

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>
<b>Наименование на заболяването</b>
Обикновен променлив имунодефицит с преобладаващи нарушения в имунорегулаторните Т клетките (СVID)
<b>Определение на заболяването</b>
Обикновения променлив имунодефицит (СVID) включва хетерогенна група от заболявания със сходна клинична изява и различен подлежащ патогенетичен механизъм.
Обикновеният променлив имунодефицит с преобладаващи нарушения в имунорегулаторните Т клетки спада към групата на СVID. Това е първичен имуноен дефицит вследствие на Т клетъчна дисфункция и съответно нарушено взаимодействие с В лимфоцитите. Това води до нарушение в имуноглобулиновата синтеза с развитие на хипогамаглобулинемия. На този етап са описани следните Т-клетъчни промени при повечето пациенти: понижаване на общите CD4+ Т клетки и най-вече на CD4+CD45RA+ субпопулация, понижени регулаторни CD25+FoxP3+-CD4+ Т клетки при подгрупа пациенти, клинично проявяващи автоимунитет, грануломи, спленомегалия и експанзия на CD21low В клетки. Т-клетките при някои СVID болни експресират повърхностни маркери, индициращи хронична активация. Други автори установяват понижена експресия на CD40L върху Т клетките след активация, нисък брой експресиращи атрактин и L-селектин клетки, нарушен CD4/CD8 TCR репертоар, липсваща популация на антиген-специфични Т клетки след ваксинация, нарушена цитокинова продукция и други. За заболяването са характерни също така повишеният брой CD8+ Т клетки с инвертен CD4/CD8 имунологичен индекс. Нарушенията в супресорно-цитотоксичните клетки се свързват с нарушена цитокинова секреция, пониски стойности на паметовите В клетки и по-тежка клинична изява, вкл. експанзия на „големи гранулирани лимфоцити” в комбинация с хепатомегалия и рецидивираща цитомегаловирусна инфекция. Клиничната изява включва остри, рецидивиращи и нерядко хронични инфекции, засягащи основно дихателната и храносмилателна системи. Освен инфекциозната патология, пациентите са с повишен риск от развитие на автоимунитет и злокачествени заболявания. Засегнати са еднакво и двата пола. Въпреки, че не съществуват точни данни за честотата на заболяването, се приема, че тя варира от 1:10 000 до 1:50 000 като на този етап се приема, че това е най-честият първичен имуноен дефицит, изискващ медицински грижи. Първите симптоми се проявяват след 2 годишна възраст. В основата на поставяне на диагнозата е значителното понижаване нивото на ИгГ и на поне един от останалите два основни имуноглобулинови класа (ИгА и ИгМ), като в същото време се изключват други ясно дефинирани причини за хипогамаглобулинемия. Допълнителни диагностични критерии са липсата на изохемаглутиназини и/или липсващ специфичен антигенен антителин отговор. Установените при СVID мутации като тези в гените ICOS, TACI, BAFF-R, CD19, CD20 и CD81 са намерени едва при 15% от пациентите, като при останалите 85% се предполага участието на други генетични системи. През последните години усилено се проучват патогенетичните механизми, залегнали в основата на развитие на СVID. Описани са редица фенотипни и функционални нарушения както в специфичния така и в неспецифичния/ във вродения първичния имуноен отговор, но тяхната разнородна същност при различните пациенти, както и липсата на сравнителни и комбинирани анализи при изследваните групи затруднява значително дефинирането на всички възможни имунопатогенетични пътища. При пациентите с СVID се провежда имунозаместителна терапия с интравенозен или субкутанен имуноглобулин. Практика

е интравенозното приложение да се започва в доза 400 мг/кг/месечно, като в началото на терапията се инфузират няколко допълнителни дози с цел по-бързо повишаване нивото на ИгГ. Необходимо е известно време за насищане на екстравазалното пространство, поради което нивото на ИгГ се оценява на третия месец от започване на терапията и при необходимост дозата се корегира. При пациенти с хронични белодробни усложнения, васкулити, ревматологични усложнения, хронична диария, протеин губеща ентеропатия или ненаддаване на тегло може да е необходима по-висока доза (800 – 1000 мг/кг/месец) за контрол на болестните изяви. Като алтернатива на интравенозните препарати са разработени препарати за подкожно приложение (SCIG). Проучвания, сравняващи ефекта от интравенозна и субкутанна имуноглобулинова терапия, показват еквивалентна ефикасност по отношение честотата на инфекциите. Подкожното приложение на имуноглобулините демонстрира по-добро толериране и тенденция за по-добра клинична ефективност в сравнение с интравенозния път на апликация. Определянето на индивидуалните дози и успехът от терапията зависят от следните фактори: клиничното състояние на пациента, нивото на ИгГ, честотата на инфекциите, тежестта на инфекциите, качеството на живот и съдействието от страна на пациентите. При пациентите при наличие на често рецидивиращи вирусни инфекции си включва имуномодулираща терапия с Изопринозин по схема. Започва се с начална доза 50 мг/кг/дн, която се редуцира постепенно в рамките на период от три месеца.

**Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)**

D83.1

**Код на заболяването по Orpha code**

ORPHA1572

**Епидемиологични данни за заболяването в Република България**

През 2006 год. в УМБАЛ "Александровска" е създаден национален регистър на пациентите с първични имунни дефицити. Това позволява както събирането на данни за честотата на ПИД в страната, така и мониториране на състоянието на болните. В момента общият брой на регистрираните пациенти наброява 164 човека. От тях 21 пациента са с обикновен променлив имунодефицит, като 4 от тях са диагностицирани през 2015 год. В ККИ бяха проучени 10 болни (средна възраст 33,5 г., 4 мъже и 6 жени) диагностицирани и проследявани за периода 2002-2014 год. Възрастта на изява на симптомите беше между 4 и 39 г., а диагностичното забавяне средно 10,8 год. В клиничната изява доминираха инфекциите на дихателната система, следвани от бронхиектазна болест и спленомегалия. При един пациент се описа неинфекциозно засягане на храносмилателната система. По време на лечението се отчете повишаване средното ниво на ИгГ от 0,6 до 7,3 г/л. Средният брой инфекции на пациент намаляха от 10,3 на 2,1. Средната годишна употреба на антибиотици беше редуцирана от 8,5 на 2,3 приема. При половината болни трайно се негативира микробиологичната находка в засегнатите органи, като същевременно се подобри и тегловия прираст.

**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 имуноен дефицит в УМБАЛ „Александровска“. Медицински преглед, 51, 2015, №6, стр. 38-46.

### **Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

Въпреки, че не съществуват точни данни за честотата на заболяването, се приема, че тя варира от 1:10 000 до 1:50 000 като на този етап се приема, че това е най-честият първичен имуен дефицит, изискващ медицински грижи. Данни за заболяването сред населението в Европейския съюз фигурират в базата данни на ESID. Очакван брой засегнати индивиди за Българската популация са между 140 и 700.

### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Common variable immunodeficiency - an update Ulrich Salzer, Klaus Warnatz and Hans Hartmut Peter, *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14:223

### **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 заболяване, а именно разпространение под 5:10 000 души сред населението на ЕС, включително и в България.

### **Критерии за диагностициране на заболяването**

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

Най-малко едно от следните условия:

- Повишена възприемчивост към инфекции
- Автоимунни прояви
- Грануломатозни заболявания
- Необяснима поликлонална лимфопролиферация
- Засегнат член на семейството с антители дефицит
- Значително понижено ниво на ИгГ и значително понижено ниво на ИгА, с или без понижено серумно ниво на ИгМ (измерено най-малко двукратно; <2SD от нормалното ниво за съответната възраст;

И поне едно от следните условия:

- Лош антителин отговор към ваксини (и/или отсъствие на изохемаглутиници)
- Ниски switched паметови В клетки (<70% от референтната стойност за съответната възраст)
- Изключване на всички вторични причини за хипогамаглобулинемия, липса на данни за тежък Т клетъчен дефицит и поставяне на диагнозата след четири годишна възраст

Общият вариабелен имуен дефицит (common variable immunodeficiency или CVID) включва група от хетерогенни състояния, обединени от нарушена продукция на имуноглобулини и протективни антитела (дефектен антителин отговор след ваксинации с протеинови и полизахаридни ваксини), което най-често, но не винаги се манифестира с рекурентни бактериални инфекции. Най-честите симптоми са остри, рецидивирани инфекции, засягащи основно дихателната и храносмилателна системи. Освен инфекциозната патология, пациентите са с повишен риск от развитие на автоимунитет и злокачествени заболявания. За момента точната патогенеза на заболяването не е известна. Освен нарушенията в диференциацията на В клетките и нарушената продукция на имуноглобулини, при тези пациенти са описани и редица други Т клетъчни дефекти. Понижените регулаторни CD25+FoxP3+-CD4+ Т клетки клинично се

асоциират с автоимунитет, развитие на грануломи, спленомегалия и експанзия на CD21low В клетки. Въпреки че, повечето случаи на CVID са спорадични е установено, че в около 10–20% има фамилност, като в около 80% от случаите става въпрос за автозомно доминантно унаследяване.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Диагностични критерии на ESID Vojtech Thon, Natalia Martinez, Maria Kanariou, Klaus Warnatz, Isabella Quinti, Helen Chapel  
Common variable immunodeficiency - an update Ulrich Salzer, Klaus Warnatz and Hans Hartmut Peter, *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14:223  
Comparison of Diagnostic Criteria for Common Variable Immunodeficiency Disorder Rohan Ameratunga, Maia Brewerton, Charlotte Slade, Anthony Jordan, David Gillis, Richard Steele, Wikke Koopmans, and See-Tarn Woon *Front Immunol.* 2014; 5: 415

**Алгоритми за диагностициране на заболяването**

Съществува утвърден алгоритъм за диагностика на пациенти с CVID (Лабораторно диагностичен алгоритъм за доказване на първични имунни дефицити (ПИД)), разработен на база на европейските и световни препоръки (ESID и PAGID)

На всички болни с обикновен променлив имунодефит се провеждат следните изследвания:

1. Клинична оценка - снемане на анамнеза, вкл. фамилна анамнеза и физикално изследване
2. Специфични имунологични изследвания:
  - Оценка на хуморален имунен отговор
    - количествено
    - функционално – постваксинален антителин отговор
  - Оценка на клетъчен имунен отговор
    - Имунофенотипизиране на лимфоцитни популации – разширен панел на Т клетъчните субпопулации, включващ изследване на регулаторни Т хелперни лимфоцити, наивни, централно-паметови, ефектор-паметови и крайно диференцирани ефекторни Т клетки.
    - Функционални изследвания – определяне на Т клетъчна активация
3. Клинико-лабораторни изследвания - на всички болни се изследват пълна кръвна картина с ДКК, общ белтък, албумин, чернодробни ензими, остатъчно-азотни тела, АКР, вит Д
4. Микробиологично изследване на секрети (гърлен, носен, хрчка, фецес)
5. Функционално изследване на дишането (ФИД)
6. Образни изследвания- Ро 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 всички имунодефицити с нарушение в имуноглобулиновата синтеза. В около 10–20% има фамилност, като в около 80% от случаите става въпрос за автозомно доминантно унаследяване, без до момента да е установен подлежащия генетичен дефект.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Common variable immunodeficiency - an update Ulrich Salzer, Klaus Warnatz and Hans

Hartmut Peter, *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14:223

Диагностични критерии на ESID Vojtech Thon, Natalia Martinez, Maria Kanariou, Klaus Warnatz, Isabella Quinti, Helen Chapel

Comparison of Diagnostic Criteria for Common Variable Immunodeficiency Disorder

Rohan Ameratunga, Maia Brewerton, Charlotte Slade, Anthony Jordan, David Gillis, Richard Steele, Wikke Koopmans, and See-Tarn Woon *Front Immunol.* 2014; 5: 415

#### **Алгоритми за лечение на заболяването**

Общият вариабилен имуноен дефицит включва хетерогенна група от заболявания с различна патогенеза. Въпреки различните имунологични механизми при отделните заболявания клиничната изява се определя от наличната хипогамаглобулинемия, чието лечение е имунозаместителна терапия.

Лечението на пациентите с CVID 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 на първични имунни дефицити; Алгоритъм за провеждане на заместителна терапия при първични имунодефицити) са съобразени с международните изисквания. При всички пациенти с обикновен променлив имунодефицит се провежда регулярна имунозаместителна терапия с човешки гамаглобулин. Дозата и честотата на вливанията се определят от нивата на серумния ИгГ и клиничното състояние на пациента. Цели се достигане и поддържане ниво на серумен ИгГ >6 гр/л. При това ниво се регистрира статистически по – ниска честота на инфекциите при тези пациенти, с намаляване на броя хоспитализации за година и брой пролежани леглодни. Приложението на интравенозните имуноглобулинови препарати крие и известни рискове. Наблюдават се три категории риск – незабавна алергична реакция, реакция няколко часа след инфузия, както и риск от трансфузия на инфекциозни агенти.

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

#### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

An Update on Treatment Strategies for Common Variable Immunodeficiency Drahomíra Detková, MD, PhD; Teresa Español, MD, PhD *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5(4):381-390.  
How I treat common variable immune deficiency Charlotte Cunningham-Rundles 1 July 8, 2010; *Blood*: 116

#### **Алгоритми за проследяване на заболяването**

Всеки пациент с CVID 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 ИгГ- ежемесечно, с цел оптимизиране на имунозаместителната терапия
  - изследване серумните нивата на останалите имуноглобулинови класове- ИгА, ИгМ, ИгЕ
  - изследване на клетъчен имунитет- имунофенотипизиране на лимфоцити
- провеждане на контролни лабораторни изследвания – ПКК и биохимия, с цел

<p>ранно диагностициране на настъпили усложнения и превенция на страничните ефекти от прилаганите медикаменти</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При показания се извършват и др. функционални и инструментални изследвания- ФИД, КАТ, ФГС,ФКС</li> <li>• Консултация с други специалисти- пулмолози, гастроентеролози, хематолози и др. при необходимост, във връзка с най-честите усложнения на болестта.</li> </ul> <p>На базата на получените клиничко-лабораторни резултати се оптимизира дозата на имунозаместителния медикамент. Издава се протокол за продължаване на терапията.</p> <p>При пациентите с CVID могат да се развият следните усложнения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Белодробни усложнения, включващи бронхиектазна болест, абсцеси, лимфоиден интерстициален пневмонит</li> <li>- Автоимунните прояви са с различна честота сред различните популации, което предполага различен генетичен терен. Има някои доказателства, че по-често се проявяват при пациенти с ранна изява на болестта. Най-честата автоимунна проява е цитопенията в около 5-8% от пациентите с CVID и е представена предимно от идиопатична тромбоцитопенична пурпура, автоимунна хемолитична анемия и значително по-рядко от автоимунна неутропения.</li> <li>- мултисистемна гранулома</li> <li>- гастроинтестинални прояви (необяснима ентеропатия). Около половината от болните притежават хистологична картина, наподобяваща тази при цъолиакия. При част от тях се установяват грануломи. В около 20% се наблюдава нодуларна лимфоидна хиперплазия, а в около 30% възпалителни чревни заболявания. В около 30% от болните с CVID се установява спленомегалия</li> <li>- При 2–8% от пациентите с CVID се диагностицират предимно В-клетъчни Неходжкинови лимфоми (НХЛ).</li> </ul>
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>
<p>How I treat common variable immune deficiency Charlotte Cunningham-Rundles1 July 8, 2010; Blood: 116</p>
<p><b>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</b></p>
<p>При пациентите с CVID възникват най-често усложнения от страна на дихателната система – ХОББ, бронхиектазна болест, белодробни абсцеси и емпиеми, които налагат паралелно с патогенетичната и симптоматична терапия прилагането на рехабилитационни процедури - постурален дренаж и дихателна гимнастика.</p>
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>
<p><b>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</b></p>
<p>При всички пациенти със съмнение за CVID се извършват скринингови имунологични изследвания. При пациенти с установена хипогамаглобулинемия се провеждат разширени специализирани имунологични изследвания с цел потвърждаване на диагнозата.</p> <p>Провежда се скринингово изследване на серумни имуноглобулини при родственици първа линия на пациентите, поради честото развитие на друг хуморален ИД при тях. За момента при дъщерята на един от пациентите ни се доказва селективен ИгА дефицит.</p> <p>При пациентите с CVID се провежда профилактика на вирусните инфекции през</p>

есенно-зимния период с имуномодулищи 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 СVID с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система в различни възрастови периоди свързани със създаването и остаряването на имунната система.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

**Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба**

Лечението на пациенти с доказани ПИД - деца и възрастни, се покрива от НЗОК по Клинична пътека, включена в пакета дейности, гарантиран от бюджета на НЗОК. Алгоритъмът на КП е разработен от група имунолози и педиатри, с опит в обслужването на пациенти с ПИД.

Лекарствени продукти за Извънболничното заместително лечение на пациентите с наследствени имунофедичити 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 СVID с оглед разработване на програма за профилактично изследване на имунната система в различни възрастови периоди свързани със създаването и остаряването на имунната система.

Създаване на клинични процедури за високо-специализирана диагностика на ПИД, с продължителност 12 до 24 часа, и на по-ниска цена от КП. Те биха покрили лабораторните изследвания, необходими за протокола за заместителна терапия в извънболничната помощ; проследяването и обучението на пациентите, които реално се извършват в болничната, а не в извънболничната среда.

**Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)**

Първият в България случай на пациент с обикновен променлив имунодефицит е диагностициран от проф. д-р Е.Наумова през 1997 год. Опитът на екипа от Клиника по клинична имунология към УМБАЛ «Александровска» в лечението на болни с общ вариабилен имуноен беше натрупан през последните 10 години. Реимбурсирането на имуноглобулиновите препарати от НЗОК през изминалите 2 години интензифицира прилагането им и позволи оценка на ефективността на лечението при болните с този имуноен дефицит. В ККИ се проследяват регулярно 12 болни с различни форми на обикновен променлив имуноен дефицит, включително и нефамилна хипогамаглобулинемия. Бяха проучени 10 болни (средна възраст 33,5 г., 4 мъже и 6 жени) диагностицирани и проследявани в Клиника по клинична имунология за период 2002-2014 год. Възрастта на изява на симптомте беше между 4 и 39 г., а диагностичното забавяне средно 10,8 год. В клиничната изява доминираха инфекциите на дихателната система, следвани от бронхиектазна болест и спленомегалия. При един пациент се описа неинфекциозно засягане на храносмилателната система. Лечението и клиничното проследяване беше извършено за период от 18 месеца. Първоначално се приложи IVIG за различен период от време в зависимост от имунния отговор и честотата на инфекциозните усложнения. В следствие 7 пациента преминаха на подкожна

форма на приложение, а 1 пациент от SCIG примиha към IVIG. Дозата на човешки имуноглобулин при различните пациенти беше строго индивидуализирана с вариации между 400 и 780 мг/кг. По време на лечението се отчете повишаване средното ниво на ИгГ от 0,6 до 7,3 г/л. Средният брой инфекции на пациент намаляха от 10,3 на 2,1. Средната годишна употреба на антибиотици беше редуцирана от 8,5 на 2,3 приема. При половината болни трайно се негативира микробиологичната находка в засегнатите органи, като същевременно се подобри и телговия прираст. Съществени изводи от това проучване сочат, че клиничният отговор не винаги корелираше с нивото на ИгГ и/или индивидуалната доза на препаратите. Подкожното приложение на имуноглобулините демонстрира по-добро толериране и тенденция за по-добра клинична ефективност в сравнение с интравенозния път на апликация. Беше установено, че определянето на индивидуалните дози и успехът от терапията зависят от следните фактори: клиничното състояние на пациента, нивото на ИгГ, честотата на инфекциите, тежестта на инфекциите, качеството на живот и съдействието от страна на пациентите.