

РЕГИСТЪР НА ПЪРВИЧНИТЕ ИМУННИ ДЕФИЦИТИ В БЪЛГАРИЯ И СЪЗДАВАНЕ НА ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ

E. Naumova, M. Baleva, M. Murdjeva, N. Gesheva

REGISTER OF PRIMARY IMMUNE DEFICIENCIES IN BULGARIA AND PROMOTION OF EXPERT CENTERS

E. Naumova, M. Baleva, M. Murdjeva, N. Gesheva

Резюме. Първичните имунни дефицити (ПИД) са редки вродени генетично-обусловени заболявания. През последните 10 г. Българската асоциация по клинична имунология (БАКИ) създаде Регистър на тези заболявания, разработи алгоритми за тяхната диагноза и лечение, започна създаването на Експертни центрове по този проблем.

Summary. Primary immune deficiencies (PID) are rare diseases with genetic etiology. During the last 10 years the Bulgarian association of clinical immunology (BACI) developed a Register of these diseases, algorithms for their diagnosis and treatment and initiated the development of Expert centers for this problem.

Key words: Primary immune deficiencies, register, expert centers

Една от главните задачи на Българската Асоциация по клинична имунология (БАКИ) от самото ѝ основаване през 2005 г. е да повиши вниманието на медицинските специалисти (общопрактикуващи лекари, хематолози, педиатри, клинични имунолози, отоларинголози, алерголози, генетици), широката общественост, правителствените структури, пациентските организации и НЗОК към първичните имунни дефицити (ПИД). Основна характеристика на тези вродени генетични заболявания е наличието на дефекти в имунната система, вследствие на което се наблюдават чести, рецидивиращи, хронични инфекции, автоимунни и онкологични заболявания, а при наследствения ангиоедем (НАЕ) – отоци в различни части на тялото, които нямат алергична или автоимунна генеза.

Исторически данни

Първият случай на ПИД в България (20 годишен мъж с над 50 пневмонии) е съобщен от пловдивския педиатър – проф. Вапцаров през 1965 г. Състоянието е описано като дисагамаглобулинемия с липса на серумни IgA и IgM при намалени IgG.

Първото наблюдение на наследствен ангиоедем (НАЕ) в България е направено от проф. Б. Божков, проф. П. Кирчев и д-р И. Владимиров през 1973 г. и е представено на II национален конгрес по оториноларингология в Пловдив през 1975 г. [1, 2].

Изследването на плазмената концентрация и функционалната активност на С1-инхибитора е въведено в България от проф. Марта Балева и доц. Красимир Николов през 1981 г., което позволи фенотипизацията на болните от НАЕ. Повечето от изследваните пациенти са с количествен дефицит на С1-инхибитора (НАЕ I тип) и малка част от пациентите с качествено дефицит на С1-инхибитора (НАЕ II тип).

Към 1993 г. са описани 72 фамилии с 1238 члена, 283 от които болни от НАЕ [3]. Извършени са имунологични и генетични проучвания на болните с НАЕ от проф. Б. Божков, проф. М. Балева, проф. И. Кременски, проф. В. Ганев, доц. А. Савов, доц. К. Николов, д-р М. Угърчински и доц. М. Ставска в МУ – София [4, 5, 6, 7, 12].

През 1997 г. е диагностициран първият случай у нас с общ вариабелен имунен дефицит (Common variable immunodeficiency-CVID) от проф. Е. Наумова при 51-годишна жена с хипогамаглобулинемия, чести синопулмонарни инфекции, гастроинтестинална симптоматика и хепатоспленомегалия.

През 2005 г. България се включва в т.нар. J проект за ПИД, координиран от проф. Ласло Мароди от Дебрецен, Унгария.

БАКИ съвместно с други организации е била домакин на четири работни срещи по проекта, проведени в София, Цигов чарк, Слънчев бряг, Златни пясъци. Гост-лектори бяха проф. Л. Мароди от Унгария, проф. К. Варнац от Германия и д-р К. Пикард от Франция.

Активността на БАКИ относно ПИД е свързана и с участията на българските имунолози в инициативите на Института по редки болести в Пловдив. Включването чрез тази организация на пловдивски имунолози и специалисти по редки болести в работната мрежа за НАЕ (NAENETWORK project) през периода 2005-2008 г., позволи добри професионални контакти с проф. Хенриета Фаркас от Унгарския център по наследствен ангиоедем при Института „Земелвайс“ в Будапеща.

В рамките на Националните конференции по редки болести в Пловдив през 2009-2015 г. бяха организирани поредица от работни срещи и кръгли маси на БАКИ за ПИД.

През септември 2012 г. на 3-та Национална конференция по редки болести, в Пловдив, се обсъдиха възможностите за изграждане на Експертни центрове за ПИД в страната.

Създадох се и пациентските организации за НАЕ (с председател Йорданка Павлова) и Общ вариабелен имунен дефицит (с председател отец Стоил Лазаров), чийто представители участват активно във всички мероприятия, свързани с ПИД.

През 2010 г. се създаде Национална работна група за ПИД и се разработиха алгоритми за диагностика и лечение на основните ПИД.

Създаде се и се актуализира периодично Национален регистър за ПИД (*Таблица 1*).

Лечението на пациенти с доказани ПИД – деца и възрастни, се финансира чрез НЗОК по Клинична пътека 306 (от 2016 г. – Клинична пътека 110), разработена от група български имунолози и педиатри от София и Пловдив и утвърдена с Постановление № 5 на МЗ от 10.01. 2013 г. [8].

Извънболничното заместително лечение на пациентите с наследствени имунодефицити се осигурява по изисквания на НЗОК с протоколи на комисиите от специалисти. Общо по клиничната пътека и в извънболничната помощ са обхванати 40 пациента.

Изградени са два експертни центъра за ПИД в УМБАЛ „Александровска“ и УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив [9]. Експертният център в УМБАЛ „Александровска“ – София е част от националната референтна мрежа на центровете за редки болести и е утвърден с решение на Министерство на здравеопазването.

Регулярно се публикуват данни за редки клинични наблюдения и лечение на ПИД [10-15, 17]

Введе се обучение на пациенти и родители за провеждане на терапия със субкутанен гамаглобулин в Клиниката по педиатрия и в Клиниката по клинична имунология – УМБАЛ „Александровска“ в София, както и в Клиниката по педиатрия на УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив.

Ангажираността на обществото за каузата ПИД се повишава чрез организираните пресконференции в медицинските университети и болниците в София, Пловдив и Плевен всяка година на 29 април и по време на Международна имунологична седмица, посветена на ПИД, която се провежда също в края на м. април.

През 2015 г. в УМБАЛ „Александровска“ – София се регистрира Център за обучение на пациенти с ПИД тип „Джефри Моделс“ с ръководител проф. д-р Е. Наумова.

През април 2016 г. в почивната база на МУ – Пловдив в Цигов чарк се проведе първото за страната обучение за ПИД на възрастни пациенти с тези заболявания. Специален акцент се постави на приложението на заместителна терапия с интравенозни и субкутани имуноглобулини. Организатори на съвместната инициатива бяха БАКИ, МУ – Пловдив и Експертният център за ПИД в София.

Таблица 1. Регистър на пациентите с ПИД в България

Диагноза	Брой пациенти – 164
HAЕ (Hereditary angioedema)	77
CVID (Common variable immune deficiency)	22
XLA (X-linked agammaglobulinemia)	4
Transient hypogammaglobulinemia	3
Selective IgA deficiency	14
Hypogammaglobulinemia	4
Hyper-IgE syndrome (Job's syndrome)	4
Omenn's syndrome	2
SCID (Severe combined immune deficiency)	2
MHC class II deficiency	1
Predominant T-cell deficiency	1
22q11.2deletion syndrome	5
Ataxia telangiectasia	5
Nijmegen breakage syndrome	3
CGD (Chronic granulomatous disease)	3
LAD (Leucocyte adhesion deficiency)	2
ALPS (Autoimmune lymphoproliferative syndrome)	1
PFAPA syndrome (periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis)	3
CHARGE синдром	1
Други	7

Предстоящи инициативи

Бъдещите задачи на БАКИ за подобряване на диагностиката и терапията на ПИД са:

▶ Въвеждане на скрининг програма при новородените (TREC screening) за тежки имунни дефицити (SCID) и Т-клетъчна лимфопения.

▶ Въвеждане на реимбурсирането на други скъпоструващи медикаменти за заместителна терапия на ПИД – напр. интерферон-гама и GM-CSF.

▶ Създаване на клинични процедури за високо-спе-

циализирана диагностика и лечение на ПИД, с продължителност 12 до 24 часа, и на по-ниска цена от клиничната пътека. 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. Подобна дейност съществува за пациенти с хемофилии и таласемии.

▶ Регистриране на експертни центрове за ПИД и създаване на референтна мрежа за ПИД съгласно НАРЕДБА № 16 на МЗ от 30 юли 2014 г. [16].

▶ Съобразяване с политиката на трансгранично национално сътрудничество според Директива 2011/24/ЕС за правата на пациентите при трансгранично здравно обслужване.

Заклучение

Първичните имунни дефицити са редки заболявания. Досега в България са регистрирани 164 пациента, което означава честота 2/100 000. Като се вземе предвид, че ИгА дефицитът е с честота 1/500, а общият вариабилен имунен дефицит се среща средно 1/30000, може да се направи заключение, че има голям процент недиагностицирани случаи, а следователно и нелекувани. Ето защо е необходимо активно взаимодействие с другите медицински дружества, сдружение на общопрактикуващите лекари, НЗОК, МЗ и други организации с оглед осигуряване на достъп до ранна и адекватна диагноза и лечение на деца и възрастни с първични имунни дефицити.

Библиография

1. Кирчев П, Божков Б, Владимирев И. Трудове на II национален конгрес по оториноларингология, Пловдив 30.IX-2.X. 1975 г.
2. Божков Б, Николов К. Наследствен ангиоедем – диагностични проблеми и лечение ... Проблеми на втр. мед 1982; 10(1): 56-63.
3. Божков Б, Балева М, Николов К, Угърчински М, Ганев В, Стоилов И. 20 год. проучвания на наследствения ангиоедем в Б-я. Алергол клин имунолог 1993; 16(4): 1-5.
4. Божков Б, Николов К, Балева М. Фамилни проучвания на болни с наследствен ангиоедем. Втр бол 1988; 27 (4): 62-65.
5. Ганев В, Божков Б, Угърчински М, Балева М. Генетични аспекти на наследствения ангиоедем. Съвр мед 1990; 41 (5): 8-10.
6. Божков Б, Балева М, Николов К. Фракции на комплемента при болни с наследствен ангиоедем. Дерматолог. венеролог. 1991; 30 (1): 17-20.
7. Стаевска М, Савов А, Ганев В, Кременски И, и съвт. Полиморфизъм на С1 инхибиторния ген, изследван у здрави и болни от наследствен ангиоедем-предв, резултати от генетичните проучв. Съвр мед 1997; 48 (6): 17-21.
8. Постановление № 5 на МЗ от 10.01.2013 г. за приемане на обемите и цените на медицинската помощ по чл. 55, ал. 2, т. 2 от Закона за здравното осигуряване за 2013 г., обн. в ДВ бр.5 от 18.01.2013 г.
9. Информация за научна сесия „ПИД ЕЦ в България“. IV Нац. конф. редки болести и лекарства сираци, Пловдив. Год. БАКИ, 2013, 58-59.
10. Наумова Е. Приложение на IVIG's при имунодефицитни състояния. Годишник на БАКИ, 2009, 15-18.
11. Балева М, Николов К. Нежелани ефекти от лечението с интравенозни имуноглобулинови препарати. Годишник на БАКИ, 2009, 40-47.
12. Николов К, Балева М. Наследствен ангиоедем - клиника, диагноза, терапия. Годишник на БАКИ, 2009, 51-55.
13. Балева М, Мурджева М, Николов К. Участие на вродените имунни дефицити на комплемента при някои инф. и автоимунни болести. Год. БАКИ, 2012, 55-63.
14. Младенова Цв, Михайлова С, Спасова З, Кюркчиев Д, Михайлова А, и съвт. Клиничен случай на пациент с общ вариабилен имунодефицит и гастроинтестинални прояви. Годишник на БАКИ, 2012, 78-86.
15. Халачева К. Клиничен случай на преходен ИгА дефицит. Год. БАКИ, 2013, 50-57.
16. Наредба №16 на МЗ от 30.07.2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за ЕЦ и РМ за редки заболявания.
17. Bалева М, Mihailova S, Yankova P, Atanasova I, Nikolova M, Naumova E. A rare case of Addison's disease, hepatitis, thyreoiditis, positive IgG anti-tissue transglutaminase antibodies and partial IgA deficiency. Centr Eur J Immunol 2016 (press).

Автори

Е. Наумова, М. Балева, Н. Гешева – Клиника по клинична имунология, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, Медицински факултет, МУ, София 1431, e-mail: marta_baleva@yahoo.com

М. Мурджева – Катедра по микробиология и имунология, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив