подкожно по съответните схеми.

*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.*

**D81.9**

*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:**

*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 ККИ на 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. В момента общият брой на регистрираните пациенти наброява 164 човека. От тях регистрираните с диагноза ТКИД са 5 деца. Очакван брой случаи между 70 и 140.

*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**

Сн. Михайлова, Н. Гешева, С. Лесичкова, М. Балева, А. Темелков и Е. Наумова. Клинична характеристика и лечение на пациенти с общ вариабилен имунен дефицит в УМБАЛ „Александровска“. Медицински преглед, 51, 2015, №6, стр. 38-46.

С. Михайлова, Н. Гешева, П. Янкова, Е. Наумова. Лечение на първичните имунни дефицити. Медикарт, брой 3, 2015, година IX, 52-56.

Н. Гешева, С. Михайлова, С. Лесичкова, А. Михайлова и Е. Наумова. Общ вариабилен имунен дефицит -- клинични и патогенетични аспекти – Медицински преглед, 50, 2014, №5, 13-17.

Mihailova S, Gesheva N, Yankova P, Michaylova A, Boneva P, Stefanov S, Naumova E. Development of common variable immune deficiency in a patient with systemic lupus erythematosus. Rheumatology, 2013, 2, 46-51.

Снежина Михайлова, Невена Гешева, Петя Янкова, Спаска Лесичкова, Елисавета Наумова. Ваксинални стратегии при първични и вторична имунодефицити. Мединфо, брой 10/2014, Година XIV, 66-70.

Младенова Цв., Михайлова С., Спасова З., Кюркчиев Д., Михайлова А., Алтънкова И., Наумова Е. Клиничен случай на пациент с общ вариабилен дефицит и гастроинтестинални прояви. Годишник на БАКИ, 2012, 78-85.

E. Naumova, S. Mihailova. Development of the Immune System in Different Period of Life. Pediatrics, 2013, 2, 7-14.

Sn. Mihailova. Clinical case presentation-a case of a patient with Hyper IgE syndrome. 3rd Workshop on Diagnostics of Immunodeficiencies, 22-24 June, 2015, Freiburg/Kirchzarten, Germany.

*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**

Първоначално съобщаваната честотата на ТКИД е 1 на 100,000, но повишените възможности за ранна дагноза (скринингови програми) доведоха до промяна в тази статистика, като на този етап честотата на тези заболявания се приема, че е приблизително 1 случайна на 50,000-75,000 раждания.

В Австрия, благодарение на съществуващите регистри установената честота на ТКИД е 0.15 случая на 100,000; в Норвегия- 0.045 на 100,000; в Швейцария- 0.47 на 100,000, а в Швеция 2.43 на всеки 100,000 живородени.

<p>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.</p>
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>
<p>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.</p>
<p><b>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</b></p>
<p>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.</p> <p>Моля, декларирайте съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.</p>
<p><b>Критерии за диагностициране на заболяването</b></p>
<p>Съществуват критерии за поставяне на диагноза ТКИД, ревизирани от ESID през 2014 година включващи:</p> <p>Наличие най-малко на 1 от следните:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Инвазивна бактериална, вирусна или гъбична/опортюнистична инфекция</li> <li>• персистираща диария и изоставане в растежа</li> <li>• засегнати членове на фамилията</li> </ul> <p>И начало през първата година от живота</p> <p>И изключена HIV инфекция</p> <p>И покриване на 2 от 4-те критерия за Т клетките:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ниски или липсващи CD3 или CD4 или CD8 Т клетки</li> <li>• понижени наивни CD4и/или CD8 Т клетки</li> <li>• повишени <math>\gamma/d</math> Т клетки</li> <li>• намалена или липсваща пролиферация към митоген или стимулация на TCR</li> </ul> <p>За останалите (напр. по-възрастни) пациенти с Т-клетъчен дефицит се обсъждат т. нар. Некласифицирани комбинирани имунни дефицити.</p> <p>Диагностичните критерии за синдрома на Омен са:</p> <p>Десквамираща еритродерма през първата година от живота</p> <p>И едно от следните:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• лимфопролиферация</li> <li>• изоставане в растежа</li> <li>• хронична диария</li> <li>• рецидивираща пневмония</li> </ul> <p>И еозинофилия или повишени стойности на ИгЕ</p> <p>И Т-клетъчен дефицит (понижени наивни клетки, понижена пролиферация, олигоклоналност)</p> <p>И изключване на майчин енграфтмент</p> <p>И изключване на HIV</p> <p>При условие, че пациента не покрива гореспоменатите критерии, той бива</p>

класифициран като комбиниран имунодефицит, неуточнен.

Използването на молекулярно биологични техники за доказване на мутации, свързани с първични имунни дефицити не винаги позволява поставянето на дефинитивна диагноза. Това се дължи на обстоятелството, че рядко даден имуноен дефицит е в следствие на нови или неописани до момента мутации. Значението на последните за имунния отговор се уточнява с допълнителни подходи и анализи в специализирани центрове и лаборатории.

Съществуват и алтернативни диагностични критерии на ESID, валидни за т.н. неклассифицирани имунни дефицити:

Най-малко едно от следните:

- най-малко една сериозна инфекция
- абнормено протичане или честота на обичайни инфекции
- най-малко една проява на имунна дисрегулация
- изоставане в растежа
- засегнат член на фамилията И най-малко едно установено бройно или функционално отклонение в имунологичните показатели И изключване на вторичен имуноен дефицит (инфекция, белтъчна загуба, медикаменти, злокачествени заболявания) И не покрива останалите работни дефиниции (включително неклассифицирани синдромни имунодефицити)

*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, PAGID**

Диагностични критерии на ESID Vojtech Thon, Natalia Martinez, Maria Kanariou, Klaus Warnatz, Isabella Quinti, Helen Chapel  
 Villa A, Santagata S, Bozzi F, Imberti L, Notarangelo LD. Omenn syndrome: a disorder of Rag1 and Rag2 genes. *J Clin Immunol.* 1999 Mar. 19(2):87-97  
 Ege M, Ma Y, Manfras B, Kalwak K, Lu H, Lieber MR, et al. Omenn syndrome due to ARTEMIS mutations. *Blood.* 2005 Jun 1. 105(11):4179-86.

*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**

В Клиниката има утвърден алгоритъм за диагностика на пациенти ТКИД (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 ТКИД се провеждат следните изследвания:

1. Клинична оценка - снемане на анамнеза, вкл. фамилна анамнеза и физикално изследване
2. Специфични имунологични изследвания:
  - Оценка на хуморален имуноен отговор
    - количествено
    - функционално

- Оценка на клетъчен имунен отговор
- Имунофенотипизиране на лимфоцитни популации
- Функционални изследвания

3. Клинико-лабораторни изследвания - на всички болни се изследват пълна кръвна картина с ДЖК

4. Микробиологично изследване на секрети (гърлен, носен, храчка, фецес)

5. Образни изследвания- Ро графия на гръден кош, ултразвуково изследване на коремни органи, при показания КАТ на корем и/или гръден кош

6. Изследване на химеризъм

7. Генетични тестове за установяване на мутации.

Диагноза се поставя на база изпълнени утвърдени международни клинични и лабораторни критерии.

*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**

- Алгоритъм за лечение посредством ТХСК при пациенти с ТКИД.

Въпреки че овладяването на острия инфекциозен процес е от решаващо значение, единственото дефинитивно лечение на почти всички форми на ТКИД е трансплантация на костен мозък или стволови клетки от периферна кръв или пълна връв. Този подход е успешен, ако болестта е диагностицирана в рамките на първите 3 месеца от живота. Ранната трансплантация преди 3,5 месеца е свързана с по-добра обща преживяемост, която може да достигне до 97%. Оптималният донор на костен мозък е фамилен родственик/сиблинг, родител/, въвместим по HLA антигените. Хаплоидентични трансплантации, обикновено от майки или такива с 5/6 съвпадения също са успешни. Въпреки това, при последните остава по-висок риска за отхвърляне на присадката, GVHD и увредена функционалност на В-клетките. При напълно съвместим донор не се изисква претрансплантационна аблация или профилактика на GVHD. Това обаче не се отнася за трансплантациите от частично съвместимите донори.

Към алгоритмите за лечение незабавно влиза в съображение имунологичната подготовка за ТХСК.

В Клиника по клинична имунология са изготвени и се съблюдават алгоритми и процедури за подготовка на пациентите за ТХСК съгласно Медицински стандарт "Имунологична подготовка при трансплантация на органи, тъкани и клетки", утвърден чрез НАРЕДБА № 18 от 1.08.2014 г. ДВ. бр. 70 от 22.08.2014 г.

Алгоритъм за приложение на интравенозни имуноглобулини (IVIg). Обикновено месечната IVIg доза е от порядъка на 400-600 мг/кг. Желателно е поддържане на серумни имуноглобулини (Ig) G над 5 г/л. Вливанията се прилагат регулярно на всеки 3-4 седмици. При лица с висок катаболизъм инфузиите са по-чести (например, на всеки 2-3 седмици) и на по-малки дози. По време на заместителната терапия се предвижда периодичен мониторинг на чернодробната и бъбречна функция (около 3-4 пъти в годината).

Начално лечение с IVIg трябва да се прилага под внимателното наблюдение на опитен персонал. Рискът от нежелани реакции е висок, особено при пациенти с инфекции и тези, които образуват имунни комплекси. При пациенти с активна инфекция, скоростта на инфузията и дозата се намаляват наполовина (т.е., 200-300 мг/кг). След достигане нормални серумни нива на IgG, нежеланите лекарствени реакции не са чести, освен ако пациентите имат активни инфекции.

С разработването на новото поколение на IVIg продукти, неблагоприятните ефекти са силно сведени до минимум. Нежеланите реакции включват тахикардия, стягане в гърдите, болки в гърба, артралгия, миалгия, хипертония или хипотония, главоболие, сърбеж, обрив и ниска температура. По-сериозни реакции са задух, гадене, повръщане, циркулаторен колапс, и загуба на съзнание. При пациенти с тежък имунодефицит или пациенти с активни инфекции тези реакции са по-тежки.

Антикомплементната ективност на IgG агрегати в IVIg препаратите и образуването на имунни комплекси се счита, че са свързани с нежеланите реакции. Друга причина е образуването на олигомерни и полимерни IgG комплекси, които взаимодействат с Fc рецепторите предизвиквайки освобождаването на възпалителни медиатори. Повечето нежелани реакции са свързани със скоростта на вливанията. Забавянето скоростта на инфузия или прекратяване на лечението води до отзвучаване на симптомите. Премедикацията с ибупрофен (5-10 мг/кг перорално на всеки 6-8 часа), ацетаминофен (15 мг/кг/доза през устата), дифенхидрамин (1 мг/кг/доза през устата), или хидрокортизон (6 мг/кг/доза, без да надвишава 100 мг) 1 час преди инфузията може да предотврати нежеланите реакции. При някои пациенти с анамнеза за тежки странични ефекти се повтаря приложението на аналгетиците и антихистамините.

*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**

- Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, Dallera D, Atkinson A, Reid B, et al. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA*. 2006 Feb 1. 295(5):508-18.
- Tsuji Y, Imai K, Kajiwara M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for 30 patients with primary immunodeficiency diseases: 20 years experience of a single team. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Mar. 37(5):469-77.
- Railey MD, Lokhnygina Y, Buckley RH. Long-term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pretransplant chemotherapy or post-transplant GVHD prophylaxis. *J Pediatr*. 2009 Dec.

*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 ТКИД се проследява регулярно, във връзка с неговото клинично състояние, настъпили усложнения и ефекта от прилаганата терапия.

Проследяването включва:

- Оценка клиничното състояние на пациентите – наличие на инфекции, периферна лимфаденомегалия, кожно-лигавичен статус, оценка на растежа, белодробния статус
- Образни изследвания-рентгенография, при необходимост СТ или ЯМР.
- Регулярно мониториране нивото на имуноглобулин Г при провеждане на субституираща терапия
- Биохимични изследвания, ПКК
- Микробиология-кожни проби за бактериални и гъбични култури. Изследване на хрчка или БАЛ за наличие на гъби и опортюнистични инфекции
- Имунологични изследвания
- Консултация с други специалисти- педиатри, хематолози, дерматолози, реаниматори др. при необходимост, във връзка с най-честите усложнения на болестта.

*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 ТКИД се прилагат алгоритмите за рехабилитация, съответстващи на тези, провеждани след ТХСК.

*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)**

Пренаталната диагностика на ТКИД е възможна в материал от хорниални вѐси в 10 г.с. или чрез амниоцентеза в по-късен период , като се използват ДНК базирани методи при фамилии в които са известни вида на мутациите.

Възможно е взимане на фетална кръв за флоуцитометрично тестване, отговор към митогени и определяне на АДА или PNP ензимно ниво.

Въвеждане на скрининг на новородените чрез изследване на TRECs е успешен подход за ранно разпознаване на ТКИД.

За профилактика на инфекциозните усложнения абсолютно е противопоказано прилагането на не-иррадирани кръвни продукти или живи ваксини на пациенти със съмнение за ТКИД.

Обслужването на пациентите с ТКИД или съмнение за такъв по време на диагностицирането, лечението и в рлоцеса на подготовката за трансплантация да се извършва в изолирани стерилни боксове с ограничен достъп.

Предвижда се да се повиши информираността на обществото и медицинската общност за съществуването на ПИД и в частност ТКИД с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система в различни възрастови периоди. На преден план е стартиране на Национална скринингова програма в неонаталния период за откриване на случаи с ТКИД, включително непълни форми.

*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 хемопоеични 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 и в частност ТКИД 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 и физикални изследвания, 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)**

В Националния регистър за ПИД фигурират 5 пациента с диагноза ТКИД.

Пациентите са както следва: момче на 3 месеца /екзитус по време на подготовка за ТХСК/, момче на 2 месеца /екзитус по време на поставяне на диагнозата/, момиче на 6 м. /екзитус по време на подготовка за ТХСК /, момче на 6 г., момиче на 3 г. с успешна трансплантация на хемопоетични стволови клетки на 8 месечна възраст от неродствен НЛА съвместим донор.

Пациентите се диагностицират, включително с потвърдителни генетични тестове, лекуват и проследяват по посочените алгоритми. Подготовката за трансплантация на ХСК започва незабавно, при съмнение за ТКИД след раждането и в повечето случаи преди поставяне на дефинитивната диагноза.

*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.*