

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

D84.8 Други уточнени имунодефицити

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

Системата на комплемента е изградена от серия плазмени протеини, заемащи важна роля в защитата на организма при възпалителни процеси. Тези компоненти се активират по три пътя:

- a. Класически;
- b. Алтернативен;
- c. Лектинов.

Първият пациент с генетично доказан дефицит на отделен комплементен компонент е направено през 1960 година.

Основните функции на комплементната система са медиирани от C3 компонента и компонентите на МАК.

По-малките продукти C3a и C5a притежават анафилактична активност, водещо до освобождаване на хистамин от базофили и мастоцити, повишавайки съдовия пермеабилитет и контрактилност на гладката мускулатура. C5a е с по-мощен анафилатоксин и притежава хемотаксична активност, причинявайки дегранулация на фагиращите клетки с отделяне на лизозомни ензими.

Бактерицидната активност е резултат от активирането на МАК комплекса върху Грам-негативни бактерии.

Комплементната система играе важна роля в:

- a. C3b е важен опсонин, когато е фиксиран към повърността на микроорганизми;
- b. клирънса и преработването на разтворими имунни комплекси.
- c. хуморалния имунен отговор. При пациенти с дефицит на C2, C3 или C4 е налице нарушение в антителина синтеза (първична или вторична), резултат от липсващо стимулиране на В лимфоцитите от C3d компонент през CR2 рецептор (CD21).
- d. подпомага улавянето от фоликуларните дендритни клетки на антигени и по този начин стимулира хуморалния имунен отговор.

ЕТИОЛОГИЯ И КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ:

Клиничната изява на генетично детерминирани дефицити на комплементната система е вариабилна и зависи от ролята на дефицитния компонент. Тези болни имат повишена възприемчивост към инфекции, ревматични заболявания или ангиоедем, или могат да бъдат асимптомни. Комплементна е особено важен през първите няколко часа на инфекцията и нейното ограничаване.

Дефицит на класическия път:

- a. C1q,C1r,C1s-дефицит са свързани с инфекции от капсулирани бактерии,

причиняващи сепсис и менингит. Водят до развитие на имунокомплексна болест – системен лупус.

- b. Анти C1q антитела – изявява се с хипокомплементемия, уртикариален васкулит със засягане на бъбречна, артериална и белодробна система, както и очни инфекции.
- c. C2 – клинично протича с пиогенни инфекции, причинени от *Streptococcus pneumoniae* водещи до сепсис. Водят до развитие на имунокомплексна болест – лупус лайк синдром, гломерулонефрити и сърдечно съдови заболявания.
- d. C3 - клинично протича с пиогенни инфекции, причинени от *H. Influenzae*, *S. Pneumoniae*, *Neisseria spp.* Инфекциите протичат като ендокардити. Наблюдават се и хронични хепатити – В и С тип. Водят до развитие на имунокомплексна болест – остри гломерулонефрити, мезангиопролиферативен гломерулонефрит, системен лупус, серумна болест.
- e. C4 - клинично протича с пиогенни инфекции, причинени от *Streptococcus pneumoniae*, причиняващ ендокардит и имунокомплексна болест – криоглобулиемичен васкулит и системен лупус, серумна болест, хроничен хепатит тип С и В. Наследствена ангиоедема.

Дефицит на компоненти на МАК:

- a. C5-C9 - клинично протича с пиогенни инфекции, причинени от *N. Meningitidis* и *N. Gonorrhoeae* и имунокомплексна болест – СЛЕ.
- b. Фактор Н - клинично протича с пиогенни инфекции, мембранопролиферативен гломерулонефрит, атипичен ХУС, пре-еклампсия.
- c. Фактор I - клинично протича с пиогенни инфекции, мембранопролиферативен гломерулонефрит, атипичен ХУС, пре-еклампсия.

Дефицит на алтернативния път:

- a. Properdin - клинично протича с пиогенни инфекции
- b. Фактор В – клинично се изявява с атипичен хемолитико-уремичен синдром

Дефицит на лектиновия път:

- a. MBL - инфекции с пиогенни бактерии, гъбички, рекурентни респираторни инфекции в детството. СЛЕ.

ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ:

Известни са гените, кодиращи компонентите на комплементната система и мутации водещи до заболяване. Унаследяването е автозомно-рецесивно с изключение на дефицити на фактори Н и I, MBL, които могат да се унаследят и по автозомно доминантен механизъм. Дефицит на пропердина се унаследява Х свързано. Мутациите са най-често делеции на определени екзони и nonsense. Доказана е асоциация при пълен дефицит на C4 с HLA-A1, B8, DR3 хаплотип, както и при C2 дефицит с с HLA-B18, DR2 хаплотип.

ЛЕЧЕНИЕ:

Лечение и превенция на инфекциозните заболявания с антибиотици.

Лечение на ревматичните заболявания с имуномосупресори и противовъзпалителни средства.

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)

D84.8

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

В създадения през 2006 год. в ККИ на УМБАЛ” Александровска” национален регистър на пациентите с първични имунни дефицити има 164 регистрираните пациенти, от изследваните 160 индивида от българската популация, 26% са с MBL дефицитен генотип.

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

2% от имунодефицитните пациенти имат комплементен дефицит. Според проучване на Grumach, 2014 честотата на диагностицираните случаи е представена в табличен вид:

C1q	> 40
C1r/s – комбиниран	< 20
C2	1/10 000 - 20 000
C4	< 30
C3	10-30
C5	40
C6	> 50
C7	>50
C8	>50
C9	Рядко
Фактор В	<10
Фактор D	<10
MBL	5% кавказка
MASP-2	<10

Properdin	>100
Фактор H	>100 (5% кавказка)
Фактор I	>50
CD141 тромбомодулин	>10
CD46/MCP	>50
CD55/DAF	<10
CD21 (CR2)	Рядко
CR3 (CD18/CD11b)	1/милион

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

Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol.* 2014 Oct. 61(2):110-117.

Botto M, Kirschfink M, Macor P, Pickering MC, Wurzner R, Tedesco F. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol.* 2009 Sep. 46(14):2774-83.

Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L. Complement deficiency states and associated infections. *Mol Immunol.* 2011 Aug. 48(14):1643-55.

Mayilyan KR. Complement genetics, deficiencies, and disease associations. *Protein Cell.* 2012 Jul. 3(7):487-96.

Sonea MJ, Moroz BE, Reece ER. Leiner's disease associated with diminished third component of complement. *Pediatr Dermatol.* 1987 Aug. 4(2):105-7.

Degn SE, Jensenius JC, Thiel S. Disease-causing mutations in genes of the complement system. *Am J Hum Genet.* 2011 Jun 10. 88(6):689-705.

Carroll MC. The role of complement in B cell activation and tolerance. *Adv Immunol.* 2000. 74:61-88.

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

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

Критерии за поставяне на диагнозата са клинични прояви и имунологични

изследвания.

Клинични критерии:

- a. Чести рекурентни дисеминирани инфекции с *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoea*;
- b. Наличие на автоимунно заболяване;

Имунологични изследвания:

- a. Скринингови тестове – определяне на комплементна активност на класическия, алтернативния и лектинов път на активация;
- b. Определяне на анти C1q антитела;
- c. Определяне на компонентите на комплемента с CH50 и AH50;
- d. Определяне на C3 и C4 фракции на комплемента;
- e. Определяне на имуноглобулини – Г, А и М;
- f. Определяне на C5, C6, C7, C8, C9, фактор В, C3 нефритен фактор, фактор Н;
- g. Определяне на C1 естеразен инхибитор;
- h. Определяне на C1q.
- i. Генетични тестове не са задължителни.

Диференциална диагноза с:

- a. Физикални и анатомични лезии, като чуждо тяло, катетри;
- b. Тумори;
- c. Съединително тъканни заболявания;
- d. Диабет;
- e. Бъбречни заболявания.

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

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

Алгоритъмът за диагностика на пациенти с това заболяване (Лабораторно диагностичен алгоритъм за доказване на първични имунни дефицити (ПИД)) е разработен на база на европейските и световни препоръки (ESID и PAGID)

На всички болни 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
3. Клинико-лабораторни изследвания - на всички болни се изследват пълна кръвна картина с ДКК, общ белтък, албумин, чернодробни ензими, остатъчно-азотни тела, АКР, витамин Д, С-реактивен протеин, СУЕ.

4. Микробиологично изследване на секрети (гърлен, носен, хрчка, фецес), урина и хемокултури

5. Образни изследвания - Ro графия на гръден кош, ултразвуково изследване на коремни органи, при показания КАТ на корем и/или гръден кош
Диагноза се поставя на база изпълнени утвърдени международни клинични и лабораторни критерии. В ДД се взимат в съображение други имунни дефицити, солидни тумори, съединително тъканни заболявания, диабет.

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

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

Разработените в УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, София алгоритми ((Алгоритъм за лечение и рехабилитация при пациенти с първични имунни дефицити) са съобразени с международните изисквания. При пациентите се провежда рехидратация, антибиотична терапия. Дозата и начина на приложение се определят от клиничното състояние на пациента и резултатите от лабораторни и имунологични изследвания.

Допълнителна симптоматична терапия и профилактика се провежда с антибактериални, антимикотични, пробиотици, витаминотерапия и др медикаменти.

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 това заболяване 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, хепатоспленомегалия
- Имунологични изследвания:
 - изследване на серумното ниво на фракциите на комплемента,
 - изследване способност за активизиране на комплемента по трите пътя
- провеждане на контролни лабораторни изследвания – ПКК, чернодробни ензими, електролити и микроелементи 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, ФГС,ФКС
- Консултация с други специалисти – алерголози, хирурзи, ревматолози и 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

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 НАЕ се извършват скринингови имунологични изследвания. При пациенти с установена промяна се провеждат разширени специализирани имунологични изследвания с цел потвърждаване на диагнозата. Провежда се скринингово изследване на комплементните фракции при родственици първа линия на пациентите, с оглед доказване на фамилност. Провежда профилактика на вирусните инфекции през есенно-зимния период с ваксини или имуномодулици препарати, за получаването на които се издава протокол. Предвижда се да се повиши информираността на обществото и медицинската общност за съществуването на ПИД и в частност на дефицита на комплемента 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, 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 имунологи и педиатри, с опит в обслужването на пациенти с ПИД.

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 дефицита на комплемента с оглед разработване на програма за профилактично изследване на комплементната система за ранна диагноза на дефектите в системата на комплемента.

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)

Проучените от нас 160 индивида от българската популация от различни възрастови групи, показва, че 26% от тях са с дефицитен MBL генотип. Манозосвързаният белтък е основен компонент на лектиновия път за активиране на комплемента, поради което страда вродения имунен отговор към инфекциозни агенти. Това се наблюдава главно при имунокомпроментирани. Установихме корелация между CMV инфекция и MBL дефицитни индивиди над 65 годишна възраст.

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.