

## ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

### Наименование на заболяването

D84.9 Имунodefицит, 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

В групата на неуточнените имунни дефицити се включват тези, които засягат вродения имунен отговор. Спрямо МКБ-10 тези, които се срещат по-често имат собствен МКБ код. В групата на D84.9 могат да се разглеждат следните заболявания – неутрофилен имунodefицитен синдром, фамилна средиземноморска треска тип 1, периодична треска, както и синдрома на Muckle-Wells.

**НЕУТРОФИЛЕН ИМУНОДЕФИЦИТЕН СИНДРОМ** е ПИД, характеризиращ се с левкоцитоза, неутрофилия с тежка неутрофилна дисфункция, предразположение към бактериални инфекции и лошо заздравяване на рани, включително липса на гной в заразените участъци.

До този момент са съобщени два случая.

Неутрофилен имунodefицитен синдром наподобява LAD, но няма доказан дефицит на CD18/ CD11b комплекс. Заболяването се дължи на точкова мутация в RAC2 гена, водещо до намалена експресия на Rac2 протеин и дефект в сигналния път, водещ до промяна във формата и подвижността на неутрофилите, както и активация на NADPH оксидаза.

#### ЛЕЧЕНИЕ:

- Консервативна антибиотична терапия за редуциране на инфекциите;
- Приложение на интравенозни антибиотици, след антибиограма при инфекции;
- Трансфузия на гранулоцити непосредствено след левкофереза, при инфекции, които не могат да бъдат контролирани по друг начин;

#### ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ:

Заболяването се дължи на точкова мутация в RAC2 гена. Начин на унаследяване не е установен.

**ФАМИЛНАТА СРЕДИЗЕМНОМОРСКА ТРЕСКА (FMF)** е автоинфламаторно заболяване, характеризиращо се с повтарящи се кратки епизоди на фебрилитет и серозит, с болки в корема, гърдния кош, ставите и мускулите.

FMF се среща предимно в югоизточната средиземноморска зона. Начало на заболяването, обикновено е преди 30-годишна възраст, но по-ранна изява съответства

на по-тежък фенотип.

FMF може да бъде разделена на 2 вида:

Тип 1 се характеризира с атаки (веднъж седмично или веднъж на няколко години) от треска и серозит с продължителност 1-4 дни и преминаващи спонтанно. Стресът, излагане на студ, богати на мазнини храна, инфекции, някои лекарства и менструален цикъл са възможни отключващи фактори. Леки симптоми (миалгия, главоболие, гадене, диспнея, артралгия, болки в кръста, астения и тревожност) предхождат пристъпите и траят около 17 часа. Клиничната изява е с повишаване на температура (38 - 40°C с продължителност 12-72 часа и не се повлиява от антибиотици), дифузна или локализирана коремна болка (често имитираща остър корем), запек (диария при деца), артралгия (в големите стави), артрит (в горния / долния крайник / коленните стави) и гръдна болка, причинена от плеврит и/или перикардит. В 7-40% от пациентите има коженно засягане. Амилоидозата може да бъде сериозно усложнение.

Тип 2 описва фенотип, където амилоидоза възниква като първата и самостоятелна проява на заболяването. Към днешна дата, 218 мутации в MEFV ген на хромозома 16, кодиращи pyrin/marenostrin протеин са отговорни за фенотипните различия на заболяването. По-тежка клиника се наблюдава при пациенти хомозиготни по M694V мутация.

За диагностициране на заболяването е необходимо наличие на 2 голями критерия (повишена температура и серозит, амилоидоза АА, ефект от терапия с колхицин) или 1 голям и 2 малки критерия (повтарящи се атаки на треска, erysipela-like еритема, роднини, засегнати от FMF).

#### ЛЕЧЕНИЕ:

- Колхицин (р.о. или IV) се използва за лечение на FMF. Той намалява или елиминира FMF пристъпите и предотвратява появата на тип АА амилоидоза.
- Дозировката варира до 0,03 mg / kg / телесно тегло / ден, или на не повече от 3 мг / дневно, и трябва да се вземат редовно през целия живот.
- По време на пристъп се прилагат НСПВС.
- При пациенти с доказана непоносимост към колхицин се прилага анакинра, интерферон-алфа и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) показали окуражаващи резултати при някои пациенти. Годишни медицински прегледи, заедно с редовно проследяване на серумен амилоид А протеин (ССА) се препоръчва с цел да се предотврати амилоидоза;
- При пациенти развили усложнение, като бъбречна амилоидоза се провежда периодичното диализно лечение, както и органна трансплантация.

#### ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ:

Генетичното изследване има 70-80% положителна предиктивна стойност. Диференциални диагнози включват хиперимуноглобулинемия D и синдром на периодична треска (HIDS), TNF-рецептор свързан периодичен синдром и периодична треска (TRAPS), синдром на Маршал, болест на Бехчет.

Пренатална диагноза е възможна, но не се препоръчва. FMF е с автозомно-рецесивен

модел на унаследяване. Генетичното консултиране на родители с MEFV мутация може да ги информира за техния риск да предадът мутацията на децата си.

**ПЕРИОДИЧНА ТРЕСКА (PFAPA)** - афтозен стоматит, фарингит и лимфаденопатия (PFAPA) е автоинфламаторен синдром, характеризиращ се с рецидивиращи епизоди на фебрилитет, свързани с афтозен стоматит, фарингит и цервикална лимфаденопатия.

PFAPA се изявява по време на ранна детска възраст (<5 години), с повтарящи се епизоди на висока температура (>39°C), с продължителност 3-7 дни.

Афтозния стоматит се характеризира със сравнително безболезнено малки, кръгли и плитки лезии по езика и устната лигавица (70% от случаите), които се възстановяват напълно за 10-14 дни.

Повечето пациенти са с тонзилит, понякога с бели налепи (имитиращи стрептококи инфекция), както и фарингит (75% от случаите) с дифузна хиперемия на цялото небце. Увеличени шийни лимфни възли се наблюдават при 75% от случаите.

Болки в корема, корелират с мезентериална аденопатия.

Други характеристики включват втрисане, главоболие, повръщане, диария, хепатоспленомегалия и болки в ставите.

Епизодите се повтарят на всеки 3-5 седмици, често по предсказуем начин - пациентите, описват леко неразположение в деня преди пристъпа. Като цяло болните са в добро здравословно състояние между епизодите.

PFAPA е диагноза на изключване, въз основа на клиничните прояви. Периодичността на острите пристъпи на заболяването е важна характеристика. Левкоцитоза и повишени нива на CRP се наблюдават по време на острите епизоди. Микробиологични изследвания на орална флора са отрицателни за инфекция, и пациентите не се повлияват от антипиретично или антибиотично лечение.

#### ЛЕЧЕНИЕ:

- Температурата не се повлиява от НСПВС. Една доза от кортикостероид (преднизон, 1-2 мг / кг, или betametasone, 0,1-0,2 мг / кг), дадени при първите признаци на пристъп може да съкрати или дори прекрати фебрилитета в рамките на часове. Това лечение води до намаляване на интервала между пристъпите.
- Циметидин и колхицин са имали известен успех в предотвратяването на рецидив чрез редовен прием.
- IL-1 рецептор антагонист:

**Анакинра** – човешки рекомбинантен не-гликолизиран аналог на интерлевкин 1 рецепторен антагонист. Механизма на действие е конкурентно инхибиране свързването на IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  към техните рецептори.

**Рилонасепт** – димерен фузионен протеин, съставен от екстрацелуларен домен на интерлевкин-1 рецептор и човешки IgG1 Fc домен, който свързва и

неутрализира IL-1.

**Канакинумаб** – човешко моноклонално антитяло, насочено срещу IL-1 $\beta$  с висок афинитет за свързване, блокиращо взаимодействието му с рецептора и неутрализиращо неговата активност.

#### ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ:

PFAPA е идиопатична възпалително състояние. Повишени нива на IL-2, TNF-алфа, понижени нива на IL-10 и значително повишена експресия на IL-1-свързани (IL-1 $\beta$ , IL-1RN, CASP1, IL18RAP) и IFN-индуцирани (AIM2, IP -10 / CXCL10) гени доказани по време на пристъпите.

**СИНДРОМ НА MUCKLE-WELLS (MWS)** е междинна форма на свързан с криопирин периодични синдром (CAPS) и се характеризира с повтарящи се епизоди с високи температури, общо неразположение и втрисане, рецидивиращ уртикариален обрив по кожата, сензорна глухота, общи признаци на възпаление (зачервяване на очите, главоболие, артралгия / миалгия) и вторична животозастрашаваща амилоидоза (тип AA).

Първата изява на MWS е през първите няколко години от живота с рецидивиращи пикове на температура (максимум 39-40°C, обикновено през нощта с циркаден ритъм) и продължителност няколко часа, за период от една седмица. Общото неразположение с тръпки се появяват по едно и също време. Несърбящ уртикариален обрив е ключова характеристика на CAPS и обикновено присъства с изразен интензитет по време на острите епизоди. Висока честота на сензорна глухота, дължаща се отчасти на хронично възпаление на ухото, започва в детството (обикновено след навършване на 10 години), достига до пълна глухота. Миалгия и артралгия са много чести. Наблюдава се тежка хронична умора, повтарящо се главоболие, когнитивно увреждане, засягане на очите (конюнктивит, увеит, еписклерит), орален афтоза, лимфаденопатия, гръдни и коремни болки. Студ, умора, стрес, или физически упражнения могат да бъдат предпоставки за отключване на остро възпаление. Вторична амилоидоза се проявява с протеинурия, засяга 25% от пациентите и може да доведе до хронична бъбречна недостатъчност. При тежките случаи на MWS, (MWS / CINCA) се развива хроничен менингит, папил едем с прогресираща атрофия на зрителния нерв.

#### ЛЕЧЕНИЕ:

IL-1 рецептор антагонисти

#### ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ:

MWS се дължи на доминантна мутация в NLRP3 (1q44) ген, който кодира криопирин. Този дефект води до усиляване на функцията на криопирин и повишена секреция на провъзпалителни цитокини интерлевин (IL-1 $\beta$ ) и неконтролирано възпаление. Соматични NLRP3 мозаицизъм би могло да обясни 30-60% от пациентите с отрицателен конвенционална генетични тестове. Предаването е автозомно-доминантно с променлива експресия в рамките на семейството.

*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.*

|   |  |
|---|--|
| <b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>   |  |
| Неутрофилен имунодефицитен синдром D84.9  |  |
| <i>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.</i>   |  |
| <b>Код на заболяването по Orpha code</b>  |  |
| Неутрофилен имунодефицитен синдром: ORPHA183707   |  |
| Фамилната Средиземноморска треска (FMF): ORPHA342   |  |
| Периодична треска: ORPHA42642   |  |
| Синдром на Muckle-Wells (MWS): ORPHA575   |  |
| <i>Моля, посочете код на заболяването съгласно номенклатурата Orpha code (<a href="http://www.orpha.net">http://www.orpha.net</a>). Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.</i>  |  |
| <b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>   |  |
| 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. До момента са регистрирани 4 болни с тази категория имунни дефицити в България. |  |
| <i>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.</i>   |  |
| <b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>  |  |
| <i>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.</i>   |  |
| <b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b>   |  |
| До момента не са установени епидемиологичните данни за Неутрофилен имунодефицитен синдром в Европейския съюз, въпреки че са докладвани само два случая на пациенти с това заболяване. В световен мащаб, честотата се изчислява <math><1 / 1\,000</math>.  |  |
| Популациите, които имат висока степен на разпространение (1/200 - 1/1000) на Фамилната Средиземноморска треска (FMF) са турци, арменци и араби. Не се счита за  |  |

рядкост в Италия, Гърция или Испания, като честотата е 1-5/ 10 000.

Честотата на разпространение на PFAPA е неизвестна. Съобщени са над 500 случая, предимно мъже (> 60%).

Разпространението на MWS е неизвестен. Във едно френско проучване, на база анализ на генетични мутации са съобщени 135 случая и изчислена честота 1/360 000.

*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

*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**

*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**

Kilic A, Varkal MA, Durmus MS, Yildiz I, Yildirim ZN, Turunc G, Oguz F, Sidal M, Omeroglu RE, Emre S, Yilmaz Y, Kelesoglu FM, Gencay GA, Temurhan S, Aydin F, Unuvar E.

Pediatr Rheumatol Online J. 2015 Dec 12;13(1):59. doi: 10.1186/s12969-015-0057-1.

Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, Ozdogan H, Abu I, Gattorno M, Hawkins PN, Yuce S, Kallinich T, Bilginer Y, Kastner D, Carmona L.

Ann Rheum Dis. 2016 Jan 22. pii: annrheumdis-2015-208690. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690. [Epub ahead of print]

Anik A, Abacı A, Ünsal E, Makay B.

Ren Fail. 2015 Dec 27:1-2. [Epub ahead of print] No abstract available.

*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 тези заболявания (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 – IL-1, IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ .
    - функционално – CH50, AH50.
  - Оценка на клетъчен имунен отговор
    - нормална CD18 и CD15a експресия върху неутрофили;
3. Клинико-лабораторни изследвания - на всички болни се изследват пълна кръвна картина с ДКК, общ белтък, албумин, чернодробни ензими, урея, креатинин, витамин Д, С-реактивен протеин, СУЕ, серумен амилоид А протеин. Урина – 24 часова диуреза с определяне на белтък и креатинин. Креатининов глирънс и гломерулна филтрация. Ликворно изследване при MWS
4. Микробиологично изследване на секрети, урина и хемокултури.
5. Образни изследвания - Ro графия на кости и стави, ултразвуково изследване на коремни органи, стави и при показания КАТ на корем, гръден кош и глава.
6. Аудиометрия.

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

Клинични критерии за вероятна диагноза неклассифицирани автоинфламаторни нарушения включват рекурентна температура над 38°C измерена поне 6 пъти и

- a. изключване на други инфекциозни или автоимунни заболявания;
- b. документирано повишение на възпалителни маркери, като СУЕ, CRP;
- c. възраст на начало под 40 години;
- d. предимно, но не само системни симптоми.

В ДД на неутрофилен имунодефицитен синдром се взимат в съображение хронична грануломатозна болест (CGD) и LAD I, II и III дефицит.

Диференциална диагноза на FMF, PFAPA и MWS включва и други заболявания, характеризиращи се с периодична треска като рецидивиращ тонзилит, стрептококова инфекция, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Бехчет, циклична неутропения, фамилна средиземноморска треска, синдром на TRAPS и мевалонат киназен дефицит.

*Моля, посочете алгоритми за диагностициране на заболяването. Моля, включете информация на български език за анамнезата и диференциалната диагноза на заболяването, набсра 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 терапия, съобразена с даденото заболяване или лечение на настъпилите в резултат на основното заболяване усложнения. Дозата и начина на приложение се определят от клиничното състояние на пациента, резултатите от лабораторни и имунологични изследвания, съобразено и с публикуваните резултати от Европейски и Световни рандомизирани и контролирани клинични изпитвания на новите медикаменти.

*Дународни клинични изпитвания*

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**

Koné-Paut, C. Galeotti **Anakinra for cryopyrin-associated periodic syndrome** Expert Rev Clin Immunol., 10 (1) (2014), pp. 7–18 Review. PMID: 24308832

R. Caorsi, S. Federici, M. Gattorno **Biologic drugs in autoinflammatory syndromes** Autoimmun Rev., 12 (1) (2012), pp. 81–86 Review. PMID: 22884553

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



|   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Имунологични изследвания: <ul style="list-style-type: none"> <li>- изследване на серумното ниво на фракциите на комплемента, интерлевкини.</li> <li>- изследване способност за активирание на комплемента по трите пътя</li> </ul> </li> <li>• провеждане на контролни лабораторни изследвания – ПКК, чернодробни ензими, електролити и микроелементи, урея, креатинин, протеинурия с цел ранно диагностициране на настъпили усложнения и превенция на страничните ефекти от прилаганите медикаменти.</li> <li>• При показания се извършват и др. функционални и инструментални изследвания- ФИД, КАТ, ФГС, ФКС</li> <li>• Консултация с други специалисти – хематолози, ревматолози, невролози, нефролози, УНГ и др. при необходимост, във връзка с най-честите усложнения на болестта.</li> </ul> <p><i>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.</i></p> |  |
| <p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>   |  |
| <p><i>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.</i></p>  |  |
| <p><b>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</b></p>  |  |
| <p><i>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.</i></p>   |  |
| <p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>   |  |
| <p><i>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.</i></p>   |  |
| <p><b>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</b></p>   |  |
| <p>При всички пациенти със съмнение за други неуточнени имунни дефицити се</p>  |  |

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 генетични мутации при родственици първа линия на пациентите, с оглед доказване на диагнозата и фамиленост.

Провежда се профилактика на вирусните инфекции през есенно-зимния период с ваксини или имуномодулиращи препарати, за получаването на които се издава протокол. При пациенти, включващи се на биологично лечение, първо се изключва наличието на активна или латентна форма на туберкулоза. Преди старта на терапия се прилагат при 100% необходимост живи ваксини. След започване на лечението такива не се прилагат.

Предвижда се да се повиши информираността на обществото и медицинската общност за съществуването на ПИД и в частност на неуточнен дефицит на вродения имунен отговор, 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**

Пациенти достигнали до терминална бъбречна недостатъчност и включени на хемодиализно лечение се типизират в клиниката по клинична имунология с банка за стволови клетки и се проследяват за наличие на алоантитела, след сенсibiliзация или по стандарт.

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 вродения имунен отговор, с оглед разработване на програма за профилактично изследване на нейните компоненти за ранна диагноза на дефектите в тази естествена защита на индивида.

*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)**

Дете на 3г. и 7мес., родено със секцио на термина от първа нормално протекла бременност с тегло 3500кг, ръст 51 см. Ваксинирано съгласно имунизационния календар, без усложнения. Нормално психическо и физиологично развитие. През м. септември 2014 ангина съпроводена с фебрилитет до 40°C в продължение на 4-5 дни. Температурата не се повлиява от антипиретици. Проведен антибиотичен курс 14 дни. Оттогава температурното състояние се повтаря периодично на 4-5 седмици, като се чувства добре в междупристъпните периоди. Няма изолиран причинител от гърлен секрет. През м.декември в началото на фебрилен пристъп е поставен метилпреднизолон и температурата се овладява в рамките на няколко часа. Детето е спряно от ясла след началото на температурните пристъпи.

Фамилна обремененост: баща- боледувал често, като дете.

От направените имунологични изследвания се установиха повишени стойности на ИгЕ, ИгГ и А в референтни граници, ИгМ-понижен. Клетъния статус има данни за относителна лимфоцитоза, без промяна в основните клетъчни популации. Вътре в Тклетъчните субпопулации се отчита дисбаланс с повишен CD4/CD8 индекс. Препоръчано е да се изследват маркери на възпалението (СУЕ, CRP, ПКК с ДКК, фибриноген, IL6), серумен ИгД и мевалонова киселина в урината на фона на фебрилен пристъп.

Динамиката на температурните пристъпи се запазва, съпроводени с зачервено гърло с наледи, увеличени шийни лимфни възли, появила се е една афта в устата. Отново приложен кортикостероид в началото на пристъпа с бързо овладяване на температурата. Резултатите от назначените изследвания показват силно повишени стойности на маркери за възпаление (CRP, IL-6-), горнограничен фибриноген, левкоцитоза, ИгД-2.98(норма). AST (-) отр. Не е регистрирана мевалонова ацидоза.

С оглед контрол на симптомите по време на температурните епизоди, скъсяване на продължителността им и превенция на появата им, се препоръча

1. Кортикостероиди - единична доза (0.6-1 мг/кг) преднизолон при започване на симптомите. Да се проследи дали скъсява времето за поява на температурните епизоди.
2. Прилагане на симетидин (H2блоккер) регулярно, в доза 150мг, два пъти дневно след консултация с педиатър (предпазва от нови епизоди при 27% от пациентите).

*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.*