

ПЕТНАДЕСЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

13-14 септември 2024 г.
Хотел Империл – Пловдив



СБОРНИК С ПРЕЗЕНТАЦИИ

С ПОДКРЕПАТА НА:



Златен спонсор



Златен спонсор



Златен спонсор



Златен спонсор



Златен спонсор



Спонсор научна сесия



Спонсор научна сесия



Спонсор научна сесия

ПЕТНАДЕСЕТА НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

хотел Империял, гр. Пловдив

13-14 септември 2024 г.

ПОД ПАТРОНАЖА НА



Комисия по здравеопазване
към 50-то Народно събрание
на Република България



Министерство на
здравеопазването



Национална
здравноосигурителна каса

С подкрепата на:



Златен спонсор



Златен спонсор



Златен спонсор



Златен спонсор



Златен спонсор



Спонсор научна сесия



Спонсор научна сесия



Спонсор научна сесия

ISSN 1314-3581

- Приложение към „Редки болести и лекарства сираци“ (Година 15, брой 2, 2024).
- Сборникът се издава от Българска Асоциация за Промоция на Образование и Наука (БАПОН).

БАПОН

4017 Пловдив, ул. „Братя Свещарови“ 4

e-mail: info@raredis.org

тел./факс: 032 57 57 97

- БАПОН не носи отговорност за верността на съдържанието на публикуваните материали.
- Публикуваните материали могат да не отразяват мнението на БАПОН.
- Сборникът се разпространява безплатно при коректно и пълно позоваване на оригиналния източник.

БАПОН 2024 © Всички права запазени

ОРГАНИЗАЦИОНЕН КОМИТЕТ

Али Беделов	Иван Атанасов
Ангел Учков	Камен Петков
Антония Милушева	Костагин Димитров
Божидар Балабанов	Костагин Костагинов
Ванеса Петрова	Нели Данаилова
Владимир Томов	Ралица Райчева
Георги Искров	Рая Щерева
Георги Стефанов	Румен Стефанов
Евелина Ръжева	Семих Азиз
Елена Митова	Стефан Стефанов
Елеонора Христова-Атанасова	Хрис-Мария Славова

НАУЧЕН КОМИТЕТ

Акад. Иван Миланов	Доц. Петър Руев
Акад. Лъчезар Трайков	Доц. Ралица Райчева
Проф. Гергана Петрова	Доц. Ралица Робева
Проф. Ивайло Търнев	Доц. Соня Христова
Проф. Румен Стефанов	Доц. Хасан Бурнусузов
Проф. Сабина Захариева	г-р Айлин Фейзуллова
Проф. Снежина Василева	г-р Ивайло Василев
Проф. Шима Мехрабиан-Спасова	г-р Ивеста Кирова
Проф. Юлиан Ананиев	г-р Мила Байчева
Доц. Атанаска Еленкова	г-р Мина Маркова
Доц. Георги Искров	г-р Симона Маркова
Доц. Ивелина Йорданова	г-н Владимир Томов
Доц. Иван Янков	г-жа Елена Енева



Уважаеми колеги и приятели,

Пред Вас е сборникът с научни доклади от 15-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци. За петнадесета поредна година водещи медицински специалисти, здравни власти, студенти по медицина, пациенти, и представители на индустрията се събраха да представят и обсъдят новостите и актуалните тенденции в диагностиката, лечението и проследяването на редките болести и достъпа до иновации в областта на редките заболявания и лекарствата сираци.

Бих желал да благодаря на лекторите и модераторите, както и на всеки един от Вас за Вашето участие и индивидуален принос. Представените лекции и научни доклади обогатяват нашите познания за редките болести и са реална предпоставка за по-добри, по-качествени грижи за хората с редки заболявания у нас и техните близки.

Тази година по време на събитието отбелязваме 20 години от създаването на Институт по редки болести, чийто екип успешно е осъществил развитието на националната политика и стратегия за редки болести, предоставил е информация и консултации за пациенти и медицински специалисти, както и успешно е реализирал редица обучения, проекти и семинари.

Можете да следите актуалните събития и на интернет сайта на Института по редки болести.

проф. д-р Румен Стефанов, дм
От името на Организационния комитет

Съдържание

АКАДЕМИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ	6
СЕСИЯ 1 „ОТКРИВАНЕ”	22
СЕСИЯ 2 „РЕДКИ БОЛЕСТИ В НЕВРОЛОГИЯТА”	34
СЕСИЯ 3 “РЕДКИ БОЛЕСТИ В ПЕДИАТРИЯТА”	46
СЕСИЯ 4 “РЕДКИ БОЛЕСТИ В ДЕРМАТОЛОГИЯТА”	53
СЕСИЯ 5 „РЕДКИ БОЛЕСТИ В ЕНДОКРИНОЛОГИЯТА”	74
СЕСИЯ 6 „НЕОНАТАЛЕН СКРИНИНГ И ДИАГНОЗА НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ В НЕФРОЛОГИЯТА”	80

АКАДЕМИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ

- ▶ **Редките болести в пулмологията**
Г. Петрова
- ▶ **Синдром на късо тънко черво в детска възраст - новости в храненето и медикаментозната терапия**
И. Янков
- ▶ **Кога да мислим за имунен дефицит?**
Х Бурнусузов

РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ В ПУЛМОЛОГИЯТА

Гергана Петрова

Белодробен зачатък	Псевдоглангуларен период	Каналикуларен период	Сакуларен период	Алвеоларен период
3-6 гес. сед.	6-17 гес. сед.	16-26 гес. сед.	26-36 гес. сед.	След 36 гес. сед.
	4-7 сед.	Формиране на трахея и ларинкс	20 сед.	Белодробна васкуларизация
	8-10 сед.	Затваряне на плеро-перитонсалните канали, формиране на плерална лимфна мрежа		

Рядко → животозастрашаващо или хронично инвалидизиращо състояние с ниско разпространение, **засягащо 5 или по-малко души на всеки 10 000**

Половината от тези редки заболявания засягат деца

около 80% са резултат от генетичен дефект (други са дегенеративни или пролиферативни заболявания)

6–8% от населението ще бъде засегнато от рядко заболяване

Около 300 млн. хора по света страдат от редки белодробни заболявания

Възраст	Клинична изява
Пренатална	Маса в гръдния кош Плерален излив Фетален хидропс Олигохидрамнион или полихидрамнион Други асоциирани аномалии
Новородено	Дихателна недостатъчност Стридор Пенообразни секрети от устата, които не може да преглътне Сърдечна недостатъчност Случайна находка Цианоза при здраво дете Дихателни затруднения
По-голямо дете	Рекурентни инфекции Хемофтиза, хемоторакс Бронхиектазии, бронхо-плерална фистула Стероид резистентна обструкция на дихателните пътища Случайна находка – клинично, рентгенологично Необясними задух и лесна умора Сърдечна недостатъчност Кашлица при пиене на течности Белодробен емболизъм (рядко) Малигнена трансформация

Пулмологията..... условно разделяме

Редки болести при децата	Редки болести при възрастните
Вродени аномалии	AATD
PCD	IPF
CF	PAN
ChILD	Редки видове рак
PLSCH	LAM
CGD	Саркоидоза
VO	

Белите дробове страдат и при системни заболявания и при НМЗ

Възможни локализации на аномалиите на дихателната система

- Ноздри
- Ларинкс
- Трахея
- Бели дробове

Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 9th edition, 2018

FIG. 18.8 A large valvular cyst seen on fiberoptic bronchoscopy. It was subsequently resected at mediastinoscopy.

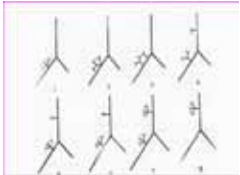
Класификация:

1. Аномалии на трахеята

- вродена стеноза на трахеята
- трахеомалация и трахеомегалия
- аномалии във разделянето на трахеята на бронхите
- допълнителни разклонения/трахеален бронх, кисти, дивертикули и др./

2. Аномалии на бронхите

- агенезия на белия дроб
- аплазия
- хипоплазия
- кистични заболявания



Кистични белодробни заболявания



- Вродена малформация на дихателните пътища (СРАМ)
- Бронхогенни кисти
 - интрапулмонални и медиастинални. Интрапулмоналните - грешка в развитието на белодробната ембрионална пъпка. По-често се засягат долните лобове.
- Белодробна секвестрация
 - Деорганизиран съдов и ДП, интра/екстрапулмонарни, изхранващ аномален съд от аортата, обикновено в един лоб
- Вродено лобарно свръхраздуване (вроден лобарен емфизем)
 - Произхожда от слабо развития хрущял в големите ДП. ДП стават много меки, колабират и задържат част от въздуха с всяко вдишване. Обикновено са в горните лобове от едната страна на гръдния кош.

Недоразвитие на бронхопулмоналната система

- Класификация на Monaldi:
 1. агенезия на белия дроб,
 2. аплазия,
 3. хипоплазия и
 4. недоразвитие на малките бронхи.






ВЛЕ


Недоразвитие на бронхопулмоналната система

- Класификация на Monaldi:
 1. агенезия на белия дроб,
 2. аплазия,
 3. хипоплазия и
 4. недоразвитие на малките бронхи.

Недоразвитие на бронхопулмоналната система

- Класификация на Monaldi:
 1. агенезия на белия дроб,
 2. аплазия,
 3. хипоплазия и
 4. недоразвитие на малките бронхи.




CPAM – congenital pulmonary airway malformation

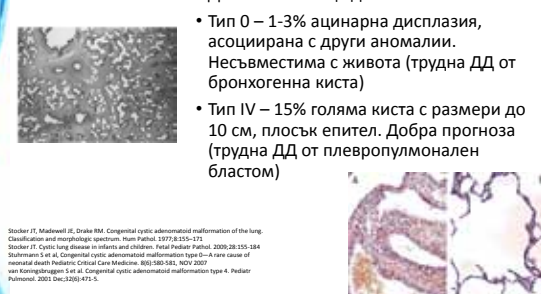
Оформя се в края на V-та, началото на VI-та седмица

Липса на бронхиален хрущял
Липса на бронхиални тубуларни жлези
Наличие на висок стълбовиден епител
Свръхпродукция на терминални бронхиоларни структури с оформяне на кисти без алвеоларна диференциация
Масивно разширение на засегнатия лоб



Хистологична класификация 2002


- Добавени са още два типа
- Тип 0 – 1-3% ацинарна дисплазия, асоциирана с други аномалии. Несъвместима с живота (трудна ДД от бронхогенна киста)
- Тип IV – 15% голяма киста с размери до 10 см, плосък епител. Добра прогноза (трудна ДД от левропулмонален бластом)



Stocker JT, Madhwal JJ, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. Hum Pathol. 1977;8:155-171.
 Stocker JT. Cystic lung disease in infants and children. Fetal Pediatr Pathol. 2009;28:155-184.
 Stuhmann S et al. Congenital cystic adenomatoid malformation type 0-A rare cause of neonatal death. Pediatric Critical Care Medicine. 8(3):180-182, 10/2007.
 van Koningsdammen S et al. Congenital cystic adenomatoid malformation type 4. Pediatr Pulmonol. 2001 Dec;32(6):475-5.

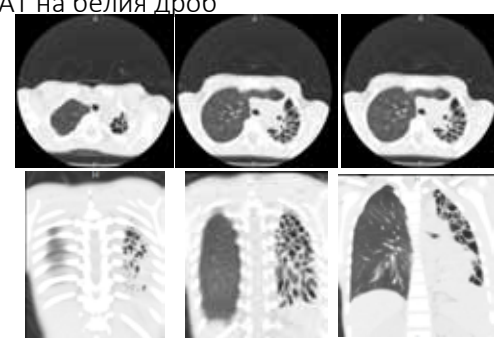
Класификация на Стокър 1977

Тип I
 Псевдомногослоен епител
 50% от постнаталните случаи- множество кисти, пълни с въздух и течност, с размер от 3 до 10 cm, с нормални алвеоли между тях. Обикновено доминира една от тях
 Този тип има много благоприятен изход – в 90 % от случаите пациентите преживяват.



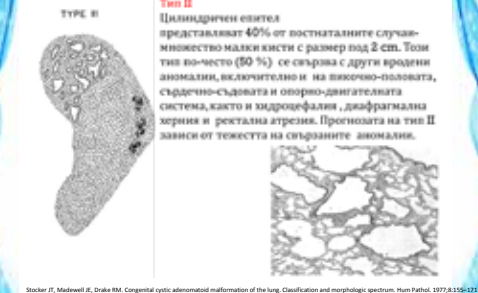
Stocker JT, Madhwal JJ, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. Hum Pathol. 1977;8:155-171.
 Stocker JT. Cystic lung disease in infants and children. Fetal Pediatr Pathol. 2009;28:155-184.

КАТ на белия дроб



Класификация на Стокър 1977

Тип II
 Цилиндричен епител
 Представяват малки кисти с размер под 2 cm. Този тип по-често (50 %) се свързва с други вродени аномалии, включително и на външно-половата, сърдечно-съдовата и опорно-двигателната система, както и хидроцефалия, диафрагмална херния и ректална атрезия. Прогнозата на тип II зависи от тежестта на свързаните аномалии.



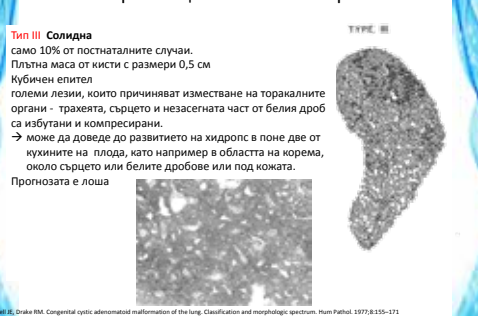
Stocker JT, Madhwal JJ, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. Hum Pathol. 1977;8:155-171.
 Stocker JT. Cystic lung disease in infants and children. Fetal Pediatr Pathol. 2009;28:155-184.

Комплексни аномалии

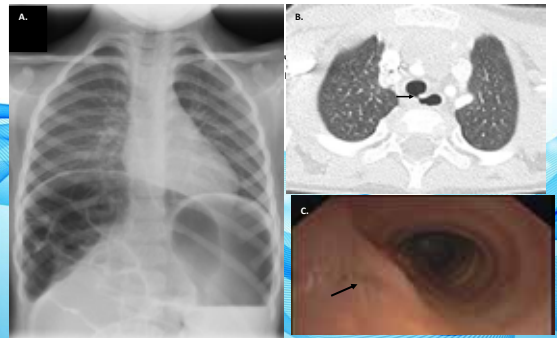


Класификация на Стокър 1977

Тип III **Солидна**
 само 10% от постнаталните случаи.
 Плъзна маса от кисти с размери 0,5 cm
 Кубичен епител
 големи лезии, които причиняват изместване на торакалните органи – трахеята, сърцето и незасегнатата част от белия дроб са избухнати и компресирани
 → може да доведе до развитието на хидропс в поне две от кукините на плода, като например в областта на корема, около сърцето или белите дробове или под кожата.
 Прогнозата е лоша



Stocker JT, Madhwal JJ, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. Hum Pathol. 1977;8:155-171.
 Stocker JT. Cystic lung disease in infants and children. Fetal Pediatr Pathol. 2009;28:155-184.

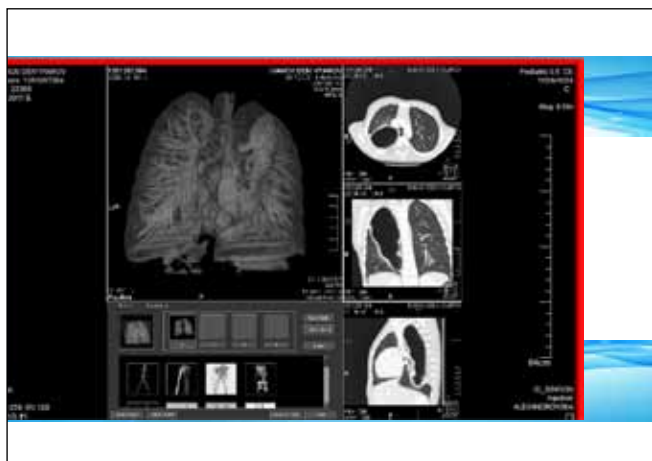


Sacco D. Ped Pulmonol 2009;144:244-8.



Първична цилиарна дискинезия

Група заболявания с дисфункция на рещичките, но не причинени от инфекция.



Първична цилиарна дискинезия (PCD)

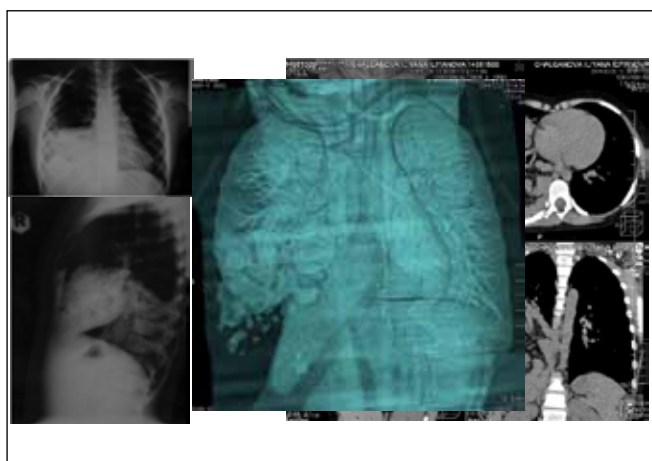
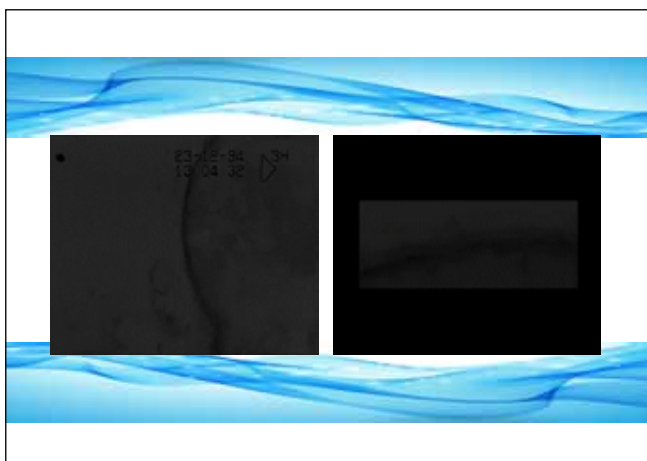
- Асоциира се с абнормна цилиарна структура и функция
- задръжка на мукус и бактерии в респираторния тракт
- хронично ото-сино-пулмонално заболяване, аномалии в разположението на органите и абнормна подвижност на сперматозоните.
- Диагностиката на PCD изисква:
 - наличие на характерен клиничен феномен
 - и /или определен чрез електронен микроскоп дефект в структурата на цилиите
 - или доказателство за абнормна цилиарна функция.

Диафрагмална херния

Normal

Congenital Diaphragmatic hernia

defect



За муковисцидозата... 13:40 Бална зала

© Salomon, Linnart 2009
Wunder, Prog-Beipr Nr. 2005

4 критерия за диагноза

1. Респираторни симптоми (кашлица, задых, тахипнея)
2. Белези на хронично белодробно заболяване (напр. барабани пръсти, „невиреене“)
3. Хипоксемия
4. Дифузни рентгенологични изменения

За диагнозата е необходимо пациентът да покрива 3 от посочените критерии и да бъдат изключени заболявания като муковисцидоза, бронхиектазии, нервно-мускулно заболяване.

Bush A et al Thorax. 2015 Nov;70(11):1078-84. 1.

Респираторни нарушения при НМЗ

Лизозомни болести
Протеинова непомосимост (лизозимур)

Лизозомни болести
Протеинова непомосимост (лизозимур)
Гликогеноза тип I и II
Болест на Farber
Наследствената ортова ацидурия

Niemann-Pick тип A и C
Болест на Gaucher тип II и III
Органни ацидемии
Митохондриални заболявания

Краниофациални деформации и/или аномалии на меките тъкани
Мукополизахаридоза

Обструкция на ГДП ± ОСА

Инфекции на ДДП

Алвеоларна протеиноза

Хронични аспирации (ИНПР)

Белодробна хипертония

Имунен дефицит

Дифузия на дихателна мускулатура или абнормна механика поради уголемени органи.
Митохондриални болести
Мукополизахаридоза
Вечки НМЗ с увеличени органи (лизозомни) и/или неврологично засягане

Хронична хипоксемия, вследствие на ILD, интрапумонални шунтове заради чернодробното увреждане и/или инфекция на съдовите с абнормни клетки или метаболити

Болест на Gaucher тип I
Гликогеноза тип Ia и Ib
Болест на Wolman, HUPRA
Некетонна хипергликемия

European Respiratory Review Dec 2013, 22 (130) 437-453; DOI: 10.1183/09059180.00008012

Други аномалии? ИМА → ABCA3 (СТЕРДИТНО)

Хипотиреоидизъм, абнормен тонус или джигител ДНФУНКЦИОНАЛНА ИМА → FOXF1

ДНФУНКЦИОНАЛНА ИМА → NKX2-1

ДНФУНКЦИОНАЛНА ИМА → SFTPC

Алвеоларна протеиноза ИМА → ABCA3 (СТЕРДИТНО)

ИМА → CSFR2A CSFR2A

RDS
PNH
DMD?
Алвеоларна протеиноза

Kurland G et al. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188:376.

Пътят на един нещастен човек

Пирамем

Високо кръвно

Кашлица

Болка в корема

Деменция

Натъпяване + още болка в корема

Аритмия с хронична диария

ACE инхибитор

Кортикостероиди

п.ос

PP1*

* Води до B12 дефицит

Генетични причини за ИБЗД

Тип	Алвеоларна дисплазия	категория	SP-B дефицит	ABCA3 дефицит	SP-C дисфункция	Мозък-мезентерична вена без синдром	DM-CG респираторен дефицит	Лизозомна протеинова непомосимост
Ген	FOXP1	SFTPB	ABCA3	SFTPC	TFE1 (NKX2.1)	CFHRA	SIC1A7	SIC1A7
Локус	16q24.1	2p23-p11.3	16q11.3	4p21	14q11.3	19p13.2	19p13.3	14q11.2
Инцизионален	AD, спорадично	AK	AK	AD, спорадично	AD, спорадично	AK	AK	AK
Типичен симптом	хипоксемия/цианоза	Загуба на функция	Загуба на функция	Резултат на пасивна вентилация	хипоксемия/цианоза	Загуба на функция	Загуба на функция	Загуба на функция
Начало на заболяването	Неонатален период	Неонатален период	Неонатален период	Неонатален период, деца и възрастни	Неонатален период, деца и възрастни	След 2-3-годишен възраст	Детство	Детство
Патогенетичен механизъм	Алвеоларна дисплазия с нарушена поддръжка белодробните вени	Сурфактантна дисфункция на метаболити	Сурфактантна дисфункция, метаболити	Сурфактантна дисфункция, метаболити	Сурфактантна дисфункция, метаболити	Първична венозна протеиноза	Първична венозна протеиноза	Първична венозна протеиноза
Допълнителни находки	Судурни, гастроинтестинални и лични полови мутации					Хипотиреоидизъм, Неврологични (включително хипотония, адрен и атаксия)		Хипотиреоидизъм, невиреене, повръщане
Прогноза	Тежка, фатална	Тежка, фатална (умира от 3-6 месеца)	Вариабилна - но може и като SP-B дефицит	Вариабилна	Вариабилна	—	—	Прогресивна
Терапевтични опции	ЕМО, имунизация с Ю	мисорон	Трансплантация; имунизация с Ю; лозодено или имунизаторно CM-CSF	КС, мидоксимилоран, азитромицин	КС, мидоксимилоран, азитромицин	КС, мидоксимилоран, азитромицин	симптоматично	Диета, добавяне на витамини

K. Hasegawa, S. Kure, Interstitial Lung Disease in Childhood: Clinical and Genetic Aspects, Clin Med Insights Crit. Respir Pulm Med. 2015;9(suppl 1):57-68

Засягане на белите дробове от лекарствата

Table 2. CAM-Induced Pulmonary Disorders

Agent	Disorder
Echinococci	Anaphylaxis
Evobium elatium	Unilateral edema with dyspnea
Mixed herbs, cinnamon	Asthma
Garlic	Angioedema, anaphylaxis
St. John's wort (Hypericum perforatum)	Decreased theophylline bioavailability
Anticholinergics, alkylalbuterol, salbutamol, salmeterol, ipratropium, tiotropium	Allergy
Singing nettles, Olea europaea	Lipid pneumonia/tronchiectasis
Intranasal oil/butter	Interstitial pneumonia

Table 1. Agents

Disorder	Agents
Pneumonitis and fibrosis	Acetaminophen, alkylalbuterol, salbutamol, salmeterol, ipratropium, tiotropium, Singing nettles, Olea europaea
Hypersensitivity lung disease	Amoxicillin, cephalosporins, methicillin, nitrofurantoin, trimethoprim-sulfamethoxazole
Noncardiogenic pulmonary edema	Acetaminophen, amitriptyline, aspirin, cytarabine, gemtastatin, hydrochlorothiazide, methadone, methicillin, morphine, nitroglycerin, propofol, tricyclic antidepressants, verapamil
Bronchospasm	Angiotensin-converting enzyme inhibitors, aspirin, alpha-blockers, beta-blockers, cephalosporins, hydrochlorothiazide, iodine radiocontrast, NSAIDs, penicillin, sulfonamides

NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug

Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016:1275-1294.

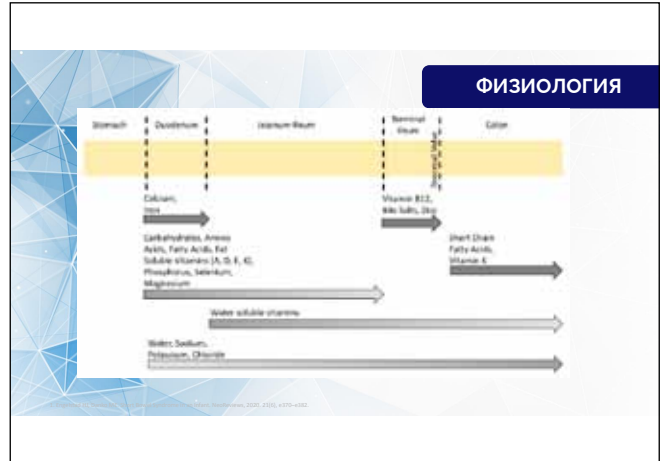


Благодаря за търпението и вниманието

gal_ps@yahoo.co.uk

СИНДРОМ НА КЪСО ТЪНКО ЧЕРВО В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ – НОВОСТИ В ХРАНЕНЕТО И МЕДИКАМЕНТОЗНАТА ТЕРАПИЯ

Иван Янков



Конфликт на интереси

Настоящата презентация не е подкрепена от финансова или образователна институция и не създава конфликт на интереси.

МАЛАБСОРБЦИЯ

- Клиничните характеристики на ТЧН варират в зависимост от степента и анатомията на чревната загуба;
- Способността на останалите черва функционално да компенсират резекцията;
- През първите 2 години остатъчното черво може функционално се адаптира;
- Илеумът се адаптира структурно и функционално, докато йеюнума може да се адаптира само функционално;

Ниска вероятност за ТЧН при пациенти с дължина на йеюнума > 35 cm.

Различна вероятност за ТЧН, но е по-голяма при пациенти с остатък на йеюнума < 60-65 cm.

Различна вероятност за ТЧН, но е по-голяма при пациенти с остатък на йеюнума < 115 cm.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- При възрастни нормалната дължина на тънкото черво, е 275 - 850 cm, в зависимост от начина на измерването;
- При доносно новородени дължината на тънкото черво е 160 cm и нараства до 600-700 cm през пубертета
- Дължина на функционален SB по-малка от 200 cm е прието определение за късо черво при възрастни;
- Синдромът на късото черво (ТЧН) е тънкочревна недостатъчност, причинена от намалена ентерочитна маса поради масивна резекция, вроден дефект или свързана със заболяване загуба на абсорбция.

Age (years)	Small Intestine Length (cm)
0-1	160-200
1-2	200-250
2-3	250-300
3-4	300-350
4-5	350-400
5-6	400-450
6-7	450-500
7-8	500-550
8-9	550-600
9-10	600-650
10-11	650-700
11-12	700-750
12-13	750-800
13-14	800-850
14-15	850-900
15-16	900-950
16-17	950-1000
17-18	1000-1050
18-19	1050-1100
20-29	1100-1200
30-39	1200-1300
40-49	1300-1400
50-59	1400-1500
60-69	1500-1600
70-79	1600-1700
80-89	1700-1800
90-99	1800-1900
100+	1900-2000

МАЛАБСОРБЦИЯ

- Навлизването на хранителни вещества в илеума забавя транзита на тънките черва и забавя изпразването на стомаха
- Не съществува такъв компенсаторен механизъм за йеюнума
- Резултатите са по-добри и при пациенти със запазено дебело черво защото дебелото черво помага за забавяне на преминаването на химуса
- Илеоцекалната клапа се счита за важен регулатор на скоростта на чревния транзит
- Илеоцекалната клапа е физическа бариера за антероградния поток от химус от дебелото към тънкото черво.
- Районът на илеоцекалната клапа представлява важно място за хормонална секреция (глюкагоноподобни пептиди 1 и 2 и пептид YY)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- Канадската асоциация на детските хирурзи - необходимост от ПХ повече от 42 дни след резекция на червата или остатъци от <25% очаквана дължина на червата за гестационна възраст ;
- Дружеството за детска тънкочревна недостатъчност - необходимост от PN за > 60 дни поради чревно заболяване или дисфункция;
- Резекция на повече от 70% от тънките черва и/или необходимост от ПХ за повече от 42 дни след чревна резекция и/или оставаща дължина на тънките черва от лигамента на Treitz по-малка от 50 cm за недоносени бебета, по-малка от 75 cm за доносно новородени и под 100 cm за дете на 1г. (NASPGHAN);
- Намаляване на тънкочревната функционалния минимум, необходим за усвояването на макронутриенти и/или вода и електролити, така че нужда от ПХ необходимо за поддържане на здравето и/или растежа (ESPEN);

ЧЕСТОТА И ЕТИОЛОГИЯ

- Приблизително 24,5 на 100 000 живородени/година
- Увеличава се през последните няколко десетилетия
- Подобрена преживяемост поради:
 - напредък в подкрепата на храненето
 - интензивните грижи за новородените
 - анестезия и хирургични техники
- Новородени
 - НЕК
 - Гастроксиза
 - Волвулус
 - Омфалоцеле
 - Атрезия на ТЧ
- Деца:
 - Волвулус и травма
 - Неоплазма
 - Радиационен ентерит
 - Съдови заболявания

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

- Дисбаланс на течности и електролити
- Дисрегулация на хормоните от ГИТ
- Нарушения в чревния мотилитет
- Дисбактериоза
- Усложнения, свързани с ЦВК
- Костна болест, поява на жлъчни и бъбречни камъни



Castro et al. (2019) Time and age-related changes of postnatal intestine: A 4-dimensional model of intestinal adaptation. J Pediatr. 2019;215:1085-90. doi:10.1016/j.jpeds.2019.05.014. PMID: 31111111

ЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

- Оптималната стратегия за доставка на храната (ОХ срещу ЕХ) и болус срещу непрекъснато хранене остават спорни;
- При деца с хронична диария непрекъснато ЕХ подобрява чревната абсорбция и теловния прираст;
- Болусното ЕХ води до циклични промени в плазмените нива на хормоните на ГИТ, които са важни за адаптацията и растежа;
- Комбиниран подход (непрекъснато хранене през нощта и болус през деня) се толерира най-добре;

Castro et al. (2019) Time and age-related changes of postnatal intestine: A 4-dimensional model of intestinal adaptation. J Pediatr. 2019;215:1085-90. doi:10.1016/j.jpeds.2019.05.014. PMID: 31111111

ЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

- Съставът и времето на ентерално хранене могат да повлияят постигането на ентерална автономия
- Ранното начало на ентералното хранене след резекция на червата подобрява степента на ентерална автономия
- Храните трябва да се увеличават постепенно според поносимостта
- Цел да осигури адаптирането на червата чрез използване на ГИТ
- Оралното хранене е по-физиологично от ентералното хранене

Castro et al. (2019) Time and age-related changes of postnatal intestine: A 4-dimensional model of intestinal adaptation. J Pediatr. 2019;215:1085-90. doi:10.1016/j.jpeds.2019.05.014. PMID: 31111111

ПАРЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

- ПХ значително подобри продължителността на живота на деца с ТЧН;
- Броят на децата, зависими от ПХ, се увеличавало постоянно;
- Крайната цел на ПХ е при подобрена абсорбция то да бъде прекратено или поне намалено;
- Дългосрочното приложение на ПХ се постига най-добре в дома;
- Позволява пълната хранителна подкрепа на деца с ТЧН;

Castro et al. (2019) Time and age-related changes of postnatal intestine: A 4-dimensional model of intestinal adaptation. J Pediatr. 2019;215:1085-90. doi:10.1016/j.jpeds.2019.05.014. PMID: 31111111

ЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

- Кърменето трябва да се стимулира;
- За кърмачета със ТЧН, кърмата често се избира за ЕН, но данните в подкрепа на този избор са ограничени;
- Кърмата съдържа растежни фактори, аминокиселини, имуноглобулини и други имунологично важни съединения, които могат да стимулират чревната адаптация;
- Кърмата съдържа фактори, поддържащи развиващата се чревна микробиота и имунната система на новороденото;
- Употребата на кърма може:
 - да доведе до по-малко дни на зависимост от ПХ
 - да намали риска от чернодробна болест, свързана с ТЧН

Castro et al. (2019) Time and age-related changes of postnatal intestine: A 4-dimensional model of intestinal adaptation. J Pediatr. 2019;215:1085-90. doi:10.1016/j.jpeds.2019.05.014. PMID: 31111111

ПАРЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

- ПХ е животоспасяваща терапия при пациенти със ТЧН и трябва да се започне рано, едновременно със загубата на тънкочревна маса;
- В опит да се сведе до минимум увреждането на черния дроб, трябва да се приеме парентерално хранене с ниско съдържание на мазнини (по-малко от 1 g/kg)
- Трябва да се допълва с есенциални мастни киселини (омега-3);
- ПХ трябва да бъде съобразено с нуждите на отделния пациент;
- Ранното спиране на ПХ може да доведе до висок от хиповитаминози;

Castro et al. (2019) Time and age-related changes of postnatal intestine: A 4-dimensional model of intestinal adaptation. J Pediatr. 2019;215:1085-90. doi:10.1016/j.jpeds.2019.05.014. PMID: 31111111

ЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

- Не се използват полимерни диети;
- Предпочита екстензивен хидролизат;
- Съдържа къси пептиди, по-добре абсорбирани от свободните аминокиселини, както и средноверижни триглицериди (МСТ);
- Захранването трябва да се започне между 4 и 6 месец (коригирана възраст)

Castro et al. (2019) Time and age-related changes of postnatal intestine: A 4-dimensional model of intestinal adaptation. J Pediatr. 2019;215:1085-90. doi:10.1016/j.jpeds.2019.05.014. PMID: 31111111

ПАРЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

- Усложненията на ПХ трябва да се откриват рано
- Възможни усложнения са:
 - холестаза, свързана с ПХ
 - Чернодробна болест, свързана с ПХ (ЧБСПХ)
 - Жлъчно-каменна болест
 - Свързани с ЦВК (катетър – сепсис, тромботични усложнения)
 - Тънкочревен бактериален свръхрастек
 - Мотилитетни нарушения
 - Дефицит на микроелементи
 - Нефритициза

Castro et al. (2019) Time and age-related changes of postnatal intestine: A 4-dimensional model of intestinal adaptation. J Pediatr. 2019;215:1085-90. doi:10.1016/j.jpeds.2019.05.014. PMID: 31111111

ПАРЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

Профилактика на Чернодробната болест, свързана с ПХ (ЧБСПХ)

- Намалване обема на ПХ за сметка на ЕХ
- Циклично ПХ (< 18 часа/ден)
- Мониторирани състава на ПХ
- Инфузионна скорост на глюкозата < 8-12 mg/kg/min
- Количество на аминокиселини < 2,5 g/kg/ден
- Количество на липидите < 45 % от дневните калории
- Намалване количеството на Мп и Си при холестаза
- Ранно включване на UDCA в терапията

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Покагон-подобен растежен фактор 1 (ГПРФ-1)

ГПРФ-1 (инкретин) се прилага успешно при диабет тип 2и затлъстяване.

Сам или особено в комбинация с ГПРФ-2, инкретина подобрява хидратацията, увеличена мастна маса;

При клинично изпитване liraglutid е показал добър ефект в малка серия СКЧ тип 1 (тънко черво със средна дължина 110 cm);

Обемът на урината се увеличава, успоредно с намалено отделяне от stomata, подобрена абсорбция и намалена загуба на енергия през червата;

ПАРЕНТЕРАЛНО ХРАНЕНЕ

Тънкочревен бактериален свръхрастеж

- Нарушения в храненето
- Раздуване на корема и хематохезия
- D-лактатна ацидоза
- Диагнозата често се поставя по клиничната картина
- Дихателен водороден тест
- Посявка от дуоденален аспират
- Лечение – емпирична антибиотична терапия
- Пробиотиците – липса на сигурен ефект, риск от свръхрастеж и бактериална транслокация

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Покагон-подобен растежен фактор 2 (ГПРФ-2)

• Ефектът на ГПРФ-2 върху стомашно-чревната функция е оценен при пациенти без терминален илеум и дебело черво и тежка малабсорбция

• Лечението с ГПРФ-2 (teduglutide) подобрява чревната абсорбция на енергия и увеличи телесното тегло;

• Намалва зависимостта от ПХ и снижава седмичните нужди от парентерални разтвори

• ГПРФ-2 е най-логичният медицински подход за ранно лечение на пациенти с късо черво, особено тези с резекция на илеума.

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Орален инсулин (ОИ) и Инсулиноподобен растежен ф-р 1 (ИРФ-1)

- При нарастващи дози ОИ се наблюдава интензивна пролиферация на Сасо-2 клетките;
- Животински модели плъхове показват подобрене при приложение на ОИ;
- Те демонстрират всички белези на ентeрална адаптация;
- Подобни са резултатите за приложение на ИРФ-1.
- Към настоящия момент терапията с ОИ и ИРФ-1 не се препоръчва като рутинна.

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Дългодействащи Покагон-подобен растежен фактор 2 (ГПРФ-2)

• Дългодействащ аналог на ГПРФ-2 (glepaglutide) е с полуживотот 50;

• Намалване обемът на изпражненията и увеличаване на чревната абсорбция, при пациенти със СКЧ.

• Прилага се веднъж или два пъти/седмично.

• Предварителните резултати са добри, като усложненията са подобни на ГПРФ-2 аналозите – усложнения от stomata, гадене, коремна болка.

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Човешки рекомбинантен растежен хормон (чрРХ)

- Проведено е отворено клинично изпитване при кърмачета, които са получавали 0,3 IU/kg/ден за 10-дневен период на лечение;
- Съобщено е за значително наддаване на тегло по време на лечението
- Отворено изпитване при деца с неонатален СТЧ, са получавали 0,6 IU/kg/ден за 3 месеца;
- Всички достигат ентeрална автономия по време на периода на лечение;
- Но само 2 деца (25 %) обаче остават без ПХ 1 година по-късно.
- Към настоящия момент терапията с чрРХ не се препоръчва като рутинна.

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Инхибитори на протонната помпа (ИПП)

- Стомашна хиперсекреция се наблюдава при повече от половината пациенти след резекция на червата.
- ИПП са лекарства от първа линия в този случай, тъй като те потискат секрецията на стомашна киселина.
- Стомашната хиперсекреция обикновено е преходна, но може да продължи до 12 месеца.
- Оптималната продължителност на постоперативната антиацидна терапия при засегнатите пациенти не е известна.
- Предполага се връзка между ИПП и инфекциите на ГИТ и дихателната система, вероятно включващи бактериален тънкочревен свръхрастеж, ИПП трябва да се спрے възможно най-рано.

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Антимотилитетни препарати и смоли

- Диарията при СКЧ се повлиява главно с лоперамид
- Той ефективно увеличава пасажното време чрез забавяне на чревния мотилитет.
- Лоперамидът може да се свърже със смоли, свързващи жлъчните киселини, което впоследствие намалява тяхната активност.
- Холестираминът принадлежи към категорията на смоли, свързващи жлъчни киселини и може да бъде полезен за свързване на жлъчни соли при пациенти с остаточно дебело черво и холеретична диария.
- Децата с обширни илеални резекции имат чиста загуба на жлъчни киселини и холестираминът може да влоши стеатореята и малабсорбцията на мазнини.

1. Pothochev, S. et al. (2023) Management of short bowel syndrome. J. Paediatr. Enter. Nutr. 2014, 38, 389-445.
2. Pothochev, S. et al. (2023) Management of short bowel syndrome. J. Paediatr. Enter. Nutr. 2014, 38, 389-445.
3. Pothochev, S. et al. (2023) Management of short bowel syndrome. J. Paediatr. Enter. Nutr. 2014, 38, 389-445.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитието на знанията в клиничната практика доведе до намаляване на смъртността и заболяемостта при дългосрочно проследяване;

Диагностичните и терапевтичните решения при СКЧ в трябва да се вземат от мултидисциплинарен екип, който включва неонатолози, детски хирурзи, детски гастроентеролози, специалисти по хранене и медицински сестри.

Основната цел е рано идентифициране на пациенти с риск от дългосрочна зависимост от ПХ, за да се избегнат най-сериозните усложнения

Значително подобрение на прогнозата може да настъпи чрез внимателно проследяване на хранителния статус, избягване на зависимостта от ПХ и ранното въвеждане на ЕХ.

Рационалното използване на медикаментозната терапия намалява зависимостта от ПХ.

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Пробиотици

- Пробиотиците могат да играят роля за подобряване на чревната адаптация при СКЧ.
- Предполага се, че подобряват мукозната бариера чрез тяхната адхезия към лигавичните повърхности.
- Пробиотиците действат чрез:
 - инхибиране на патогенните бактерии;
 - отделянето на фактори, които подобряват целостта на бариерата
 - имуномодулиране върху клетките на имунната система.
- Към настоящия момент терапията с пробиотици не се препоръчва като рутинна при СКЧ.

1. Pothochev, S. et al. (2023) Management of short bowel syndrome. J. Paediatr. Enter. Nutr. 2014, 38, 389-445.
2. Pothochev, S. et al. (2023) Management of short bowel syndrome. J. Paediatr. Enter. Nutr. 2014, 38, 389-445.
3. Pothochev, S. et al. (2023) Management of short bowel syndrome. J. Paediatr. Enter. Nutr. 2014, 38, 389-445.



БЛАГОДАРИЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

КОГА ДА МИСЛИМ ЗА ИМУНЕН ДЕФИЦИТ?

Хасан Бурнусузов

Причини за по-често, по-различно и по-тежко боледуване

- При инфекции на ГДП:
 - Къса Евстахиева тръба
 - Липса на пневматизация на синусите – максиларни след година, фронтални след 8 г.
 - Имнологична незрялост
- При инфекции на ПОС:
 - До първата година боледуват предимно необрязани момчета – 8 пъти по-често от образаните
 - След първата година боледуват предимно момчетата
 - М:Ж до 2 год. – 2.8 : 5.4 , а след това 1:10 (*Преобладават момчетата*)

Първият описан ПИД

- 1952г.- Ogden Bruton описва 8-годишно момче с повтарящи се бактериални инфекции и липса на гамаглобулини в серума.



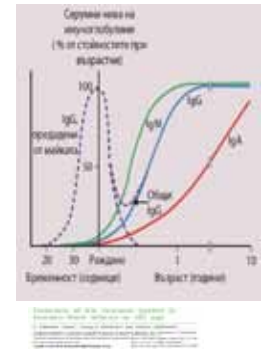
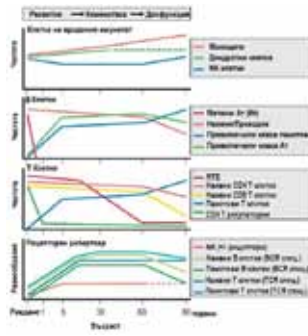
(1908 – 2003)

AGAMMAGLOBULINEMIA

By G.D. Ogden, C. Bruton, N.C., U.S.A.
Pediatrics, 1952

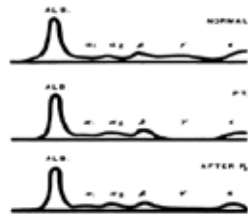
THE specific defect of gamma globulin in babies born with a normal genetic constitution by chromosome analysis does not appear to have as yet been reported in the literature. Near identical two cases of agammaglobulinemia in children who had "acute complete absence of gamma globulin and were negatively for latex agglutination" Schulz¹ reported a similar congenital case without explanation with a course of the disease in which the total protein was low, the gamma globulin fraction low, and alpha present. The latter findings in agammaglobulinemia are well known. Koller² reported a case in which there was a "depression of gamma globulin in agammaglobulinemia due to malnutrition". The present author had the opportunity of following a patient without congenital agammaglobulinemia, with complete absence of the gamma globulin fraction and normal total serum protein through several years of many infections, including an episode of childhood apraxia in which some type of paraneoplasia was suggested by blood culture in cases. The entity, which, it was found, could be identified by supplying gamma globulin as contained in concentrated immune human serum globulin, appears to be unique.

Pediatrics 1952;9:722-728



Първият описан ПИД

- ... И заместителната терапия с гамаглобулин помогнала: „за изминалите 14 месеца пациентът е получавал ежемесечни ижекции с гамаглобулин и не е имал септични епизоди...“



Pediatrics 1952;9:722-728

Какво е Имунен Дефицит?

Нарушение на имунната система, водещо до повишена честота на инфекции

Често боледуващото дете??

- Децата в детски групи/ ясли
 - 8–10 инфекции на горните дихателни пътища годишно.
 - 1–2инфекции на стомашно-чревния тракт годишно.
- Деца 2-15 г.в.- 6-15 пъти/годишно
- 2-3 г.в.: 6 и повече/годишно
- 4-5 г.в.: 5 и повече/годишно
- Над 6-7 г.в.: 4 и повече/годишно



1. H. Muddamen. Често боледуващо дете. ММ. София, 1994 г.;
 2. Munkava, T., Chaturvedi, D. (2007). Frequency of Childhood Infections. In: Shur, M.R., Smolkin, Y.S. (eds) Immune Mediated Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 625. Springer, New York, NY.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0094-4_31
 3. Scarpone, D. C., Laituri, M., Szepietowski, A., & Kabanov, M. G. (2009). Children with frequent infections: A proposal for a stepwise assessment and investigation of the immune system. Pediatric Allergy and Immunology, 24(2), 49-57. doi:10.1111/j.1399-3038.2009.00964.x
 4. Карлова ЕР., Загайдарова АЛ., Талпаров ДА. Иммунопрофилактика на инфекциите на горния дихателен тракт при често боледуващи деца. Vestnik Otorinolaringol. 2015;80(5):80-84. Russian. doi: 10.17116/otol201580580-84. PMID: 26124479.

Какво е Имунен Дефицит?

(или- Кога да запоздзем ИД?)

Нарушение на имунната система, водещо до повишена честота на **инфекции**

- Често са налице и други, неинфекциозни прояви
- Автоимунитет, (авто-)инфламаторни, лимфолиферативни

Какви **инфекции?**

- Тежки
- Продължителни
- Необичайни
- Повтарящи се

Клинични прояви на ИД

Първо и най-важно: **инфекциите** са отличителен белег на имунодефицита!

Възможно е обаче да има и други симптоми, по-забележими в началото и това може да бъде подвеждащо:

- Изоставане в растежа и развитието при деца,
- Загуба на тегло при възрастни,
- Хронична диария,
- Аутоимунни прояви,
- Грануломатозни заболявания ...

Вродени дефекти на имунитета - Класификация

1. Дефекти в клетъчния и хуморалния имунитет
2. Комбинирани имунни дефицити с асоциирани или синдромни характеристики
3. Преобладаващо анти телни дефицити
4. Имунна дисрегулация
5. Дефекти в броя/функцията на фагоцитите
6. Дефекти в компонентите на вроения имунитет
7. Аутоинфламаторни заболявания
8. Дефицити на комплемента
9. Фенокопия на първични имунни дефицити (ПИД)

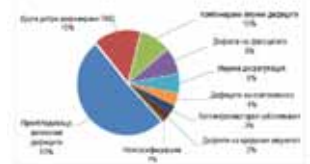
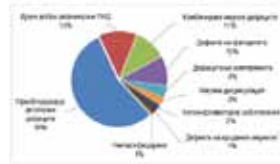


Към имунодефицитно състояние насочват:

- Фамилна анамнеза за полиморталитет в ранна възраст поради инфекция, ваксинация или хемотранфузия;
- Повишена склонност към инфекции;
- Повишена склонност към аутоимунни и злокачествени заболявания;
- Необичайни системни реакции след ваксинация
- Синдромокомплекси, свързани с имуен дефицит

	T клетъчен дефицит	Анти телен дефицит	Гранулоцитен дефицит	Дефекти на комплемента	IFN γ /IL-12 дефицит
Повтарящи се или тежки бактериални инфекции	X	X	X (каталеза)	X (каталеза)	
Системни микобактериални инфекции	X				X
Тежки/повтарящи се вирусни инфекции	X	X	X		X
Инвазивен менингит	X		X		
Опортунистични инфекции ("Магаричко")	X	X	X		X
Аутоимунитет	X	X		X	
Лимфопения	X	X (COVID)			

Честота на ПИД



Вторични имунни дефицити



"What you have is so rare that I don't know whether to name it after you or the virus!"

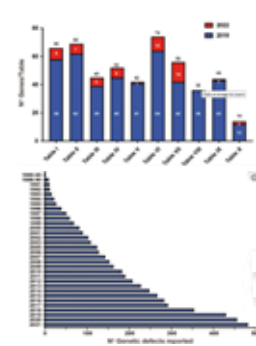
Тип	Причина
Идиопатичен	Аутоимунитет (срещу IgA, IgG, IgM) Анти телен дефицит Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин
Лекарствени	Анти телен дефицит Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин
Свързани с онкологията	Анти телен дефицит Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин
Свързани с хронични заболявания	Анти телен дефицит Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин Дефекти на трансферин и А-2-макроглобулин

Вродени дефекти на имунитета - Класификация



Диагностика на ПИД

Ниво 1 (скринингови тестове)	Податъчни параметрични тестове	ПИД 1. диференциален скрининг и идентификация
Ниво 2 (изясняване на резултатите)	Функционални тестове	ПИД 2. диференциален скрининг и идентификация
Ниво 3 (генетична диагностика)	Молекулярни тестове	ПИД 3. диференциален скрининг и идентификация
Ниво 4 (генетична диагностика)	Молекулярни тестове	ПИД 4. диференциален скрининг и идентификация



Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

laboratory features of 55 novel monogenic gene defects, and 1 phenocopy due to autoantibodies against novel inborn errors of immunity. There are now a total of 481 inborn errors of immunity

10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

Warning signs children SWEDEN

- Four or more severe infections within 1 year
- Two or more serious sinus infections within 1 year
- Two or more ear infections or sinusitis within 1 year
- Two or more pneumonias within 1 year
- Failure of an infant to gain weight or grow normally
- Recurrent, deep skin or organ abscesses
- Persistent thrush in mouth or fungal infection on skin
- Need for intravenous antibiotics to clear infections
- Two or more deep-seated infections including sepsis
- A family history of PID

Забавено физическо развитие при новородени и малки деца («невиреене»)

- Изостване във физическото развитие
 - Нисък ръст
 - Неадаждане на телло
 - Малнутриция
- Често в съчетание с **хронична диария**
 - Ротавируси
 - Аденовируси
 - Ентеровируси
- Тежък комбиниран имуен дефицит (ТКИД)
 - Насочващ лабораторен показател:
 - ПКК+ДКК: **Лимфопения**
- Разширени имунологични изследвания:
 - Лимфоцитни субпопулации (ТВНК)
 - От първостепенно значение:
 - Брой и функция на Т-лимфоцитите;
- Добра прогноза, ако трансплантацията на стволови клетки се извърши навреме.

Осем хакатерни клинични прояви при ПИД

- Повтарящи се инфекции на дихателните пътища
- Забавено физическо развитие при новородени и малки деца («невиреене»)
- Повтарящи се пиогенни инфекции – дълбоки кожни абсцеси или абсцеси на вътрешни органи
- Необичайни инфекции или необичайно тежко протичане на инфекции
- Повтарящи се инфекции със същия тип патоген
- Аутоимунно или хронично възпалително заболяване и / или лимфопролиферация
- Характерни синдромокомплекси
- Ангиоедем

de Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. Clin Exp Immunol. 2006;145:204-14.
de Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2012 update. Clin Exp Immunol. 2012;147:208-20.

Повтарящи се пиогенни инфекции

- Повърхностни пиогенни инфекции:
 - Върху увредена кожа,
 - При екзема или изгаряния,
 - Не са свързани с имунодефицит.**
- Дълбоко разположени пиогенни инфекции,
 - Особено в комбинация с грануломатозно възпаление и лошо заравтане на рани
 - Насочва към дефицит на фагоцитите.
 - най-често- неутропения, обикновено е ятрогенна (химиотерапия и други лекарства).
 - Истински дефект на функцията на фагоцитите – Хронична грануломатозна болест (ХГБ).**

Повтарящи се инфекции на дихателните пътища

Насочващи прояви:

- Четири или повече отита в рамките на една година;
- Две или повече пневмонии в рамките на една година;
- Две или повече сериозни инфекции на рамките на една година;

ПИД

Да се изключат:

- Алергия и / или бронхиалната хиперреактивност;
- Анатомична обструкция, напр. аденоидна хипертрофия;
- Гастроезофагеален рефлукс
- Други:
 - бронхопулмонална дисплазия,
 - муковисцидоза,
 - чуждо тяло,
 - вродена аномалия,
 - цилиндарна дискинезия,
 - α1-антитрипсиндефицит.

Повтарящи се пиогенни инфекции

- Клиничен пример- Г.В.Т., 3г.11м.
 - До 10 м.в. - четири ОИ ГДП- с подобрение след АБ-терапия;
 - На 10 м.в. - пневмония - АБ за 14 дни- с подобрение;
 - На 11 м.в. - фурункул на гърба на дясна ръка (*E. Coli*) – инцизия и АБ за 2 дни- с подобрение
 - На 12 м.в. - остеомиелит на втора метакарпална кост вдясно
 - Enterobacter, Serratia*;
 - Придружаваща пневмония- BAL- *Corynebacterium indologenes*
- Имунологични изследвания:
 - IgA - 6.23 g/l;
 - IgG - 27.1 g/l;
 - IgE - 7.95 IU/ml;
 - IgM- 2.8 g/l;
 - Комплект: С3 - 1.51 g/l; C4 - 0.32 g/l.
 - NBT: 11 % (р.и.: 10-20%);
 - Липса на оксидативен взрив в левкоцитите, потвърдено и флуоцитометрично чрез DHR-test

Повтарящи се инфекции на ГДП


- Клиничен пример- С.З.Т.,
 - Момиче, 14 г.в.
 - Правилно физическо и НП- развитие
 - Рецидивиращи инфекции на ГДП:
 - 2 г.в.- мастоидит
 - Хроничен отит
 - Многократни КГДП;
 - Гноен синусит;
 - На 5 г.в. - отново отит с мастоидит;
- Хипогамаглобулинемия-
 - IgA- 0,01 г/л,
 - IgM- 0,08 г/л,
 - IgG- 4,5г/л;
 - ТВНК- лимфоцитни субпопулационно-референтни за възрастта;
 - Дг- CVID**;
 - Теапия- субституция с Иг (понастоящем- субкутанно).

Диагноза- ХГБ

- Оттогава продължават възпалителните белодробни екзацербации
- Рентгенологично- авансиране на промените с характеристика на грануломатозно възпаление
- Терапия-
 - Бисептол
 - Азитромицин
- Интерферон гама- 1в (Имукин®)

Необичайни инфекции или необичайно тежко протичане на инфекции

- Необичайно представяне на често срещано заболяване е много по-често от рядко заболяване като ПИД
- NB!** Скринингови имунологични изследвания:
 - Ранно разпознаване на ПИД
 - Адекватно лечение
 - Подобрена прогноза.
- "Сигнални" инфекции с:
 - Pneumocystis jirovecii- ТКИД**
 - Кандидоза- ТКИД
 - N. meningitidis* – Комплемент
 - Pseudomonas, Serratia, S. aureus* – Фагоцитен дефект
 - Pneumococcus* – IRAK4/MyD88
 - EBV - XLP
 - Giardia lamblia*- антителин дефицит
- Условнопатогенни микроорганизми
 - Rhizobium radiobacter* от гърлен секрет
- Необичайни за изследваната среда бактерии
 - Klebsiella (Enterobacter) aerogenes* от гърлен секрет;



Повтарящи се инфекции със същия тип патоген

- Често срещани при:
 - Наличен анатомичен дефект (уроинфекции),
 - Повишена експозиция (детска градина),
 - Неадекватно лечение;
- Имунодефицит - дори ако пациентът е иначе здрав.
 - Засяга се един конкретен механизъм, но инфекцията може да бъде животозастрашаваща.
- Примери:
 - Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (OMIM 209950,4 описан 1951)
 - Рецидивирани инвазивни инфекции, причинени от *Neisseria* при дефект в терминалния път на комплемента (C5 до C9)
 - Изолирана хронична мукокутанна кандидоза (OMIM 114580, описана 1969)
 - X- свързан ЛПС при Epstein-Barr virus (с-м на Duncan; OMIM 308240, описан 1975)
 - IL-1 рецептор-асоциирана кинеза-4 дефицит- особено податливи на *Streptococcus pneumoniae*

Casanova JL, et al. From idiopathic infectious diseases to novel primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2005;116:429-30.

Необичайни инфекции или необичайно тежко протичане на инфекции- **клиничен пример**

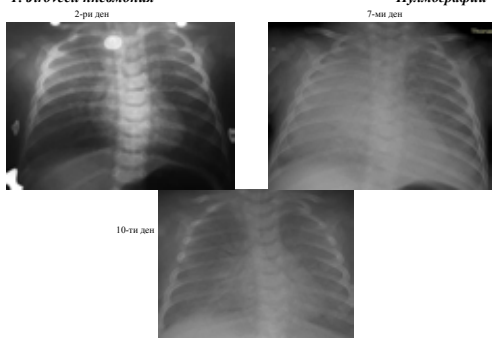
- К.Ж.Ж, на 6 мес., диагностицирана пневмония
- Влошаване на състоянието, въпреки адекватно начално лечение
- CVE 24 mm/h и CRP 4 mg/L
- LDH завишена – 1112 U/L
- KfA – тежка артериална хипоксия и хипосатурация
- Нормални останали лабораторни и стандартни микробиологични изследвания
- 3 негативни резултати от директна микроскопия на трахеален аспират; PCR *Pneumocystis jirovecii* +/-.
- Доказан ТКИД – MHC class II дефицит
- Лечение
 - Заместителна терапия с Ивиг
 - Трансплантация на ХСК – в добро състояние и 100% химеризъм (1г. с 9 мес.).

Автоимунно или хронично възпалително заболяване и / или лимфопрлиферация

- Обичайно аутоимунитетът, хроничното възпаление и лимфопрлиферацията не са свързани с имунодефицит.
- Това обаче е възможно, ако се появят **повтарящи се инфекции**:
 - Общ вариабелен имунен дефицит,
 - Дефицит на комплемента
 - T-клетъчен дефицит
- Примери:
 - APESCD, IPEX - аутоимунитет
 - XLP - Лимфопрлиферация

P. Jirovecii пневмония

Пулмографи



2-ри ден 7-ми ден 10-ти ден

Автоимунни- /възпалителни заболявания и ПИД

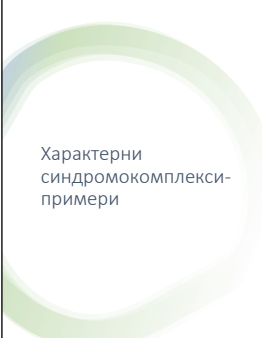
- 1) ЮИА и sIgA-дефицит
- 1 на 20 пациенти с ЮИА имат sIgA-дефицит
- 2) IBD и CVID
- при млади индивиди
- 3) ИТП и хипогамаглобулинемия
- повтарящи се инфекции в миналата история
- 4) **Имунокомплексни заболявания и дефицит на комплемент**
- ставни и бъбречни заболявания, СЛЕ
- 5) **Автоимунна ендокринопатия и СМС**
- 6) **Автоимунна неутропения и дефицит на CD40L и CVID**
- 7) **Саркоидоподобна болест и CVID**
- 8) **АИХА и CVID**



Трансфузионно-свързана GVHD при SCID

Характерни синдромокомплекси

- Имунодефицитът е:
 - Съпътстваща проява с различна тежест
 - Първа и единствена проява
 - Може и да липсва
- Диагноза – по характерните признаци в синдромокомплекса



Характерни синдромокомплекси-примери

- 1) **Синдром на Wiskott-Aldrich**
 - тежка екзема; ректално кървене
- 2) **Синдром на Di George**
 - тетания или припадъци в ранна възраст; хипокалциемия
 - вродени сърдечни малформации
- 3) **синдром на Omenn**
 - драматично кожно заболяване, еозинофилия
- 4) **Атаксия-телеангиектазия**
 - атаксията започва да се влошава с времето
 - очна телеангиектазия
- 5) **Хипер- IgE синдром**
 - тежка екзема; типични характеристики на лицето

Положителна фамилна анамнеза

96% от пациентите с
Комплементарен или фагоцитен дефект


89% от пациентите с
T-лимфоцитен дефект

1. Фамилна анамнеза за ПИД
2. Продължително лечение с интравенозни антибиотици
3. "Невиреене"

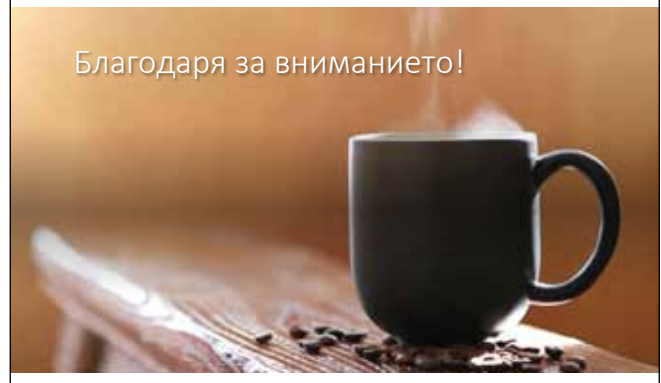
Subbarayan A et al.
Clinical features that identify children with PID.
Pediatrics 2011; 127:810-816

Ангиоедем

- **Класически наследствен ангиоедем**
 - Липсва C1- инхибитора (*SERPING1*)
 - Тригер- стрес или инфекция
- Често не се разпознава, особено ако отокът се появи във вътрешен орган
- **Лечение**
 - C1-INH концентрат (Firazyg).
- **Диференциална диагноза**
 - Алергия
 - Нефротичен с-м
 - Злокачествено заболяване
 - Автоимунитет.



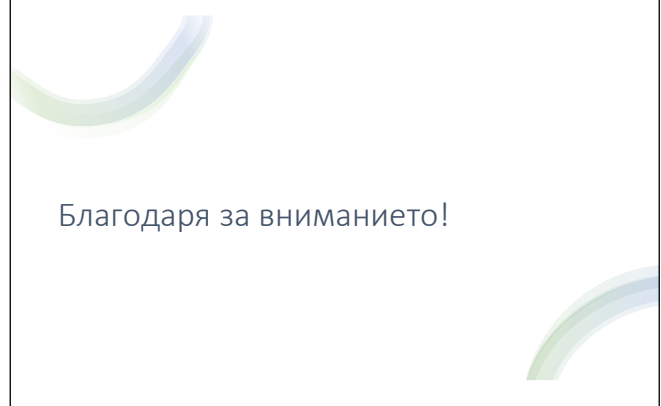
Снимка: https://www.wikidoc.com/en/Nephrotic_syndrome



Благодаря за вниманието!

Положителна фамилна анамнеза

- по-голям сиблинг, починал от инфекция
- вуйчо с ПИД
- братовчед по майчина линия с ПИД
- някой от семейството е на Иг-терапия
- някой от семейството, получил КМТ
- някой починал в семейството в ранна възраст
- кръвно родство (затворени общности, селски райони)



Благодаря за вниманието!

ОТКРИВАНЕ НА КОНФЕРЕНЦИЯТА

- ▶ **Редките болести в България**
Р. Стефанов

- ▶ **Лечение на редки заболявания извън обхвата на задължителното здравно осигуряване в лечебни заведения в България и чужбина**
Г. Йорганова

- ▶ **Национален алианс на хората с редки болести**
В. Томов

РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ В БЪЛГАРИЯ

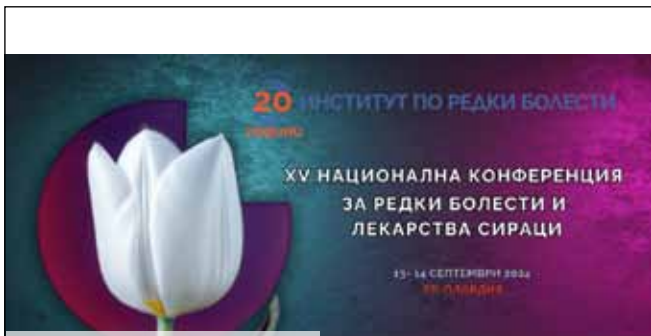
Румен Стефанов

Медицински център „Раредис“

- Медицински център „Раредис“ предоставя възможности за диагностициране, лечение, проследяване и рехабилитация на пациенти:
 - Над 20 000 пациенти за 15 години
 - Над 2 500 пациенти в адаптирани към конкретно заболяване програми за подкрепа



2009



- Академия „Редки болести“
- 6 научни сесии
- 63 научни доклада
- Обучение по Orpha кодиране
- 8 спонсорирани сесии

Център за оценка на здравни технологии и анализи

- Център за оценка на здравни технологии и анализи:
 - 60 доклада за оценка на здравни технологии и фармакоикономически анализи



2013



- > 230 участници
 - > 165 медицински специалисти
 - > 40 представители на пациентски организации
 - > 25 представители на здравни власти и индустрия

Списание „Редки болести и лекарства сираци“

- Списание „Редки болести и лекарства сираци“ (ISSN 1314-3581) е рецензирано електронно издание с отворен достъп и без такси за публикуване. Списанието се индексирва в автоматизираната библиографска база данни „Българска медицинска литература“ и Google Наука. Включено в Националния референтен списък (НРС) на съвременни български научни издания на НАЦИД.
 - Публикувани до момента 33 броя със 166 статии и 14 суплемент



2015

Информационен център за редки болести и лекарства сираци

- Информационният център за редки болести и лекарства сираци е създаден с цел достъп на медицинските специалисти и пациенти в България до професионално подготвена и прецизирана информация за редки заболявания:
 - Над 6000 персонализирани безплатни консултации координирани от над 20 медицински експерти
 - Създадена е онлайн библиотека за редки болести с отворен достъп на български език



2004

Раредис Солушънс

- Раредис Солушънс картографира специфичните етапи от пътя на пациентите с редки болести в здравната система и предлага устойчиви решения с цел постигане на по-добри резултати



2019

Виртуален конгресен център

- Виртуален конгресен център:
 - Над 100 видео сесии с фокус редки болести и лекарства сираци



2020

Партньорства с индустрия

- Национална кампания „Като Всички Нас“
 - 5 видеа с над 600 000 гледания в YouTube



Като
ВСИЧКИ НАС

- „Живот със спинална мускулна атрофия“
 - 1 видео с над 12 000 гледания в YouTube



Повишаване на осведомеността, споделяне на знания и улесняване достъпа до иновации

- 15 национални конференции за редки болести и лекарства сираци
 - Над 300 научни сесии
 - Над 100 сесии, подкрепени от индустрията, с фокус върху иновативни терапевтични решения
 - Над 400 постера
 - Над 4500 регистрирани участници
- 6 Източноевропейски конференции за редки болести и лекарства сираци

Международно сътрудничество и публикации

- Активно участие и принос в 15 европейски проекта за редки болести:
 - 2007-2010 RD PORTAL 1 (Orphanet)
 - 2008 4EEC RDOD
 - 2008-2011 EUROPLAN
 - 2010-2011 RD PORTAL 2 (Orphanet)
 - 2010-2013 BURQOL-RD
 - 2011-2013 EPIRARE
 - 2011-2014 Orphanet Europe Joint Action
 - 2013-2015: S.T.o.RE
 - 2013-2016 RARE Best Practices
 - 2015-2018 ASDEU
 - 2015-2018 RD-ACTION
 - 2015-2018 COST Action CA16210
 - 2021-25: SCREENACARE
 - 2023-26: BUR-EB
 - 2023-26: OD4RD2
- Над 80 публикации в реферирани международни научни издания с общ импакт фактор 184,5

Партньорства със здравни власти

- Национална програма за редки болести 2009 – 2013
 - Първата в Източна Европа
 - Втората в ЕС след тази на Франция
- Наредба № 16 от 2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания
- 10 международни симпозиума с фокус оценка на здравни технологии:
 - 24 международни експерти от Австрия, Белгия, Обединеното кралство, Германия, Израел, Испания, Италия, Нидерландия, САЩ и Франция

Международно сътрудничество

- 18 години партньорство с EURORDIS
- 17 години партньорство с Orphanet
- 10 години активно участие и принос към ICORD
- 2 години партньорство с ISPOR – България
- Изграждане на капацитет в областта на редките болести в Армения, Грузия, Румъния, Русия, Сърбия, Северна Македония, Турция, Украйна

Партньорства

- Национален алианс на хората с редки болести
 - 60 съвместни проекта, посветени на подобряването на живота на хората с редки болести и техните семейства
- Асоциация на студентите медици в България
 - Национален фотоконкурс
 - > 100 снимки от всички медицински университети
 - Академия за редки болести
 - Над 30 образователни сесии с фокус редки болести
- Медицински научни дружества
 - 10 Национални регистъра и проекти за епидемиологично профилиране

Признание

- 2023 – проф. Румен Стефанов е избран за президент на ICORD
- 2023 – Президентът на България награди с почетния си знак проф. Румен Стефанов и членове на Националния алианс на хората с редки болести



Комисия по редки заболявания

- 7 нови препоръки за включване на заболявания в Списъка на редките заболявания (262 редки болести общо)
- 4 нови експертни центъра за редки заболявания (33 общо):
 - Експертен център по туберозна склероза (МБАЛНП „Св. Наум“, София)
 - Експертен център за синдром на късо тънко черво (УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив)
 - Експертен център по коагулопатии и редки анемии (УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Плевен)
 - Експертен център за заболявания от спектъра на оптичния невромелит (МБАЛНП „Св. Наум“, София)
- Предстоящ конкурс за асоциирани членове към европейските референтни мрежи за редки заболявания

1. Осигуряване на епидемиологични данни за редките заболявания в България чрез подобряване на обхвата и дейността на Националния регистър на пациенти с редки заболявания

- Цялостно интегриране на Списъка на редките заболявания, установени в Република България, в Националната здравноинформационна система (НЗИС)
- Подобряване на обхвата и дейността на Националния регистър на пациенти с редки заболявания

Комисия по редки заболявания

- Предложения за мерки в подкрепа дейността на експертните центрове за редки заболявания в България
 - Покриване на разходите за два щатни сътрудници (координатор и технически секретар) към всеки официално обозначен експертен център по редки заболявания
 - Методична подкрепа от страна на Министерство на здравеопазването при разработването на стандартни документи и процедури във връзка с дейността на експертните центрове за редки заболявания и тяхното участие в европейските референтни мрежи
 - Механизъм за финансиране включването на външни консултанти към дейността на експертните центрове за редки заболявания
 - Механизъм за покриване разходите за транспорт на пациентите с редки заболявания до съответния експертен център
 - Целеви средства за образование и популяризиране на експертните центрове по редки заболявания
 - Механизъм за финансиране на специализирани диагностични и лечебни дейности за редки заболявания, които не се покриват с публични средства към настоящия момент или с покриват в ограничен обем, който не позволява адекватно да се отговори на медицинските потребности на съответните пациенти
 - Целеви инвестиции за закупуване на нова апаратура и/или ремонт на вече налична такава.

2. Интегриран подход при прилагането на профилактика, диагностика, лечение и медико-социална рехабилитация на пациентите с редки заболявания и техните семейства

- Осигуряване на първична профилактика за редки заболявания
- Осигуряване на диагностика на редки заболявания
- Оптимизиране управлението на дейностите за масов неонатален скрининг
- Подобряване на качеството на лечението и проследяването на пациентите с редки заболявания
- Подобряване на достъпа на пациентите с редки заболявания до лечение с лекарства сираци
- Промоция на междусекторно сътрудничество при медико-социалната рехабилитация на пациентите с редки заболявания

Проект за стратегическа рамка и приоритети за национална програма за редки болести

- Цел на програмата е да допълни и подобри сегашната институционална рамка и механизми за осигуряване на профилактика, навременна диагностика, оптимално лечение и рехабилитация на пациентите с редки заболявания в България.

3. Повишаване на професионалната квалификация на медицинските специалисти в областта на редките заболявания

- Провеждане на мероприятия за повишаване професионалната квалификация и информираност относно редките заболявания сред медицинските специалисти
- Подкрепа на научните изследвания в областта на редките заболявания

Приоритети

1. Осигуряване на епидемиологични данни за редките заболявания в България чрез подобряване на обхвата и дейността на Националния регистър на пациенти с редки заболявания
2. Интегриран подход при прилагането на профилактика, диагностика, лечение и медико-социална рехабилитация на пациентите с редки заболявания и техните семейства
3. Повишаване на професионалната квалификация на медицинските специалисти в областта на редките заболявания
4. Подкрепа на дейността на експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания в България
5. Организиране на национална кампания за запознаване на обществото с редките заболявания и начините за тяхната профилактика
6. Подкрепа и сътрудничество с неправителствените организации и асоциациите на пациенти с редки заболявания
7. Сътрудничество с Европейската комисия и страните – членки на ЕС за гарантиране на дългосрочна устойчивост на резултатите от програмата

4. Подкрепа на дейността на експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания в България

- Разширяване на обхвата на експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания в България
- Подкрепа и специфични мерки за подобряване на качеството на дейността на експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания в България

5. Организиране на национална кампания за запознаване на обществото с редките заболявания и начините за тяхната профилактика

- Организиране на национална информационна кампания за запознаване на обществото с редките заболявания

Orphanet България

- Периодично **обновяване на информацията** за експертни центрове и пациентски организации от България
- Обучение за използване на Orpha кодификацията за редки заболявания



6. Подкрепа и сътрудничество с неправителствените организации и асоциациите на пациенти с редки заболявания

- Сътрудничество с неправителствените организации и асоциациите на пациенти с редки заболявания
- Подкрепа за отбелязване и популяризиране на Международния ден на редките заболявания в България

Промени в социално-икономическата тежест на **булозната епидермолиза** в Европа (европейски проект BUR-EB)



7. Сътрудничество с Европейската комисия и страните – членки на ЕС за гарантиране на дългосрочна устойчивост на резултатите от програмата

- Сътрудничество с Европейската комисия и страните – членки от ЕС за гарантиране на дългосрочна устойчивост на резултатите от програмата



Orphanet Data for Rare Diseases (OD4RD)

- Разработване на стандартизирани, оперативно съвместими данни за диагностициране на редки болести чрез поддържане на **номенклатурата на Orphanet** и предоставяне на активна подкрепа за нейното прилагане в лечебни заведения.
- **Хармонизиране на събирането на данни** в различни среди (здравни досиета, регистри) и държави чрез разпространение на най-добрите практики за кодиране.
- Подпомагане вземането на решения основани на доказателства чрез **предоставяне на изчерпателни данни** относно редките болести.



ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ



Всеки ден ние се стремим да ускорим достъпа до терапия, подобрим здравето и живота на пациентите с редки болести чрез **холистични, етични и устойчиви решения!**



ЛЕЧЕНИЕ НА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ИЗВЪН ОБХВАТА НА ЗАДЪЛЖИТЕЛНОТО ЗДРАВНО ОСИГУРЯВАНЕ Е ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЯ В БЪЛГАРИЯ И ЧУЖБИНА

Галя Йорганова

ЛЕЧЕНИЕ НА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, в това число с диетични храни за специални медицински цели, което не се заплаща на отделно основание от държавния бюджет и е извън обхвата на задължителното здравно осигуряване

МЕДИЦИНСКИТЕ И ДРУГИ УСЛУГИ ПО ЧЛ. 82, АЛ. 1А И 3 ОТ ЗАКОНА ЗА ЗДРАВЕТО, ЗА КОИТО БЪЛГАРСКИТЕ ГРАЖДАНИ ИМАТ ПРАВО НА ЗАПЛАЩАНЕ ИЗВЪН ОБХВАТА НА ЗАДЪЛЖИТЕЛНОТО ЗДРАВНО ОСИГУРЯВАНЕ И ИЗВЪН МЕДИЦИНСКИТЕ УСЛУГИ ПО ЧЛ. 82, АЛ. 1 ОТ ЗАКОНА ЗА ЗДРАВЕТО.

БЪЛГАРСКИТЕ ГРАЖДАНИ ИМАТ ПРАВО НА ЗАПЛАЩАНЕ ЗА УСЛУГИ ВЪВ ВРЪЗКА С ЛЕЧЕНИЕТО ИМ В СТРАНАТА ИЛИ В ЧУЖБИНА СЪОБРАЗНО ТЯХНОТО ЗАБОЛЯВАНЕ, ЗА КОИТО НЕ СА ПРЕДВИДЕНИ ДРУГИ МЕХАНИЗМИ ЗА ФИНАНСИРАНЕ СЪС СРЕДСТВА ОТ ДЪРЖАВНИЯ БЮДЖЕТ, ОБЩИНСКИТЕ БЮДЖЕТИ И ОТ БЮДЖЕТА НА НАЦИОНАЛНАТА ЗДРАВНООСИГУРИТЕЛНА КАСА (НЗОК) ИЛИ КОИТО НЕ МОГАТ ДА БЪДАТ ОСИГУРЕНИ В СТРАНАТА.

Диагноза	МКБ	Лекарствен продукт с INN по чл. 7, ал. 1, т.2 и т.2а
Вродени адреногенитални разстройства, свързани с ензимен дефицит	E25.0	INN Hydrocortisone
Остеохондродисплазия с дефекти в растежа на тръбестите кости и гръбначния стълб - Ахондроплазия	Q77.4	INN Vosoritide

ЛЕЧЕНИЕ В БЪЛГАРИЯ И ЧУЖБИНА НА ДЕЦА С РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ:

Мукополизахаридоза тип VI	E76.2	INN Galasulfase
Epidermolytica bullosa - Epidermolytica bullosa dystrophica	Q81.2	INN Cerliponase alfa
Агранулоцитоза - Агранулоцитоза	D70	INN Filgrastim

ЛИЦАТА ДО 18-ГОДИШНА ВЪЗРАСТ ИМАТ ПРАВО НА МЕДИЦИНСКА ПОМОЩ ИЗВЪН ОБХВАТА НА ЗАДЪЛЖИТЕЛНОТО ЗДРАВНО ОСИГУРЯВАНЕ, КОЯТО ВКЛЮЧВА И ЗАПЛАЩАНЕ СЪС СРЕДСТВА ОТ ДЪРЖАВНИЯ БЮДЖЕТ НА МЕДИЦИНСКИ ИЗДЕЛИЯ, ВИСОКОСПЕЦИАЛИЗИРАНИ АПАРАТИ/УРЕДИ ЗА ИНДИВИДУАЛНА УПОТРЕБА, ДИЕТИЧНИ ХРАНИ ЗА СПЕЦИАЛНИ МЕДИЦИНСКИ ЦЕЛИ И ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, КОИТО НЕ СА ВКЛЮЧЕНИ В СПИСЪКА ПО ЧЛ. 262, АЛ. 1 ОТ ЗАКОНА ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ В ХУМАННАТА МЕДИЦИНА.

ЛЕЧЕНИЕ НА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

С НЕРАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ПРИ СПАЗВАНЕ НА УСЛОВИЯТА И РЕДА, ОПРЕДЕЛЕНИ ЗА ТЯХ С НАРЕДБА № 10 ОТ 2011 Г. ЗА УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ЛЕЧЕНИЕ С НЕРАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПРИЛАГАНИ ИЗВЪН УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА, И ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА СЪСТРАДАТЕЛНА УПОТРЕБА, КАКТО И ЗА УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ВКЛЮЧВАНЕ, ПРОМЕНИ, ИЗКЛЮЧВАНЕ И ДОСТАВКА НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ОТ СПИСЪКА ПО ЧЛ. 266А, АЛ. 2 ОТ ЗАКОНА ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ В ХУМАННАТА МЕДИЦИНА, КОГАТО ЛЕЧЕНИЕТО НА СЪОТВЕТНОТО ЗАБОЛЯВАНЕ С ТЯХ НЕ СЕ ЗАПЛАЩА НА ОТДЕЛНО ОСНОВАНИЕ С ПУБЛИЧНИ СРЕДСТВА ИЛИ СЪС СРЕДСТВА ОТ БЮДЖЕТА НА НЗОК И Е БЕЗ АЛТЕРНАТИВА В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ЛЕЧЕНИЕ НА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ :

С НЕРАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ОТ СПИСЪКА ПО ЧЛ. 266А, АЛ. 2 ОТ ЗАКОНА ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ В ХУМАННАТА МЕДИЦИНА ПРИ СПАЗВАНЕ НА УСЛОВИЯТА И РЕДА, ОПРЕДЕЛЕНИ ЗА ТЯХ С НАРЕДБА № 10 ОТ 2011 Г. ЗА УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ЛЕЧЕНИЕ С НЕРАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПРИЛАГАНИ ИЗВЪН УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА, И ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА СЪСТРАДАТЕЛНА УПОТРЕБА, КАКТО И ЗА УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ВКЛЮЧВАНЕ, ПРОМЕНИ, ИЗКЛЮЧВАНЕ И ДОСТАВКА НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ОТ СПИСЪКА ПО ЧЛ. 266А, АЛ. 2 ОТ ЗАКОНА ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ В ХУМАННАТА МЕДИЦИНА, КОГАТО ЛЕЧЕНИЕТО НА СЪОТВЕТНОТО ЗАБОЛЯВАНЕ С ТЯХ НЕ СЕ ЗАПЛАЩА НА ОТДЕЛНО ОСНОВАНИЕ С ПУБЛИЧНИ СРЕДСТВА ИЛИ СЪС СРЕДСТВА ОТ БЮДЖЕТА НА НЗОК И Е БЕЗ АЛТЕРНАТИВА В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ЛЕЧЕНИЕ НА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ :

С ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПРИЛАГАНИ ИЗВЪН УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА ПО РЕДА НА ЧЛ. 266Б ОТ ЗЛПХМ ПРИ СПАЗВАНЕ НА УСЛОВИЯТА И РЕДА, ОПРЕДЕЛЕНИ ЗА ТЯХ С НАРЕДБА № 10 ОТ 2011 Г. ЗА УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ЛЕЧЕНИЕ С НЕРАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПРИЛАГАНИ ИЗВЪН УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА, И ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА СЪСТРАДАТЕЛНА УПОТРЕБА, КАКТО И ЗА УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ВКЛЮЧВАНЕ, ПРОМЕНИ, ИЗКЛЮЧВАНЕ И ДОСТАВКА НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ОТ СПИСЪКА ПО ЧЛ. 266А, АЛ. 2 ОТ ЗАКОНА ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ В ХУМАННАТА МЕДИЦИНА, КОГАТО ЛЕЧЕНИЕТО НА СЪОТВЕТНОТО ЗАБОЛЯВАНЕ С ТЯХ НЕ СЕ ЗАПЛАЩА НА ОТДЕЛНО ОСНОВАНИЕ С ПУБЛИЧНИ СРЕДСТВА ИЛИ СЪС СРЕДСТВА ОТ БЮДЖЕТА НА НЗОК И Е БЕЗ АЛТЕРНАТИВА В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ.

ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ СЪС СЪОТВЕТНИЯ INN ЗА ДАДЕНО ЗАБОЛЯВАНЕ Е ВКЛЮЧЕН В СПИСЪКА ПО ЧЛ.266А, АЛ.2 ОТ ЗЛПХМ СЪС ЗАПОВЕД НА МИНИСТЪРА НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

ДОКУМЕНТИ ПО ЧЛ. 30 ОТ НАРЕДБА № 10 ОТ 2011 Г.

(от лечебното заведение за болнична помощ)

ПРОТОКОЛ ЗА ПРЕДПИСВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ прилаган извън условията на разрешението за употреба (приложение №3 към чл.30, ал.1 към Наредба №10 от 2011 г.) с посочени налични научни доказателства за безопасността и ефикасността на лекарствения продукт ;

СТАНОВИЩЕ НА МАГ. ФАРМАЦЕВТ ОТНОСНО БЕЗОПАСНОСТТА И ЕФИКАСНОСТТА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ;

ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ НА ПАЦИЕНТА (РОДИТЕЛ, НАСТОЙНИК).

ПРОТОКОЛ ДО ИАЛ, ИЗДАДЕН ОТ ЛЕЧЕБНО ЗАВЕДЕНИЕ ЗА БОЛНИЧНА ПОМОЩ ПРИ УСЛОВИЯТА, ПО РЕДА И ЗА СРОКА ПО НАРЕДБА № 10 ОТ 2011 Г. ;

ДОКУМЕНТ/СЪГЛАСИЕ ОТ ИАЛ ДО ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ ЗА ДОСТАВКА НА НЕРАЗРЕШЕН ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ;

ПРОТОКОЛЪТ МОЖЕ ДА Е ИЗДАДЕН ЗА КОНКРЕТЕН/И ПАЦИЕНТ/И ИЛИ ЗА ОСИГУРЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ НА РАЗПОЛОЖЕНИЕ В ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ за случаите на необходимост от прилагането му при конкретен/и пациент/и.

Други разстройства на ендокринната секреция на панкреаса - Други хипогликемии	E16.1	INN Octreotide
Болест на Стивос [агранулоцитозен екзем] - Болест на Стивос на тъмното черво	K50.0	INN Vedolizumab
Пурпура и други хеморрагични състояния - Идиопатична тромбоцитопенична пурпура	D69.3	INN Rituximab

Диагноза	МКБ	Лекарствен продукт с INN по чл. 7, ал. 1, т. 2 и т. 3, - чл. 266А от ЗЛПХМ неразрешени
Хемолитично-уремичен синдром	D59.3	INN Ravulizumab
Epidermolysis bullosa letalis	Q81.1	INN Betuale cortex
Юношески артрит със системно начало Множествена локализация	M08.20	INN Anakinra

ПРОВЕЖДАНЕ НА ДИАГНОСТИКА ЧРЕЗ ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЯ В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ, ЗА КОИТО НЕ СЕ ЗАПЛАЩА НА ОТДЕЛНО ОСНОВАНИЕ ОТ ДЪРЖАВНИЯ БЮДЖЕТ И СА ИЗВЪН ОБХВАТА НА ЗАДЪЛЖИТЕЛНОТО ЗДРАВНО ОСИГУРЯВАНЕ;

ДИАГНОСТИЧНИ И ЛЕЧЕБНИ ПРОЦЕДУРИ, КОИТО НЕ МОГАТ ДА БЪДАТ ИЗВЪРШЕНИ СВОЕВРЕМЕННО ИЛИ ЗА КОИТО НЯМА УСЛОВИЯ ЗА ИЗВЪРШАВАНЕТО ИМ В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ.

МЕДИЦИНСКИ ИЗДЕЛИЯ, КОИТО НЕ МОГАТ ДА БЪДАТ ОСИГУРЕНИ В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ ИЛИ КОИТО НЕ СЕ ФИНАНСИРАТ ОТ НЗОК В РАМКИТЕ НА ЛЕЧЕНИЕ В СТРАНАТА ПО КЛИНИЧНИ ПЪТЕКИ, С ИЗКЛЮЧЕНИЕ НА МЕДИЦИНСКИ ИЗДЕЛИЯ, ПОМОЩНИ СРЕДСТВА, СЪОРЪЖЕНИЯ И ПРИСПОСОБЛЕНИЯ, ОСИГУРЯВАНИ ПО РЕДА НА ЗАКОНА ЗА ХОРАТА С УВРЕЖДЕНИЯ;

ВИСОКОСПЕЦИАЛИЗИРАНИ МЕДИЦИНСКИ АПАРАТИ И УРЕДИ ЗА ИНДИВИДУАЛНА УПОТРЕБА ОТ ПАЦИЕНТА В СЛУЧАИТЕ, КОГАТО ТЯХНАТА ЛИПСВА Е ПРИЧИНА ЗА НЕВЪЗМОЖНОСТТА ДА СЕ ИЗВЪРШВА АДЕКВАТНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТА В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ;

ЛЕЧЕНИЕТО НА ДЕЦА В ЧУЖБИНА НАЙ-ЧЕСТО Е ПО ПОВОД НА:

- ИЗЧЕРПАНИ ВЪЗМОЖНОСТИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ТЕРИТОРИЯТА НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ;
- В ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ В ЧУЖБИНА СЕ ПРЕДЛАГА МЕТОДИЛИ РАЗПОЛАГА С АПАРАТУРА, МЕДИЦИНСКИ ИЗДЕЛИЯ ИЛИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, КОИТО ЛИПСВАТ В СТРАНАТА (ПРОВЕЖДАНЕТО НА ПРОТОНТЕРАПИЯ, SAR-T КЛЕТЪЧНА ТЕРАПИЯ);
- ВЪЗМОЖНОСТ ЗА МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПОДХОД ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА, КАКТО И НА НАЛИЧИЕТО НА СПЕЦИАЛИЗИРАНИ ЦЕНТРОВЕ КАКВИТО ЛИПСВАТ В БЪЛГАРИЯ (СПЕЦИАЛИЗИРАНИ ЦЕНТРОВЕ ЗА ЧЕРНОДРОБНА/БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ДЕЦА, ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА СТВОЛОВИ КЛЕТКИ ПРИ ДЕЦА);
- ПРИЛАГАНЕ НА СПЕЦИФИЧНИ МЕТОДИ НА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ/ИЗСЛЕДВАНИЯ, КОИТО НЕ СЕ ПРИЛАГАТ ИЛИЛИ ЗА ТЯХ ЛИПСВА БАЗА И ОПИТ В СТРАНАТА, КАКТО И ЗА ДЕЙНОСТИ, КАКВИТО ПО ВИД, ОБЕМ И ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НЕ СЕ ПРЕДОСТАВЯТ В БЪЛГАРИЯ, КАТО ЧАСТ ОТ ЦЯЛОСТНАТА ЛЕЧЕБНА СТРАТЕГИЯ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ (ПРОТОНТЕРАПИЯ ЛЪЧЕТЕРАПИЯ С ЛУТЕЦИЙ, ; SAR-T КЛЕТЪЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ОНКОЛОГИЧНИ/ОНКОХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, РЕЗИСТЕНТНИ НА СТАНДАРТНИТЕ ЛЕЧЕБНИ АЛГОРИТМИ; ЛЕЧЕНИЕ С ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ).

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ОРГАНИ И ХЕМОПОЕТИЧНИ СТВОЛОВИ КЛЕТКИ В ЧУЖБИНА ПРИ МАЛИГНЕНИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, КАКТО И ПРИ НЯКОИ ТЕЖКО ПРОТИЧАЩИ БЕНИГННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ПРИ УТВЪРДЕНИ НЕХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, В ЛЕЧЕНИ ЗАВЕДЕНИЯ КОГАТО ТЯ НЕ СЕ ИЗВЪРШВА ИЛИ НЕ МОЖЕ ДА БЪДЕ ИЗВЪРШЕНА СВОЕВРЕМЕННО В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ;

В СЛУЧАИТЕ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ МОГАТ ДА СЕ ЗАПЛАЩАТ И РАЗХОДИ, СВЪРЗАНИ С НАМИРАНЕТО НА ДОНОР, ВКЛЮЧИТЕЛНО НЕРОДСТВЕН, ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ДОНОРА, ВЗЕМАНЕТО НА ОРГАНА/СТВОЛОВИТЕ КЛЕТКИ И ТЯХНОТО ТРАНСПОРТИРАНЕ, ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И МЕДИЦИНСКИ ИЗДЕЛИЯ, НЕОБХОДИМИ ЗА ПРЕДОПЕРАТИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ, РЕАНИМАЦИЯТА И СЛЕДОПЕРАТИВНИЯ ПЕРИОД ДО ИЗПИСВАНЕ НА ПАЦИЕНТА ОТ ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЖИВИЯ ДОНОР И НА РЕЦИПИЕНТА В СЛЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННИЯ ПЕРИОД, СЪОБРАЗНО ДЕЙСТВАЩАТА В СТРАНАТА НОРМАТИВНА УРЕДБА;

ЛЕЧЕНИЕ В ЧУЖБИНА НА ЛИЦА НАД 18 г. :

УЧАСТИЕ НА ЧУЖДЕСТРАННИ МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ В ИЗВЪРШАНЕТО НА ДИАГНОСТИЧНИ И ЛЕЧЕБНИ ПРОЦЕДУРИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ В ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЯ НА ТЕРИТОРИЯТА НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ В СЛУЧАИТЕ, КОГАТО НЯМА БЪЛГАРСКИ МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ ИЛИЛИ ТАКИВА С ОПИТ В СЪОТВЕТНАТА ОБЛАСТ ИЛИЛИ ТОВА Е НЕОБХОДИМО ЗА ЛЕЧЕБНИЯ ПРОЦЕС.

ЧЛ. 82, АЛ.3 ОТ 33: ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ С ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДИЕТИЧНИ ХРАНИ ЗА СПЕЦИАЛНИ МЕДИЦИНСКИ ЦЕЛИ, ЗАПОЧНАЛО ПРЕДИ НАВЪРШВАНЕ НА 18-ГОДИШНА ВЪЗРАСТ, ПРОДЪЛЖАВА ДА СЕ ЗАПЛАЩА И СЛЕД НАВЪРШВАНЕТО НА ТАЗИ ВЪЗРАСТ (ДВ бр. 35 от 19.04.2024 г.)

Държава
Германия
Австрия
Швейцария
Белгия
Франция
Полша
Словения
Великобритания
Италия
Хърватска
Испания
Чехия
Италия
Нидерландия

ИЗПРАТЕНО Е ПИСМО ДО МЗ: С МОЛБА ЗА КОНКРЕТЕН СПЕШЕН ОТГОВОР ДАЛИ ДО ПРИВЕЖДАНЕТО НА НАРЕДБАТА В СЪОТВЕТСТВИЕ С ЧЛ. ЧЛ. 82, АЛ.3 ОТ ЗАКОНА ЗА ЗДРАВЕТО МОЖЕ ДА СЕ ПРИЛАГА РЕДЪТ ЗА ОДОБРЯВАНЕ НА ЗАПЛАЩАНЕТО НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ДЕЦА С ОНКОХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, ПОПАДАЩИ В ОБХВАТА НА ЧЛ. 82, АЛ. 3, ИЗРЕЧЕНИЕ ВТОРО НА ЗАКОНА ЗА ЗДРАВЕТО.

ИЗДАДЕНА Е ЗАПОВЕД НА УПРАВИТЕЛЯ НА НЗОК ЗА РАЗГЛЕЖДАНЕ ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА ОДОБРЯВАНЕ НА ЗАПЛАЩАНЕТО НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ И ДИЕТИЧНИТЕ ХРАНИ ЗА СПЕЦИАЛНИ МЕДИЦИНСКИ ЦЕЛИ ЗА ЛИЦА С РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ СЛЕД НАВЪРШВАНЕ НА 18 ГОДИШНА ВЪЗРАСТ ПО РЕДА ЗА РАЗГЛЕЖДАНЕ НА ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА ОДОБРЯВАНЕ НА ЗАПЛАЩАНЕТО НА ЛЕЧЕНИЕ НА ОНКОЛОГИЧНИ И ОНКОХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ СЛЕД НАВЪРШВАНЕ НА 18-ГОДИШНА ВЪЗРАСТ.

В ЧЛ. 1, АЛ. 3 ОТ НАРЕДБАТА: ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ С ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДИЕТИЧНИ ХРАНИ ЗА СПЕЦИАЛНИ МЕДИЦИНСКИ ЦЕЛИ, ЗАПОЧНАЛО ПРЕДИ НАВЪРШВАНЕ НА 18-ГОДИШНА ВЪЗРАСТ, ПРОДЪЛЖАВА ДА СЕ ЗАПЛАЩА И СЛЕД НАВЪРШВАНЕТО НА ТАЗИ ВЪЗРАСТ;

ЧЛ.35 ОТ НАРЕДБАТА: ЗАПЛАЩА СЕ И ЗА ЛЕЧЕНИЕ В СЛУЧАИТЕ ПО ЧЛ. 1, АЛ. 3, ИЗРЕЧЕНИЕ ВТОРО;

ПРИ НЕОБХОДИМОСТ ОТ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ОРГАН МОГАТ ДА СЕ ЗАПЛАЩАТ И РАЗХОДИ ПО ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННО ЖИВОТОПОДДЪРЖАЩО ИЛИЛИ ЖИВОТОСПАСЯВАЩО ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО, НАЛАГАЩО ТРАНСПЛАНТАЦИЯТА, С ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ПО ЧЛ. 263 ОТ ЗЛПХМ, КОГАТО ТОЗИ ВИД ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НЕ МОЖЕ ДА СЕ ИЗВЪРШИ СВОЕВРЕМЕННО И НЕОСЪЩЕСТВЯВАНЕТО НА ЛЕЧЕНИЕТО СЪС СЪОТВЕТНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ПРЕДСТАВЛЯВА ПРЯК РИСК ЗА ЖИВОТА НА ПАЦИЕНТА И НЯМА ДРУГА ЛЕКАРСТВЕНА АЛТЕРНАТИВА, ПОДХОДЯЩА ЗА ПАЦИЕНТА.

ЛЕЧЕНИЕ В ЧУЖБИНА, ИЗВЪН ТРАНСПЛАНТАЦИЯТА, КОЕТО НЕ Е ВКЛЮЧЕНО В ОБХВАТА НА ЗАДЪЛЖИТЕЛНОТО ЗДРАВНО ОСИГУРЯВАНЕ, ЧРЕЗ НЕОБХОДИМ ЗА КОНКРЕТНИЯ ПАЦИЕНТ МЕТОД, КОЙТО НЕ Е ПРИЛОЖИМ В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ, КОГАТО СЪЩИЯТ СЕ ПРИЛАГА В ЧУЖБИНА И Е С ДОКАЗАНА ЕФЕКТИВНОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО В СВЕТОВНАТА МЕДИЦИНСКА ПРАКТИКА;

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ОРГАНИ И ХЕМОПОЕТИЧНИ СТВОЛОВИ КЛЕТКИ В ЧУЖБИНА, КОГАТО ТЯ НЕ СЕ ИЗВЪРШВА ИЛИ НЕ МОЖЕ ДА БЪДЕ ИЗВЪРШЕНА СВОЕВРЕМЕННО В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ;

ЛЕЧЕНИЕТО В ЧУЖБИНА НА ЛИЦА НАД 18г. Е НАЙ-ЧЕСТО ПО ПОВОД НА:

- ИЗЧЕРПАНИ ВЪЗМОЖНОСТИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ТЕРИТОРИЯТА НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ;

- В ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ В ЧУЖБИНА СЕ ПРЕДЛАГА МЕТОДИЛИ РАЗПОЛАГА С АПАРАТУРА, МЕДИЦИНСКИ ИЗДЕЛИЯ ИЛИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, КОИТО ЛИПСВАТ В СТРАНАТА (ПРОВЕЖДАНЕТО НА ПРОТОНТЕРАПИЯ, CAR-T КЛЕТЪЧНА ТЕРАПИЯ, ПЕПТИДРАДИОНУКЛИДНА ТЕРАПИЯ, ХИМИО ЛЪЧЕТЕРАПИЯ, ИМУНОТЕРАПИЯ);

- ВЪЗМОЖНОСТ ЗА МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПОДХОД ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯТА, КАКТО И НАЛИЧИЕТО НА СПЕЦИАЛИЗИРАНИ ЦЕНТРОВЕ, КАКВИТО ЛИПСВАТ В БЪЛГАРИЯ (СПЕЦИАЛИЗИРАНИ ЦЕНТРОВЕ ЗА БЪРБЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ, В СТРАНАТА НЕ СЕ ИЗВЪРШВАТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ КРЪВНОГРУПОВА НЕСЪВМЕСТИМОСТ).

УЧАСТИЕ НА ЧУЖДЕСТРАННИ МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ В ДИАГНОСТИЧНИ И ЛЕЧЕБНИ ПРОЦЕДУРИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ В ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЯ НА ТЕРИТОРИЯТА НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ В СЛУЧАИТЕ, КОГАТО НЯМА БЪЛГАРСКИ МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ ИЛИЛИ ТАКИВА С ОПИТ В СЪОТВЕТНАТА ОБЛАСТ ИЛИЛИ ТОВА Е НЕОБХОДИМО ЗА ЛЕЧЕБНИЯ ПРОЦЕС;

ЗАПЛАЩАНЕ ЗА УСЛУГИ В ДЪРЖАВА ИЗВЪН ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ, ЕВРОПЕЙСКОТО ИКОНОМИЧЕСКО ПРОСТРАНСТВО И КОНФЕДЕРАЦИЯ ШВЕЙЦАРИЯ СЕ ДОПУСКА ПО ИЗКЛЮЧЕНИЕ, КОГАТО Е НЕОБХОДИМО ПРИЛАГАНЕТО НА МЕТОД ИЛИЛИ ТЕХНОЛОГИЯ, КОЯТО НЕ СЕ ПРИЛАГА В ДЪРЖАВА - ЧЛЕНКА НА ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ, ЕВРОПЕЙСКОТО ИКОНОМИЧЕСКО ПРОСТРАНСТВО ИЛИ В КОНФЕДЕРАЦИЯ ШВЕЙЦАРИЯ, АКО Е УТВЪРДЕНА ОТ МЕДИЦИНСКАТА НАУКА И ПРАКТИКА В ДЪРЖАВАТА И ПРИ ПРИЛАГАНЕТО ѝ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ СЕ ОТЧИТА РЕЗУЛТАТ В ПОЛЗА НА ПАЦИЕНТИТЕ.

В СЛУЧАИТЕ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ МОГАТ ДА СЕ ЗАПЛАЩАТ И РАЗХОДИ, СВЪРЗАНИ С НАМИРАНЕТО НА ДОНОР, ВКЛЮЧИТЕЛНО НЕРОДСТВЕН, ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ДОНОРА, ВЗЕМАНЕТО НА ОРГАНА/СТВОЛОВИТЕ КЛЕТКИ И ТЯХНОТО ТРАНСПОРТИРАНЕ, ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И МЕДИЦИНСКИ ИЗДЕЛИЯ, НЕОБХОДИМИ ЗА ПРЕДОПЕРАТИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ, РЕАНИМАЦИЯТА И СЛЕДОПЕРАТИВНИЯ ПЕРИОД ДО ИЗПИСВАНЕ НА ПАЦИЕНТА ОТ ЛЕЧЕБНОТО ЗАВЕДЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЖИВИЯ ДОНОР И НА РЕЦИПИЕНТА В СЛЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННИЯ ПЕРИОД, СЪОБРАЗНО ДЕЙСТВАЩАТА В СТРАНАТА НОРМАТИВНА УРЕДБА.

ПЛАНОВО В ЛЕЧЕНИЕ ЧУЖБИНА И ТРАНСГРАНИЧНО ЗДРАВНО ОБСЛУЖВАНЕ

ПЛАНОВО ЛЕЧЕНИЕ В ДЪРЖАВИ – ЧЛЕНКИ НА ЕС С ФОРМУЛЯР S2 В СЪОТВЕТСТВИЕ С РАЗПОРЕДБИТЕ НА РЕГЛАМЕНТ (ЕО) № 883/2004 НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА ОТ 29.04.2004Г. ЗА КООРДИНАЦИЯ НА СИСТЕМИТЕ ЗА СОЦИАЛНА СИГУРНОСТ И НА РЕГЛАМЕНТ (ЕО) № 987/2009 ЗА УСТАНОВЯВАНЕ ПРОЦЕДУРАТА ЗА ПРИЛАГАНЕ НА РЕГЛАМЕНТ (ЕО) № 883/2004, КАКТО И НАРЕДБА № 14 ОТ 19.04.2007 ЗА РЕДА ЗА ИЗДАВАНЕ НА ДОКУМЕНТИ, НЕОБХОДИМИ ЗА УПРАЖНЯВАНЕ НА ЗДРАВНООСИГУРИТЕЛНИ ПРАВА, СЪГЛАСНО ПРАВИЛАТА ЗА КООРДИНАЦИЯ НА СИСТЕМИТЕ ЗА СОЦИАЛНА СИГУРНОСТ;

ПРЕДВАРИТЕЛНО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПОСЛЕДВАЩО ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ НА РАЗХОДИТЕ ЗА ТРАНСГРАНИЧНО ЗДРАВНО ОБСЛУЖВАНЕ ПО РЕДА НА ДИРЕКТИВА 2011/24/ЕС НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА ОТ 9 МАРТ 2011 ГОДИНА ЗА УПРАЖНЯВАНЕ НА ПРАВАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ ПРИ ТРАНСГРАНИЧНО ЗДРАВНО ОБСЛУЖВАНЕ, ТРАНСПОНИРАНА С НАРЕДБА № 5 ОТ 21.03.2014 Г. ЗА УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА УПРАЖНЯВАНЕ ПРАВАТА НА ПАЦИЕНТИТЕ ПРИ ТРАНСГРАНИЧНО ЗДРАВНО ОБСЛУЖВАНЕ НА МЗ.

ЛЕЧЕБНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ В БЪЛГАРИЯ И
ЧУЖБИНА, СА ПУБЛИКУВАНИ НА
ОФИЦИАЛНАТА СТРАНИЦА НА НЗОК,
РУБРИКА „ ЛЕЧЕНИЕ В БЪЛГАРИЯ И
ЧУЖБИНА“

БЛАГОДАРЯ

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРАТА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

Владимир Томов

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ТЕЛК И РЕХАБИЛИТАЦИОННИ ПРОГРАМИ

Разлики в оценката и подпомагането, между 5 и 100% – големи градове – провинция при една и съща диагноза.
 Оценка по критерии за съпътстващи заболявания.
 Помощните средства инвалидни колички, лифтери, кислородни концентратори, инхалатори, медицински легла и др. – проблем за хроничните заболявания
 Покриване на лечение + липса на рехабилитация = пари на вятъра при голяма част от редките болести.
 Не достатъчно финансирани процедури.
 Не достатъчен безплатен престой в специализираните медицински центрове.
 Недостиг на специализирани физиотерапевти по конкретни заболявания.

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

Ц Е Л

ДА ДОПЪЛВА И ПОДОБРЯВА ИНСТИТУЦИОНАЛНАТА РАМКА И МЕХАНИЗМИ ЗА ОСИГУРЯВАНЕ НА ПРОФИЛАКТИКА, НАВРЕМЕННА ДИАГНОСТИКА, ОПТИМАЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ НА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ БОЛЕСТИ И ТЕХНИТЕ СЕМЕЙСТВА

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

орphanet ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ

ОТ 201г. НАД 40 ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ СА ОСИГУРЕНИ ОТ БЪЛГАРСКАТА ЗДРАВНА СИСТЕМА
 ЗА ПАЦИЕНТИ ПОД ОСЕМНАДЕСЕТ ГОДИНИ, НОВА ТЕРАПИЯ Е ВЪЗМОЖНО ДА ЗАПОЧНЕ СЛЕД ДВА МЕСЕЦА
 ПРИ НОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ЗАПОЧВАНЕТО НА ЛЕЧЕНИЕ СЕ ЗАБАВЯ ПОВЕЧЕ ОТ ДВЕ ГОДИНИ
 НОВАТА ПОЛИТИКА НА КОМПАНИИТЕ, НЕ ДАВА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ДЕТАЙЛНО АНАЛИЗИРАНЕ И РЕШАВАНЕ НА ПРОБЛЕМИТЕ С РЕГИСТРАЦИИТЕ
 ЛОША СТАТИСТИЧЕСКА ОЦЕНКА ОТНОСНО РЕИМБУРСАЦИЯТА НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ В РБ

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

УЧАСТНИЦИ В ПРОЦЕСА

Експертните центрове и референтните мрежи по РБ
 Университетските болници с технике лабораторни, диагностични, клинични и рехабилитационни звена;
 Родилни и неонатологични отделения към лечебните заведения за болнична помощ;
 Генетични лаборатории на лечебни заведения;
 Министерство на здравеопазването, Министерство на труда и социалната политика, Министерство на образованието и науката, Националната здравноосигурителна каса; Агенция за закрила на детето;
 Неправителствен сектор и асоциации на пациенти с РБ;
 Национални консултантски съвети и медицински дружества;
 Съсловни организации, общопрактикуващи лекари и локални специалисти

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

орphanet СЪСТРАДАТЕЛНО ИЗПОЛЗВАНЕ

КОИ ЛЕЧЕБНИ МЕТОДИ:
 ЛЕКАРСТВА, ЗА КОИТО ИМА ДОСТАТЪЧНО ДОКАЗАТЕЛСТВА, ЧЕ ЛЕКУВАТ НЕ СА ПОЛУЧИЛИ ОКОНЧАТЕЛНО ОДОБРЕНИЕ ОТ ЕМА ПРЕМИНАЛИ СА ПЪРВОНАЧАЛНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ ИМА ИНФОРМАЦИЯ ОТНОСНО НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И НЕОБХОДИМО КОЛИЧЕСТВО
 ЗА КОГО:
 ПАЦИЕНТИ С ПОСТАВЕНА ДИАГНОЗА, В ТЕЖКО СЪСТОЯНИЕ ИЛИ С ЗАБОЛЯВАНЕ, КОЯТО Е ЖИВОТО ЗАСТРАШАВАЩО, НЕ СА ВКЛЮЧЕНИ В КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ, ТЕРАПИЯТА КОЯТО ИЗПОЛЗВАТ ДО МОМЕНТА Е НЕ Е ФЕКТИВНА
 КОИ ПРЕЦЕНЯВА:
 ЛЕКУВАЩИЯ ЛЕКАР ПРЕДЛАГА ВЪЗМОЖНОСТА НАЦИОНАЛНАТА ЗДРАВНАТА СИСТЕМА ОПРЕДЕЛЯ НАЧИНА, ПО КОЙТО СЕ ИЗВЪРШВА ЛЕЧЕНИЕТО
 РЕГЛАМЕНТ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ №726 ОТ 2004г.
 ИМА НАЦИОНАЛНА РЕГУЛАЦИЯ, НО НЯМА МЕХАНИЗЪМ, ПО КОЙТО ЛЕЧЕНИЕТО ДА СЕ ПОКРИВА ОТ БЪЛГАРСКАТА ЗДРАВНА СИСТЕМА

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ВЛИЯНИЕ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ

2004 г. РЕГЛАМЕНТ ЗА КООРДИНАЦИЯ НА СИСТЕМИТЕ ЗА СОЦИАЛНА СИГУРНОСТ - КОМИСИЯ ЗА ПЛАНОВО ЛЕЧЕНИЕ, КОГАТО Е НЕВЪЗМОЖНО ДА СЕ ПРОВЕДЕ В БЪЛГАРИЯ И Е ДОКАЗАЛО СВОЯТА ЕФЕКТИВНОСТ.
 2007г. КОМИОНИКЕ НА ЕВРОПЕЙСКАТА КОМИСИЯ ОТНОСНО РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ
 2008г. ПРОЕКТ ЕВРОПЛАН - ПРИЕМАНЕ НА НАЦИОНАЛНИ ПЛАНОВЕ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ В ЕС
 2009г. СЪОБЩЕНИЕ НА ЕВРОПЕЙСКАТА КОМИСИЯ – РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО ЗА ЕВРОПА
 2011г. ДИРЕКТИВА ЗА ТРАНСГРАНИЧНО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ
 2013г. ЕВРОПЕЙСКА ПЛАТФОРМА – РЕГИСТРИ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ
 2015г. РАЗВИТИЕ И УСТОЙЧИВОСТ НА БАЗА ДАНИИ ORPHANET
 2023г. ИМПЛЕМЕНТИРАНЕ БАЗАТА ДАНИИ ORPHANET В НАЦИОНАЛНИТЕ СИСТЕМИ НА СТРАНИТЕ ЧЛЕНКИ

НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

РЕГИСТРИРАНИ 33 ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТЪРА.
 СЛЕД АКТУАЛИЗИРАНЕ СПИСЪКА НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ 2022г.– УДВОЯВАНЕ БРОЯ НА ЕКСПЕРТНИТЕ ЦЕТРОВЕ
 БЕЗ ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ВКЛЮЧВАНЕ НА РЕДКИ ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
 УЧАСТИЕТО НА ЕКСПЕРТНИ ЦЕНТРОВЕ В ЕВРОПЕЙСКИ МРЕЖИ НЕ Е ДОСТАТЪЧНО
 ERN Euro Blood Net (2 центъра), ERN EURO-NMD (1 център), Endo-ERN (2 центъра), Metab ERN (1 център) и ERN RND (1 център).





НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ИНФОРМАЦИОННИТЕ КАМПАНИИ АКЦЕНТ В УСИЛИЯТА НА НАХРБ

Отбелязване на емблематични дати свързани с отделни редки заболявания.
Семинари за студенти, общопрактикуващи лекари и локални специалисти.
Актуализиране на информационни материали.
Информационни точки в областите на страната.
Подкрепа на пациентите, чрез представители в Областните и общински центрове.
Пациентски срещи по отделни заболявания.




НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

18 ГОДИНИ СЪТРУДНИЧЕСТВО И КОЛАБОРАЦИЯ

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

2004 – 2005 ПОСТАВЯ ОСНОВИТЕ НА ПРОМЯНАТА - ИЗТОЧНО ЕВРОПЕЙСКИ КОНФЕРЕНЦИИ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
2006 – ОРГАНИЗИРА СРЕЩА НА ПАЦИЕНТИ И ПАЦИЕНТСКИ ПРЕДСТАВИТЕЛИ
СТРУКТУРИРА НАЦИОНАЛНАТА ПРОГРАМА ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ 2009 – 2013
СЪЗДАВА НОВАТА НОРМАТИВНА БАЗА
ПОСТАВЯ ОСНОВИТЕ НА ДИРЕКТИВАТА ЗА ТРАНСГРАНИЧНО ЗДРАВООПАЗВАНЕ И ЕВРОПЕЙСКИТЕ РЕФЕРЕНТНИ МРЕЖИ
УЧАСТВА В ИМПЛЕМЕНТИРНЕТО НА БАЗАТА ДАННИ ORPHANET В НАЦИОНАЛНАТА ЗДРАВНА СИСТЕМА




НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ИНФОРМАЦИОННИТЕ КАМПАНИИ АКЦЕНТ В УСИЛИЯТА НА НАХРБ

Семинари за студенти, общопрактикуващи лекари и локални специалисти.
Плевен Кайлъка – семинар за студенти по медицина от университетите и коледжите в странат
Локални семинари – Шумен, Стара Загора, Русе
Актуализиране на информационни материали.
Информационни точки в областите на страната.
Пациентски срещи по отделни заболявания.

Велинград – Пациентска среща Болест на Гоше, София – Пациентска срещ ФАП
Конференции по отделни заболяване Стара Загора – Пулмонална хипертония
София – Международна конференция – Белодробна фиброза
София – Международна конференция – Прадер- Вили синдром, Болест на Търнър и Дефицит на Растежен хормон



НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

БЛАГОДАРИЯ ЗА ВНИМАНИЕТО




НАЦИОНАЛЕН АЛИАНС НА ХОРА С РЕДКИ БОЛЕСТИ

ДЕН НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ 29 ФЕВРУАРИ 2024г.

СВЕТОВНА ИНИЦИАТИВА
ОТБЕЛЯВАНЕ НА ЕМБЛЕМАТИЧНИ
СТРАНИ С ЦВЕТОВЕТЕ НА ДРБ

17ти ПЪТ ОТБЕЛЯВАМЕ ДЕНЯ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ
В градовете София, Пловдив, Варна, Плевен, Стара Загора, Русе, Бургас, Шумен, Кюстендил, Сандански, Благоевград, Велинград, Сливен, Перник, Ракитово, Враца, Силистра, Велико Търново, Горна Оряховица, Хасково, Завет, Коритен, Медицински университети в цялата страна отбелязаха със свои инициативи Деня на редките болести. Градския транспорт бе брандиран с информационни материали и символи на Деня на редките болести.



НАУЧНА СЕСИЯ

„РЕДКИ БОЛЕСТИ В НЕВРОЛОГИЯТА”

- ▶ **Ранна диагноза на редки невродегенеративни заболявания**
Л. Трайков, Ш. Мехрабиан-Спасова
- ▶ **Заболявания свързани с анти-миелин свързаните гликопротеинови антитела (MOGAD): разлики във фенотипа и подхода спрямо оптичния невромиелит?**
С. Христова

РАННА ДИАГНОЗА НА РЕДКИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

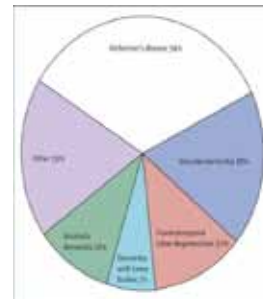
Лъчезар Трайков, Шума Мехрабиан-Спасова

- Основни характеристики на редките невродегенеративни заболявания, протичащи с деменция и двигателни нарушения
 - Херeditарни
 - Деменция/паркинсонизъм с ранно начало
- Пре-клинична фаза на невродегенеративни заболявания
- Превенция и рискови фактори
- Биомаркери за ранна диагноза
 - Невропсихологични
 - Невроизобразяващи
 - Биохимични
 - Генетични

Наследствени и спорадични форми на невродегенеративните заболявания

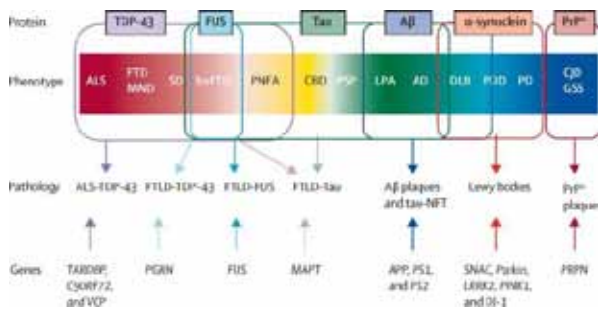
Наследствени	Спорадични
Мутация (+)	Мутация (-)
Редки	По-чести
Ранно начало	Късно начало
По-бърза прогресия	По-бавна прогресия
Нарушения в продукцията на протеините	Нарушения в акумулацията на протеините

Деменция с ранно начало „Пресенилна деменция“



Lancet Neurol. 2010 Aug; 9(8): 793-806

Клиничен, генетичен и хистопатологичен спектър на невродегенеративни заболявания, протичащи с деменция



Villemagne 2015

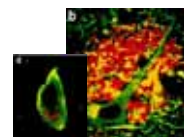
- БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР С РАННО НАЧАЛО И НЕЙНИТЕ АТИПИЧНИ ВАРИАНТИ
- МОНОГЕННИ ФОРМИ НА БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР

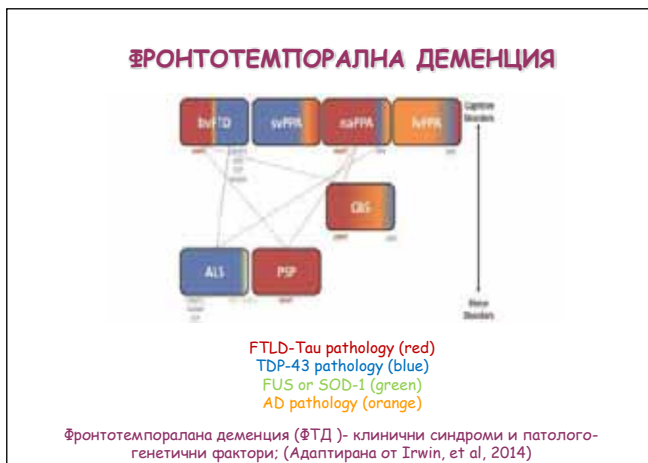
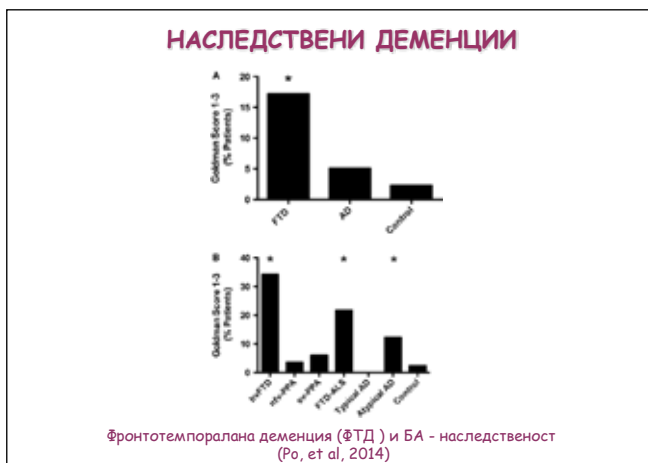
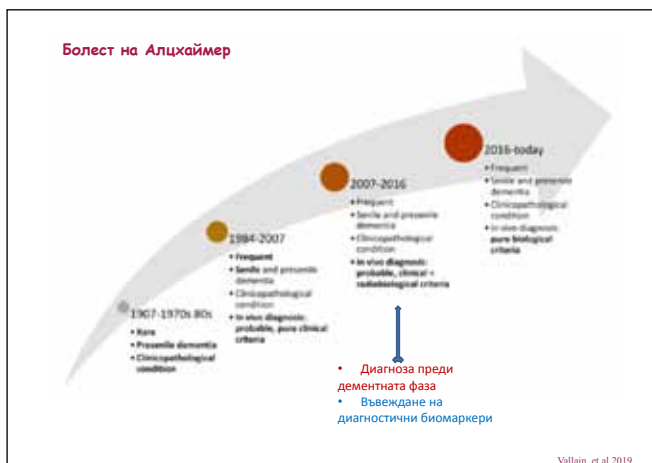
РЕДКИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, ПРОТИЧАЩИ С ДЕМЕНЦИЯ

Болезт на Алцхаймер 1906-2024

Патологични белези:

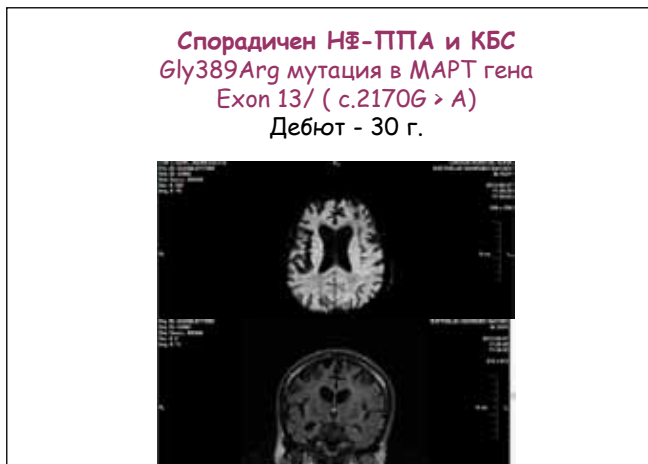
- Амилоидни отлагания
- Неврофибриларни дегенерации
- Активация на микроглия
- Загуба на синапси
- Загуба на неврони





Нова PSEN1 мутация (L381V)

Описваме нова L381V/PSEN1 мутация при фамилна БА с рано начало със засегнати членове в три поколения. Клинично фенотипът при пробанда се характеризира с **начало на 32 години**, **бърза прогресия** на деменция, съчетана със **спастична долна парапареза** и **екстрапирамидни симптоми**. В достъпната литература, това е първото съобщение за съчетание на спастична парапареза и екстрапирамидни белези при PSEN1 мутация.



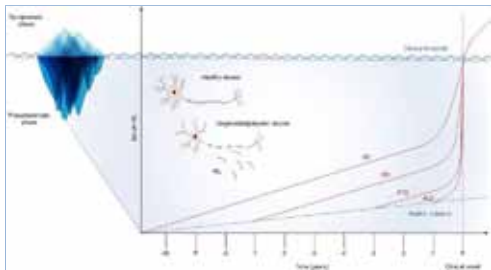
ФРОНТОТЕМПОРАЛНА ДЕМЕНЦИЯ И НЕЙНИТЕ ВАРИАНТИ



Пре-клинична/пре-симптоматична фаза на невродегенеративни заболявания

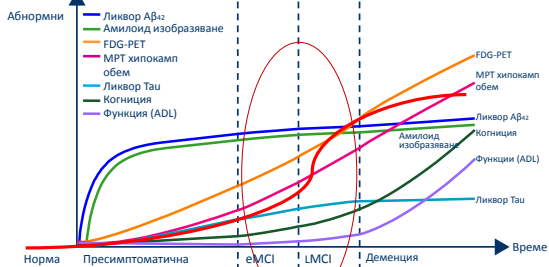
Схематичен модел на лонгитудинално проследяване на траекторията на серумните нива на NfL при различни неврологични заболявания

- Променлива продължителност на предсимптомната фаза
- Скоростта и общата тежест на основните невродегенеративни процеси



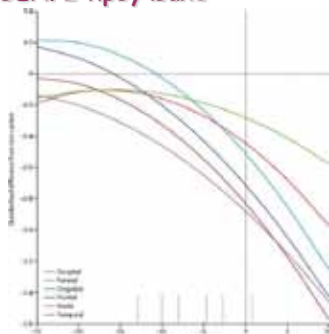
Front Neurosci. 2021; 15: 672954.

Прогресия на болестта на Алцхаймер и промяна на биологичните маркери



Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, et al. Alzheimers Dement. 2010;6:239-46.

ФТД - GENFI проучване



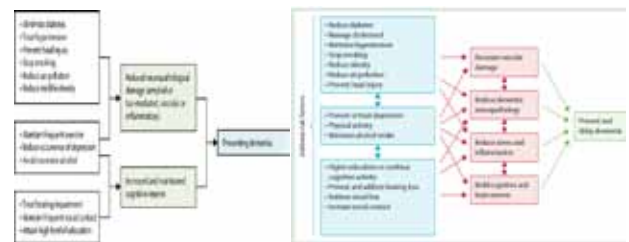
Невроизобразяващи и когнитивни промени - 5-10 години преди очакваното начало на заболяването при асимптомни индивиди носители на генетичен дефект (Rohrer et al, 2015)

Ползи от ранна диагноза

Откриване на потенциално реверзибилни причини на ЛКН		Фармакологична терапия
Подготовка на семейството		Групи за подкрепа
Медицинско и социално планиране		Участие в клинични проучвания
Промяна на начина на живот		Начини за удължаване на автономията

ПРЕВЕНЦИЯ И РИСКОВИ ФАКТОРИ

Възможни мозъчни механизми за повишаване или поддържане на когнитивния резерв и намаляване на риска от потенциално модифицируеми рискови фактори при деменция



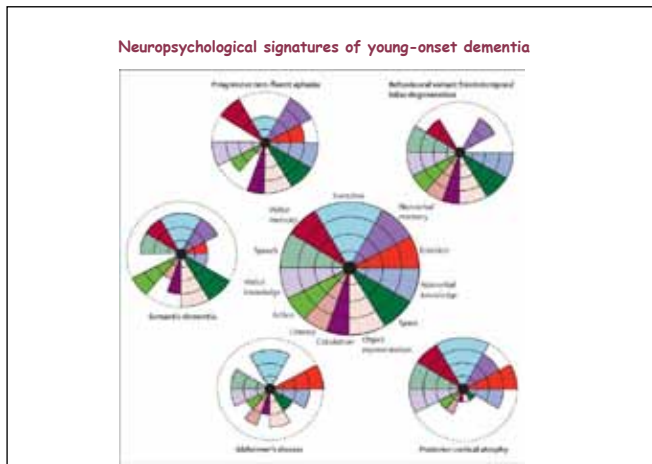
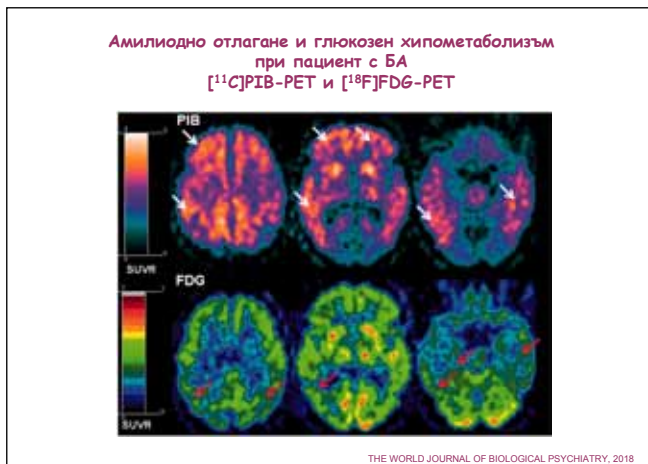
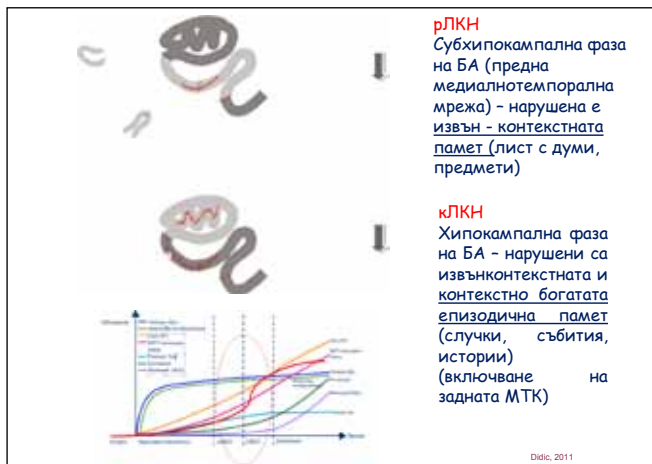
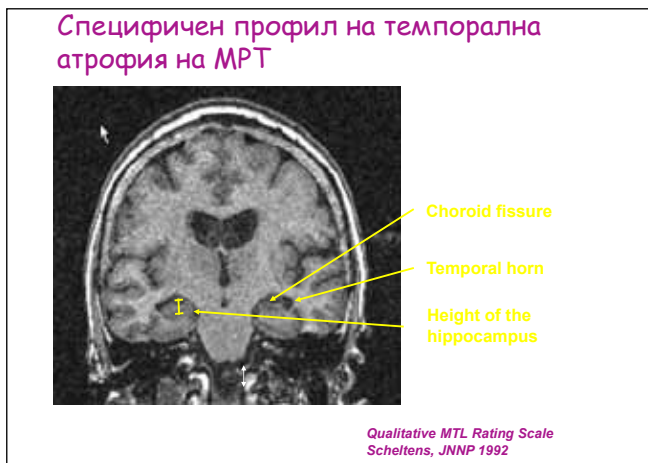
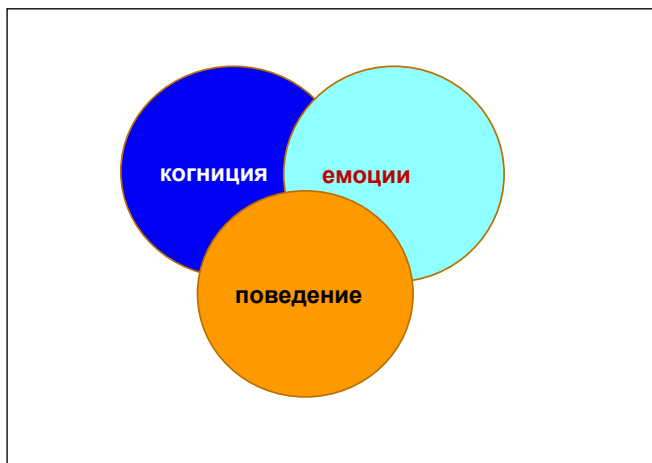
Lancet, 2020

Lancet, 2024

СЪВРЕМЕННИ БИОМАРКЕРИ ЗА РАННА ДИАГНОЗА НА НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ



Невроизобразяващи биомаркери



Diagnostic value of amyloid-PET and tau-PET: a head-to-head comparison

ORIGINAL ARTICLE

Diagnosis of Alzheimer's disease: a head-to-head comparison of amyloid and tau PET imaging

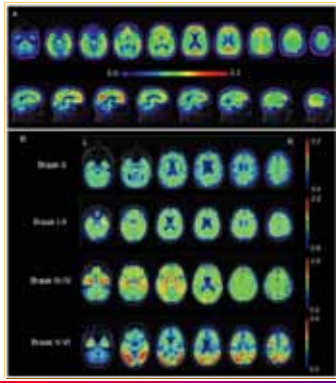
Journal of Alzheimer's Disease, Volume 47, Number 1, 2022

(i) При интерпретация на tau-PET стadiите на Braak 0-III се считат за tau отрицателни, а Braak стadiите IV-VI като tau положителни. Стадирането по Braak, представляващи тау натоварване и топография, корелират по-добре с клиничните симптоми, отколкото амилоидното натоварване;

(ii) Положителен резултат на tau-PET показва както напреднала амилоидна, така и тау невропатология;

(iii) Има разлика между амилоид-позитивни и амилоид-отрицателни невродегенеративни заболявания с голяма точност;

(iv) Отлагането на тау е тясно свързано с други маркери на невродегенерация, например, FDG-PET и атрофията. От друга страна, амилоид-PET може да бъде по-чувствителен от tau-PET към ранните фази.



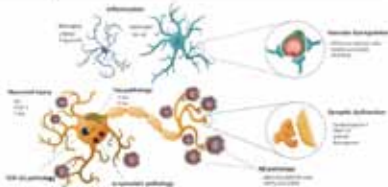
Ликворни биомаркери при болестта на Алцхаймер

Биохимични биомаркери

Table 1. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for Alzheimer's disease. *Neuro Ther* (2017) 6 (Suppl 1):S15-S24

Application	Fluid	Biomarker	Change in AD	Stage of development	Interpretation
Low biomarker for clinical diagnosis	CSF	T-tau	High T-tau is found in AD and prodromal AD Mean change in AD is increased 2.5-fold of age-matched controls Sensitivity for AD and prodromal AD >90%	Several validated commercially available immunoassays Fully automated methods are seen to be launched	High T-tau reflects markers of neurodegeneration and probably reflects disease progression High T-tau is also found in some other neurodegenerative (eg, CBD) and some (eg, mixed brain disorders)
	CSF	P-tau	High P-tau is found in AD and prodromal AD Mean change in AD is increased 2.0-fold of age-matched controls Sensitivity for AD and prodromal AD >80%	Several validated commercially available immunoassays Fully automated methods are seen to be launched	High P-tau reflects phosphorylation state of tau and thus probably reflects pathology in AD P-tau is specific for AD than for T-tau High P-tau levels have been found in other neurodegenerative disorders and is not found in acute brain disorders
	CSF	Aβ42	Low Aβ42 is found in AD and prodromal AD Mean change in AD is increased 50% of age-matched controls Sensitivity for AD and prodromal AD >80%	Several validated commercially available immunoassays Two fully validated micro-assays between Monoclonal Phosphorim (MIP) appeared Fully automated methods are seen to be launched	Low Aβ42 reflects brain amyloid deposition, and there are high correlations with amyloid PET Low Aβ42 may be earlier during the course of AD than amyloid PET
	CSF	Aβ42/Aβ40	Low Aβ42/Aβ40 ratio is found in AD and prodromal AD Mean change in AD is increased 50% of age-matched controls Sensitivity and specificity is higher than for Aβ42 alone	Several validated commercially available immunoassays Fully automated methods are seen to be launched	The Aβ42/Aβ40 ratio is thought to compensate for between-individual variations in "total" Aβ production
Considerable diagnostic biomarker	CSF	Neurogranin	High neurogranin is found in AD and prodromal AD	Several research groups have been published	High neurogranin reflects synaptic dysfunction in diagnosis Increased neurogranin may be specific for AD

Патологични процеси и свързаните с тях флуидни биомаркери



- **Диагностичен биомаркер** се използва за откриване или потвърждаване на наличието на заболяване и дд от други дегенеративни и не-дегенеративни заболявания.
- **Мониторинг биомаркер** се измерва серийно за оценка на състоянието на дадено заболяване
- **Прогностичен биомаркер** се използва за идентифициране на вероятността от клинично събитие, рецидив или прогресия при пациенти, които имат заболяването
- **Фармакодинамичен биомаркер** или биомаркер за терапевтичен отговор показва, че биологична реакция е настъпила при индивид, който е бил изложен на медицински продукт или агент на околната среда.

Wills-Alvarez M, 2019

СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

Биомаркери за БА в клинична практика

CSF Biomarkers

- Aβ₄₂
- P-tau
- Total tau

Functional Imaging

- FDG-PET

Molecular Imaging

- Amyloid and tau PET tracers
- Amyloid and tau

Plasma and Serum Biomarkers

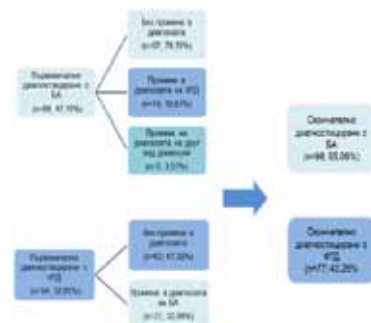
- Aβ₄₂, Aβ₄₂/Aβ₄₀
- P-tau
- NFL

Structural Imaging

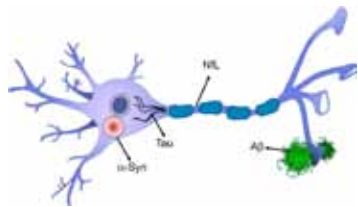
- T1-weighted MRI
- Assess brain atrophy

FDG-PET, fluorodeoxyglucose positron emission tomography; NFL, neurofilament light; Klasyk V, et al. *World Neurology*. 2019;7(5):51. doi:10.5230/wor.2019.7.5.51

Промяна на първоначалната диагноза след изследване на ликвора, базирано на А/Т/Ν биомаркерната рамка



Neurofilament light: Tau-независим маркер на невроаксонална дегенерация?



THE WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY, 2018

Neurofilament light (NF-L)

Повишените ликворни нива на NF-L, заедно с класическите биомаркери за БА, предсказват по-бърза прогресия на заболяването (Zetterberg et al. 2016).

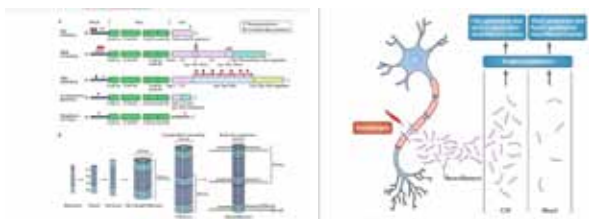
- Неспецифичен маркер за тежестта на заболяването при невродегенеративни заболявания
- Маркер за проследяване на терапевтичен ефект при множествена склероза (Gunnarsson et al. 2011).

Ликворните нива на NF-L са повишени при

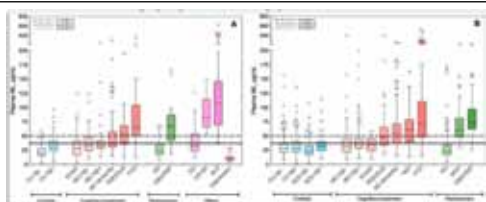
- ❖ ЛАС и пациенти с увреда на пирамидния тракт
- ❖ Болест на Алцхаймер, Съдова деменция, NPH
- ❖ Атипичен паркинсонизъм (Hall et al. 2012; Magdalino et al. 2015)
- ❖ ФТД (Scherling et al. 2014)
- ❖ Множествена склероза

НЕВРОФИЛАМЕНТИ

- Нивата на неврофиламентните протеини се повишават в ликвор и в кръвта при невроаксонално увреждане.
- Изследването на неврофиламентите чрез първо поколение (имуноблот) и второ поколение (ELISA) анализи установява само върха на айсберга при болеста. Анализите от трето поколение (електрохемилюминесценция) и четвърто поколение с висока чувствителност откриват лонгитудинални разлики в кръвните нива на неврофиламенти при началната фаза на заболяването и при здрави контроли.



Nature review, 2018



- Плазмените нива на NFL са повишени при всички корови невродегенеративни заболявания, ЛАС и атипичен паркинсонизъм.
- Плазмените нива на NFL е клинично полезен при идентифициране на атипичен паркинсонизъм сред пациенти с паркинсонизъм, деменция със синдром на Даун, деменция след психиатрични разстройства от ФТД.
- Референтните граници са възрасто-зависими.

Nature Comm, 2021

Съвременни биомаркери при болест на Паркинсон

Кръвни и ликворни биомаркери при болеста на Паркинсон

- Общият α -синуклеин в ликвора е по-нисък при пациенти с болест на Паркинсон, в сравнение със здрави контроли. Рискът от замърсяване на кръвта е висока. Точността на диагностиката е ниска, така че този биомаркер сам по себе си не трябва да се счита за полезен при диагностицирането на болеста на Паркинсон.
- CSF олигомерният α -синуклеин и фосфорилираният α -синуклеин са по-високи при пациенти с болест на Паркинсон в сравнение със здрави и неврологични контроли.
- CSF про-агрегиращите форми на α -синуклеин са показали обещаващи предварителни резултати като диагностични маркери при болеста на Паркинсон.
- Измерването на α -синуклеин в плазмата и серума е с висок риск от замърсяване на еритроцитите и динамиката на α -синуклеин в тази течност е неизвестна. Вътрееритроцитните видове α -синуклеин представляват валидна алтернатива, но тяхната диагностична и прогностична стойност трябва да бъдат потвърдени в по-големи проучвания.
- Лизозомната ензимна активност е намалена в CSF на пациенти с болест на Паркинсон. Заедно с други биомаркери, тяхното измерване на активността може да подобри диагностичната точност при идентифициране на пациенти с болеста на Паркинсон.

- Нивата на $A\beta_{42}$ в ликвора надеждно предсказват риска от когнитивни нарушения при пациенти с болест на Паркинсон.

За прогнозиране на двигателните нарушения не е установен надежден флуиден биомаркер. T-Tau и p-Tau в ликвора са потенциални маркери за двигателна прогресия при болеста на Паркинсон.

NFL за ДД на болеста на Паркинсон от атипични паркинсонови синдроми

NFL различните субединици на неврофиламенти след аксонално увреждане се освобождават в интерстициалното пространство в ЦНС. Големите миелинизирани аксони имат високо съдържание на неврофиламенти в тяхната аксоплазма и поради тази причина повишаването на тяхната концентрация в кръвта и CSF се счита за чувствителен маркер за аксонална дегенерация на бялото вещество, процес, който не е типичен за болеста на Паркинсон, поне в най-ранните му етапи.

За разлика от това, при атипични паркинсонови разстройства, като PSP, MSA, CBD се наблюдава забележително участие на миелиновидни аксони. Разработени са ултрачувствителни техники, които позволяват надеждно измерване на NFL в кръвта.

При пациенти с болест на Паркинсон не са открити сериозни доказателства за разлика в концентрациите на NFL в CSF и в кръвта, в сравнение с контролите. Обратно, доказано е, че концентрацията на NFL в кръвта и CSF е по-висока при пациенти с атипични паркинсонови синдроми, в сравнение с тези с болеста на Паркинсон, с отлична точност при разграничаването на болеста на Паркинсон от PSP (AUC 0,97, чувствителност 93 %, специфичност 95%), MSA (AUC 0,95, чувствителност 89%, специфичност 93%) и CBD (AUC 0,96, чувствителност 100%, специфичност 93%).



Възможността за неинвазивно откриване на α -суп ще подобри ранната диагностика на различни α -синуклеинопатии, дава ценна информация за прогресията на заболяването и отговора към лечението.

Разработването на α -суп - PET е изправен пред няколко предизвикателства:


- Ниското количество на α -суп в мозъка налага разработването на лиганд с висок афинитет.
- α -суп отлаганията, за разлика от амилоидните протеини, са предимно локализиращи вътреклетъчно, което ограничава тяхната достъпност.
- Селективността на лиганда спрямо други структури като амилоид-бета или тау, които често са локализиращи заедно с α -син патология е другото предизвикателство.

Neuropharmacology, 2022

Кръвни биомаркери

Съвременни биомаркери при болестта на Creutzfeldt-Jakob (CJD)

Кръвни биомаркери



- Ab42, Ab42/Ab40 са налични за диагностични цели в САЩ
- В Европа:**
 - Плазмените или серумните нива на NFL са налични за индикатор на невродегенерация (не са препоръчани от медицинските съвети)
 - В близко бъдеще:** плазмените нива на p-tau могат да се комбинират с нивата на Ab за диагностика и лонгитудинално проследяване.

Henry R. et al. Research Neurogeriatrics, 2021; Neurology, 2021

Diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

Definite:
Progressive neuropsychiatric syndrome AND neuropathological or immunocytochemical, or biochemical confirmation

Probable:

I + 2 of II and typical EEG* or I + 2 of II and typical brain MRI** or I + 2 of II and positive CSF 14-3-3 or progressive neuropsychiatric syndrome and positive RT-QuIC in CSF or other tissues + exclusion of other causes in complete diagnostic workup	I Rapidly progressive cognitive impairment II A Myoclonus B Visual or cerebellar disturbance C Pyramidal or extrapyramidal signs D Akinetic mutism
---	--

Possible:
I + 2 of II + duration < 2 years

Фигурата е адаптирана от NCJDRSU criteria, базирани на WHO criteria и ревизирана с RT-QuIC, като допълнителен биомаркер. Hermann et al. Lancet Neurol, 2021

Препоръките на IWG при лица с нормално когнитивно функциониране

Biomarker measurement is not recommended for cognitively normal individuals

!!!!

Ако е проведено биомаркерно изследването при лица с нормално когнитивно функциониране, те трябва да бъдат предвидени като лица в риск за развитие на БА и да се класифицират, в зависимост от нивото на риск.

Dubois, Lancet, 2021

Недостатъци на настоящите биомаркери



- PET изследване и ликворните биомаркери рядко се прилагат
- PET изследване често не се реимбурсира
- Ликворното изследване е инвазивен метод
- Прилагат се основно в специализираните центрове

Hansson O, Nat Med, 2021

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Редките невродегенеративни заболявания се отличават основно с атипично протичане/ранно начало/наследствените форми.
- Съществува пре-клинична/пре-симптоматична фаза на невродегенеративните заболявания, в някои случаи до 20-25 години преди дебюта на симптомите.
- Въпреки интензивните проучвания, в момента няма етиологично/модифициращо лечение на редките невродегенеративни заболявания. Установени са основните рискови фактори и превантивни програми за деменция.
- Ликворните и невроизобразяващите биомаркери потвърждават клиничната диагноза на редките форми на болестта на Алцхаймер. За другите редки невродегенеративни заболявания не са налични клинично валидизирани биохимични и невроизобразяващи маркери. При тях, установените патогенни мутации потвърждават диагнозата.
- Интензивните проучвания са насочени към откриване на клинично валидизирани биомаркери за другите невродегенеративни заболявания, освен болестта на Алцхаймер, както и за преход към по-неинвазивни кръвни биомаркери.

ЗАБОЛЯВАНИЯ СВЪРЗАНИ С АНТИ-МИЕЛИН СВЪРЗАНИТЕ ГЛИКОПРОТЕИНОВИ АНТИТЕЛА (MOGAD): РАЗЛИКИ ВЪВ ФЕНОТИПА И ПОДХОДА СПРЯМО ОПТИЧНИЯ НЕВРОМИЕЛИТ?

Соня Христова

Демиелиниращи заболявания на ЦНС

синдромологична класификация:
 базира се на локализация на лезиите
 курс на протичане
 размер на лезиите
 невропатология/неврорадиология

класификация, съобразно тежестта и хроничността:
 МС (прогресираща, пристъпна...) фулминантни
 ОГРАНИЧЕНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕ
 ИЗОЛИРАНИ
 ПРОГРЕСИРАЩИ

Нова класификация



Как да ги разграничим...“не става бързо“

- Етиология
 - Коморбидност ?
- Автоантитела
- Невропатология
 - Тагетни молекули: астроцити; миелин
 - Възпалителна реакция:
 - Активация на комплемента (MS, NMOSD)
 - Тъканна инфилтрация: CD 8+ (MS) CD 4+ (ADEM, MOG)
 - Тъканна увреда
 - Демиелинизация
 - Некроза
- Имунен субстрат
 - В-клетъчна дисрегулация
- Клинични и МРТ характеристики
 - Локализация/разпространение
- Отговор към лечение
 - Лечение при пристъп/поддържащо
- Ход на протичане
 - Вторична прогресия
 - СВЪРЗАНИ С ПРИСТЪПА ПОСЛЕДСТВИЯ

Съвременни подходи при диагнозата на NMOSD

Диагноза

През 2015 г. Международният панел за диагностика на NMOSD (IPND) адаптира клиничните диагностични критерии, като стратифицира ЗСОНМ по серологичен статус, т.е. с или без наличието на AQP4-IgG

Диагностични критерии за ЗСОНМ - АQP4-IgG
1. Най-малко две отделни клинични характеристики (оптичен неврит или трансверзален миелит) 2. Положителен тест за AQP4-IgG антитела в най-добрия наличен метод на откриване (селективен метод за откриване извън на базата на клетка)
Диагностични критерии за ЗСОНМ без AQP4-IgG или ЗСОНМ неизвестен статус на AQP4-IgG
1. Най-малко две отделни клинични характеристики, включващи в резултат на един или повече клинични пристъпи и изключващи на място от отделни епизоди: <ul style="list-style-type: none"> а. Най-малко един от следните характеристики трябва да бъде оптичен неврит, трансверзален миелит с LETM или синдром на Аренард б. Другите характеристики (не само повече отделни отделни клинични характеристики) в. Аренард синдром чрез МРТ
2. Определянето на AQP4-IgG при използване на най-добрия наличен метод, или поставяне на ZSNNM статус, т.е. с или без наличието на AQP4-IgG
Клинични характеристики
1. Оптичен неврит 2. Остър трансверзален миелит 3. Синдром на Аренард (не е необходим по друг начин същият, гласно или първичен) 4. Застава на миелинния слой 5. Симптоматичен парезис или остър дисеминиран енцефалит свързан с титруване на NMOSD антитела МРТ АDEM 6. Симптоматичен миелинен синдром с титруване на ZSNNM антитела
Диагностични критерии за МРТ при ЗСОНМ без AQP4-IgG или ЗСОНМ неизвестен статус на AQP4-IgG
1. Оптичен неврит: МРТ на миелин, показващ: (а) първичен резултат или само множествени лезии на бялото вещество, или (б) МРТ на трескава миелин с D-замедленият аксиал или Q1-T2 аксиал, обхващащ повече от половината дължина на трескавата миелин или включващ обхваща трескава
2. Остър трансверзален миелит: МРТ - интрамедуларен аксиал обхващащ три или повече сегмента (LETM или три или повече сегмента) отгоре до фокален периферен на трескавата миелин, при наличие с доказана анатомия на преобладаване, съвместен с остър невритозен миелин 3. Синдром на Аренард: наличие на лезии в трескава миелин, отговорен миелин или характерен обхват 4. Застава миелинния слой: наличие на хиперинтензивни лезии на миелинния слой

MOGAD



MOGAD

- MOGAD възпалителни заболявания на ЦНС, характеризирани се с пристъпи на имуномедирана демиелинизация, предоминантно засяга деца
- MOG - малък компонент от миелина; експресира се на повърхността на олигодендроцитите; обсъждан в патогенезата на МС
- През 2007 г за 1ви път са установени антитела срещу MOG
- Патологични серум IgG антитела срещу този гликопротеин = спектър от заболявания
- Все още не са широко разпространени серологични тестове = неясна епидемиология
- Европа: 1.6-3.4 на 1.000.000 пациентски години; по-често в детска възраст ?
- еднакво засягане на двата пола
- средна възраст при дебют 20-30

Липсва специфична клинична характеристика

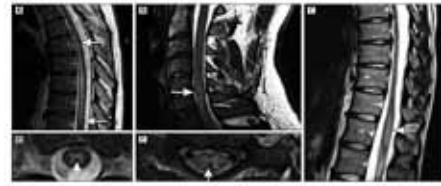
- Пристъп:
- Уни - или билатерален оптичен неврит, свързан със значима загуба на зрение
- Трансверзален миелит
- Кортикален енцефалит
- Мозъчностволови, церебеларни
- Остър дисеминиран енцефаломиелит ADEM = психическо нарушение, фокален неврологичен дефицит, симптоми на трансверзален миелит

Монофазно/пристъпно протичане

- Пристъп: РАЗВИВА СЕ ЗА НЯКОЛКО ДНИ
- Плато
- Възстановяване: СЕДМИЦИ-ГОДИНИ
 - МОЖЕ ДА СЕ ПРЕДШЕСТВА ОТ ВАКСИНАЦИЯ/ ИНФЕКЦИЯ

Трансверзален миелит/ засягане на гръбначен мозък

Typical spinal cord lesions on MRI in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD)



(A) Sagittal T2-weighted thoracic spine MRI shows a longitudinally extensive transverse lesion extending for four and a half vertebral segments (arrows). (B) Sagittal T1-weighted thoracic spine MRI shows a short T2-weighted lesion involving the vertebral segments and forming a sagittal 'ice' (arrow). (C) Sagittal T2-weighted thoracic spine MRI shows a short T2-weighted lesion extending the vertebral segment and involving the spinal cord. (D) Axial T2-weighted MRI shows a central cord lesion with high signal intensity (red) tightly confined to the gray matter, forming an 'H' pattern (arrows).

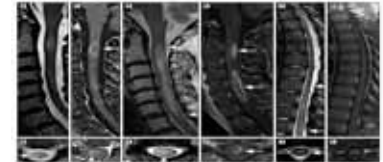
Различия

	MS	MOGAD	AQP4 + NMOSD
Клинична характеристика	Опичен неврит, миелит, м.стволов или церебрален с-м	ADEM-подобни (ADEM, MDEM, ADEM-опичен неврит) или оптико-спинален или мозъчностволов енцефалит	Опичен неврит, миелит, area postrema синдром, мозъчно-стволов синдром, нарколепсия или остър диенцефален с-м, церебрален с-м с NMOSD типични мозъчни лезии
Жени:мъже	3:1	1-2:1	8-9:1
Дебют	20-30 г.	По-често при деца, отколкото при възрастни	≥ 40 г.
Болестност (на 100000)	80-300	1-4	1-4
Ход на протичане	Пристъпно-ремитентен Хронично прогресиращ	Монофазен или рецидивиращ (често като опичен неврит)	По-често рецидивиращ, отколкото монофазен



Засягане на гръбначен мозък

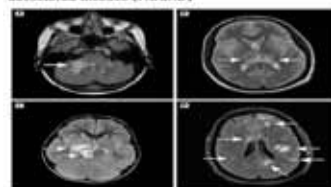
Comparison of acute myelitis findings on MRI in MOGAD, AQP4-NMOSD, and MS



(A) Sagittal T2-weighted thoracic spine MRI shows a longitudinally extensive transverse lesion extending for four and a half vertebral segments (arrows). (B) Sagittal T1-weighted thoracic spine MRI shows a short T2-weighted lesion involving the vertebral segments and forming a sagittal 'ice' (arrow). (C) Sagittal T2-weighted thoracic spine MRI shows a short T2-weighted lesion extending the vertebral segment and involving the spinal cord. (D) Axial T2-weighted MRI shows a central cord lesion with high signal intensity (red) tightly confined to the gray matter, forming an 'H' pattern (arrows).

Мозъчно/мозъчно ствоново засягане

Typical T2 lesions on brain MRI in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD)

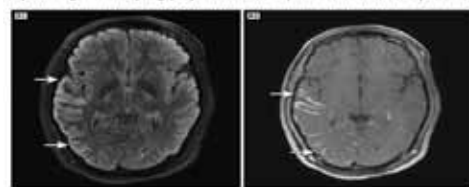


(A) Axial T2-weighted brain MRI reveals T2 hyperintensity in the right posterior parietal cortex (red) and the right posterior horn (arrows). (B) Axial T2-weighted brain MRI reveals T2 hyperintensity in the thalamus bilaterally (arrows). (C) Axial T2-weighted brain MRI reveals T2 hyperintensity in the right midbrain and posterior horns (arrows). (D) Axial T2-weighted brain MRI reveals multiple T2 hyperintensity in the white matter (arrows) and involvement of the right hippocampus (arrowhead) and cerebellum (arrowhead) bilaterally (arrows).

Опичен нерв/засягане на оптичния нерв

Мозъчно/мозъчно ствоново засягане

MRI changes accompanying the unilateral cortical encephalitis phenotype of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD)



Axial FLAIR MRI reveals cortical swelling and T2 hyperintensity involving the right hemisphere (A, arrows). Axial T1-weighted post-contrast MRI reveals accompanying cortical and hippocampal enhancement (B, arrows).

Мозъчно/мозъчно стволково засягане



Examples of non-specific brain lesions and isolated MS lesions for the differential diagnosis of patients with MOGAD, MS, and AQP4-NMOSD

Лечение

- Интравенозен [methylprednisolone](#) 1000 mg дневно за възрастни, или 20 до 30 mg/kg дневно за деца -5 последователни дни
- Пациентите с MOGAD бързо „отговарят“ на КС
- За пациентите, които са резистентни на началната терапия- плазмен обмен или IVIG

Възстановяване след лечение



Evolution of T2 hyperintensities in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD)

Лечение

- Налага се наблюдение на MOGAD, защото 40 - 50 % нямат следващ пристъп
- Профилактичното лечение се прилага при пациенти с пристъпна форма: [azathioprine](#), [mycophenolate](#), интермитентен [IVIG](#), перорален [prednisone](#), [rituximab](#), или [tocilizumab](#) (липсват данни)

Принципи за неуспех при тестването на MOG антиела

- Клетъчно-базиран анализ се препоръчва
- Серумният тест е оптимален, (CSF тестът също, но подлежи на доказване)
- Титът е от значение; по-високите са насочващи за MOGAD
- Тестването да е по време на пристъп и преди имунотерапията
- Възможни са фалшиво (+), особено при ниски титри
- Показани за изследване са пациенти с характерни клинични или радиологични фенотипове
- Рутинно тестване на пациенти с множествена склероза за MOG-IgG не се препоръчва
- Персистирането на MOG-IgG предполага в голяма степен пристъпна форма, а не монофазна

Прогноза

- MOGAD може монофазна или пристъпна форма
- Дългосрочна инвалидизация – по-ниски нива спрямо AQP4-IgG-NMOSD и MS
- За разлика от MS HE се свързва с първична или вторична прогресия
- Смъртността е ниска

Диагностични критерии - **предстои да бъдат валидирани**

- Пациенти с един или повече пристъпи с **характерна** клинична картина и ясна MOG-IgG позитивност (висок титър) в серум
- Пациенти с един или повече пристъпи с характерна клинична картина и с нисък серумен титър MOG-IgG или ликвор MOG-IgG(+) се нуждаят от допълнително поддържащи характеристики (клинични/МРТ)
- Други диагнози да бъдат изключени (няма по-добро обяснение)

	MOGAD	AQP4-NMOSD	MS
Лечение на пристъп	IV КС, плазмен обмен (рядко); IVIG (при деца)	IV КС; плазмен обмен (често)	IV КС; плазмен обмен (рядко)
Поддържащо лечение	Липсва одобрено; HE при монофазност; за пристъпните форми (azathioprine, IVIG, mycophenolate, methotrexate, rituximab)	Одобрени: eculizumab, inebilizumab и satralizumab Off label: azathioprine, mycophenolate, rituximab, tocilizumab	Много одобрени БМТ
Прогноза	Най-голяма инвалидизация се свързва с 1ви пристъп; транзиторната серопозитивност се свързва с монофазен ход; персистираща серопозитивност високи титри – пристъпен ход	Инвалидизация, свързана с пристъп; вторична прогресия рядко, ако изобщо настъпи	Повечето са амбулаторно независими след 20 г.; Инвалидизацията възниква в прогресивната фаза

Червени знамена, предполагащи алтернативна диагноза

Клинични

Бързо влошаване (в рамките на 6 ч.), да се мисли за исемия
 Прогресия след 1 м. или прогресивен ход между пристъпите (MS, саркоидоза)
 Тежък резидуален дефицит - AQP4-NMO/D, исемия

Лабораторни

Персистиращи олигоклонални ивци <15% при MOGAD срещу 85% при MS

Стратегия спиране/деескалация

- От какво се нуждаем за да напаснем силата на медикамента към с активността на заболяването
 - Да знаем естествения ход на болестта във времето
 - Пристъпно
 - Нисък ARR
 - Вариращ ход във времето
 - Предвидимост – прогностични фактори за активността на болестта
 - Демографски/клинични характеристики - **варира**
 - MRT активност - **НЕ**
 - Титър на антителата - **противоречиви**
 - Други биомаркери – GFAB/NF1 ? – **без значение**
- Методи за мониториране на ефикасността

Червени знамена, предполагащи алтернативна диагноза

Невроизобразяващи

Орбита

Липса на контрастно усилване на оптичния нерв (невъзпалителна етиология, напр. исемия, генетична, хранителна)
 Липса на редукция на контрастирането след 3 м или повече (тумор)

Главен мозък

T2 лезии в долен темпорален лоб, овоидни перивентрикуларни, перпендикулярни на вентрикулите (MS)
 T1 хипоинтензни (MS)
 Персистирането на повечето T2-хиперинтензни лезии на контролните MRI след 6 м. (MS; повечето MOGAD T2-лезии се възстановяват напълно)
 Възникване на нови T2-лезии между пристъпите (MS)
 Персистиране на контрастно усилване над 3 м. (тумор, саркоидоза, друго)

Гръбначен мозък

Една или повече T2-лезии <3 вертебрални сегмента, локализирани периферно в (MS)
 Персистиране на T2-хиперинтензни лезии с времето, особено локализирани периферно (MS; повечето MOGAD лезии се възстановяват напълно)
 Възникването на нови T2-лезии между пристъпите (MS)
 Персистиране на контрастно усилване над 3м.(тумор, саркоидоза, друго)

Стратегия спиране/деескалация перспектива за бъдещето

- Спирането е възможно при „избрани“ пациенти
 - Монофазни, млади/деца, MOG-IgG сероконверзия
- Деескалацията – да бъде проучена

Причини за спиране на терапията

- Ефикасност: въздържане от (НЕ)необходимо лечение – предотвратяване на свръхлечение
- Безопасност: намаление на риска от дълготрайна експозиция
- Обща терапевтична стратегия: индукция
- Намерение за репродукция
- Решение на пациента
- Цена

•Благодаря за вниманието!

ХИПОТЕЗИ

- СПИРАНЕ: пациентът ще се подобри/остане стабилен без медикаменти
- ДЕЕСКАЛАЦИЯ: пациентът ще отговори и на по-малко активна терапия
 - Превключване:
 - От политерапия към монотерапия
 - По-малко активни медикаменти
 - Титрация ↓:
 - Редукция на дозата
 - Увеличение на дозовия интервал

НАУЧНА СЕСИЯ

“РЕДКИ БОЛЕСТИ В ПЕДИАТРИЯТА”

- ▶ **За муковисцидозата като за муковисцидоза**
Г. Петрова
- ▶ **Остра чернодробна недостатъчност – предизвикателства и възможности**
М. Байчева

ЗА МУКОВИСЦИДОЗАТА КАТО ЗА МУКОВИСЦИДОЗА

Гергана Петрова

Етапи на чернодробните заболявания

Здрав черен дроб Стеатоза Фиброза Цирроза

3) диабет
Черен дроб → стаза на жлъчката
Уреда и камъни

Ливар

Какво е муковисцидоза

- Болест на солената целулка
- Едно от най-честите редки заболявания
- Моногенно (един от най-големите гени в човешкото тяло)
- Фатално в ранна детска възраст ДО ПРЕДИ 50 години

Диагностика

1. ПОДОЗРИЕ ЗА ЗАБОЛЯВАНЕТО ПО СИМПТОМИТЕ
2. ФАМИЛНА АНМНЕЗА - AP
3. ЗЛАТЕН СТАНДАРТ – ПОТЕН ТЕСТ (>60 mEq/l)
4. ПОВЕЧЕТЕ ДИАГНОСТИЧНИ
5. ФУНКЦИОНАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ
6. ГЕНЕТИЧЕН СКРИНИНГ!

Какво е муковисцидоза

"mucus" (слуз)
+
"viscidus" (лепкав, гъст)

КОМПЛЕКСНО ЛЕЧЕНИЕ

1. Пълноценно хранене
2. Предотвратяване на инфекцията
3. Дихателна гимнастика

USE GOOD HYGIENE

Медикаменти

- Ендокринни
 - Инсулин
 - Сулфонилуреи
 - Секвестранти
 - Адреналин
 - Адреналин р.п. мени
 - Адреналин р.п. мени
 - Адреналин р.п. мени
 - Адреналин р.п. мени
- Хиперосмолен разтвор
- Пулмонарни
- Физическа терапия
- Насилни промени / реинспирация
- Бронходилататори
- Панкреатични ензими
- Витамини (АДЕК)
- Субституция на NaCl
- Хиперосмолен разтвор
- Полиетилен гликол
- Урициди
- Имулини

- Ivacaftor
- Ivacaftor + lumacaftor
- Ivacaftor + tezacaftor
- Ivacaftor + tezacaftor + eluxacaftor
- Още ще има

Новата ера в лечението

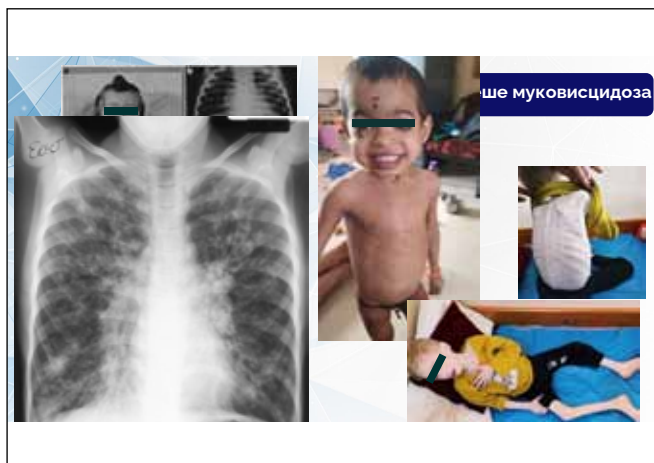
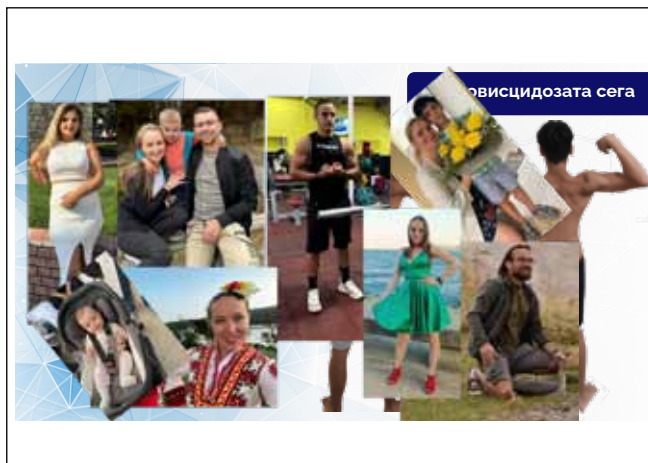
Малки молекули CFTR модулатори подпомагат да се възстанови CFTR функцията

CFTR Потенциатор (ивасафтор)¹
Повишава възможността на CFTR каналите да се отворят (channel gating) на клетъчната повърхност

CFTR Коректори (ликвикафтор, тезакафтор, елексафтор)²
Успешна обработка и транспорта на F508del-CFTR с цел да се повиши количеството на CFTR протеина на клетъчната повърхност



Van Goor et al., 2009; Van Goor et al., 2011



БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

Гергана Петрова
gal_ps@yahoo.co.uk

ОСТРА ЧЕРНОДРОБНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ – ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА И ВЪЗМОЖНОСТИ

Мила Байчева

ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРЕПОРЪКИ

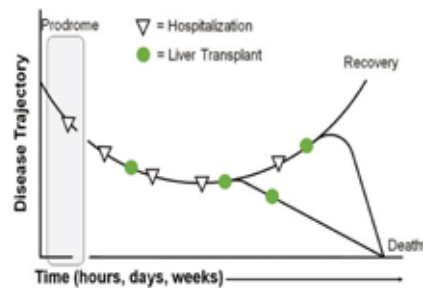
North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure

James E. Squires, Estelle M. Alonso, Samar H. Ibrahim, Fania Kasper, Mohit Kohar, Mercedes Martinez, and Robert H. Squires

Squires JE et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Jan 1;74(1):138-158



The Sick Child, Edvard Munch 1896



Squires JE et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Jan 1;74(1):138-158

ВЪВЕДЕНИЕ

➤ Острата чернодробна недостатъчност (ОЧН) е едно от най-големите предизвикателства за детския хепатолог
 „Acute liver failure in childhood... a paediatric hepatologist's headache“
 Prof. Giorgina Vergani, King's College Hospital, London, UK

- Рядко заболяване, изключително по тежест и сериозност, с **висока смъртност**
- Клиничният фенотип се характеризира с **внезапно** начало на чернодробна дисфункция
- Дискутира се алгоритъма за лечение
- Важно е да се помни, че **пълно възстановяване е възможно** и се случва

Клиничен случай 1



ДЕФИНИЦИЯ

➤ PALF Study Group

- Остро настъпваща тежка чернодробна дисфункция при липса на известно хронично заболяване
- Биохимични данни за тежка чернодробна увреда
- Коагулопатия, която не се коригира от приложение на витамин К – протромбиново време (ПВ) 15 сек или INR 1.5 с чернодробна енцефалопатия или ПВ 20 сек или INR >2 с/без енцефалопатия

NB! Задължителни са и трите критерия

Squires JE et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Jan 1;74(1):138-158

- Момиче на 4 г. 9 м. от първа нормално протекла бременност и раждане
- Гладък неонатален период
- **Нормално физическо и нервно-психично развитие**
- Рядко боледуващо, нередовни имунизации, отричат алергии
- **Отричат фамилитет** за чернодробни заболявания; дядо по майчина линия с епилепсия

- Заболява остро на 05.01.2024 с **грипозодобни симптоми** – хрема и фебрилитет
- В следващите дни е с **отпадналост, безапетитие и пожълтяване на кожата**
- От 12.01 родителите забелязали, че **коремът нараснал**, урината станала по-тъмна на цвят и на **15.01 детето е хоспитализирано** в УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ гр. Плевен с **повишени трансаминази (АСАТ 3138 U/L; АЛАТ 1631 U/L) и билирубин 300/235 umol/L**

- Разгръща се клиника на **фулминантна чернодробна недостатъчност** – интензивен иктер, енцефалопатия, коагулопатия INR 2.9, хипопротеинемия и хипогликемия
- Отричат консумация на гъби или съмнителна храна, приело еднократно парацетамол; **установен грип А**, хепаторопни вируси – А и В, както и имунология, са отрицателни; консултирано с инфекционист и токсиколог

КЛИНИКА ПРИ ОЧН

➤ **Анамнеза**

Etiology	Patient historical information
Infections	Recent travel Known sick contacts
Toxic	Prescribed and over-the-counter medications Herbal supplements Illicit drug use Consumption of wild mushrooms Exposure to household or industrial chemicals
Autoimmune	Family history of autoimmune disease
Metabolic	Preexisting developmental delay Family history of liver disease Consanguinity Family history of recurrent low miscarriage or early infant death Episodes of altered mental status or confusion

Squires JE et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Jan 1;74(1):138-158

Indeterminate Pediatric Acute Liver Failure: Clinical Characteristics of a Temporal Cluster of Five Children in the Netherlands in the Spring of 2022

5 Cases of Indeterminate Pediatric Liver Failure

- Pediatric acute liver failure (PALF) = rare clinical syndrome
- Rapid decline of liver function in a previously healthy child
- Incidence of PALF of unknown etiology around the world

Lexmond WS et al. *United European Gastroenterol J.* 2022 Oct;10(8):795-804

➤ От УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ гр. Плевен на 25.01 детето е преведено в УБ Лозенец

- Чернодробната недостатъчност се задълбочава и на 01.02 детето е насочено за болнично лечение към ОИЛД на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ гр. София

➤ **Постъпва в тежко увредено общо състояние**

- Афебрилна
- **С изразен иктер**
- Двустранно везикуларно дишане без хрипове, ДЧ 32/мин
- Ритмична сърдечна дейност, ясни тонове, без патологична шумова находка, СЧ 108/мин, АН 108/66
- Корем над нивото на гръдния кош, балониран с **изразен асцит**, коремна обиколка 57 см, доловима перисталтика, **хепатомегалия**
- **Брадикардична, брадилалична, ориентирана за личност**

Повишена честота на тежък остър хепатит при деца 2022-2023

➤ **ТЕЖЪК ОСТЪР non-A-E ХЕПАТИТ**

Повишение на АЛАТ >500 U/L, ниска честота, усложнено протичане, възможна е ОЧН, възможна е костномозъчна аплазия, висока смъртност

- Парво вирус B19 IgM – 0,177 отр., Адено вирус IgM – отр.
- SARS CoV-2 IgM/IgA CLIA – 0,484 гран., SARS CoV-2 IgG CLIA – 11,484 пол.
- Хепатит E – Anti HEV IgM – отр.
- Цитомегаловирус IgM – отр., Цитомегаловирус IgG – 4,33 пол.
- Херпес симплекс тип 1 и 2 IgM – отр., Херпес симплекс тип 1 и 2 IgG – 5,53 пол.
- Епщайн Бар вирус - VCA IgM – 0,1 отр., Епщайн Бар вирус - VCA IgG – 2,94 пол.
- Хепатит B - HBs Ag – отр., Хепатит B - Anti-HB cor total – отр.
- Хепатит B - Anti-HBs - количествен – 25 mIU/mL
- Хепатит C - Anti-HCV, v.3.0 – отр.
- Хепатит A - Anti-HAV IgM – отр., Хепатит A - Anti-HAV total – пол.
- HIV1/HIV2 Антиген-Антитяло – отр.
- Не се изолират и ентеровируси в НЦЗПБ – протокол на МЗ/РЗИ!

AST U/L	ALT U/L	GGT U/L	ALP U/L	LDH U/L	Total bilirubin μmol/L	Conj. bilirubin μmol/L	Chol mmol/L	LDL mmol/L	HDL mmol/L	TG mmol/L	Glucose mmol/L
66.5	152.5	23	289	256	477.4	269.5	2.32	1.0	0.92	0.95	5.7

WBC x10 ⁹	RBC x10 ¹²	Hgb g/L	Htc %	Plt x10 ⁹	Urea mmol/L	Creat μmol/L	UA μmol/L	CRP mg/L	Total protein g/L	Alb g/L	Ammonia μmol/L
3.9	2.71	84	26	141	0.7	27.3	66.0	1.32	55.2	46.3 (пзп)	83.5

KfA: pH - 7.45; pCO2 - 32.0 mmHg; pO2 - 134.0 mmHg; HCO3 act - 22.0 mmol/L; SBC - 24.0 mmol/L; BE(ef) - -2.0 mmol/L; tCO2 - 51.0 mmol/L; BE(t) - -1.0 mmol/L; %SO2C - 99.0 %

APTT – не коагулира; APTT – 59.9 sec
 Протромбиново време, INR – не коагулира, INR 2.97
 Протромбиново време, sec – не коагулира, Протромбиново време, sec – 35.1 sec
 Фибриноген – 0.674 g/L
 D-димер > 11044 ng/mL
 Антитромбин III – 23 %

АЛГОРИТЪМ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОЧН

➤ **Строга колаборация** между педиатър-гастроентеролог/хепатолог и специалисти по:

- интензивно лечение
- неврология/неврохирургия
- нефрология
- метаболитни заболявания
- трансплантационни хирурзи

➤ **Насоки**

- мониториране и поддръжане на пациента
- идентифициране и лечение на усложненията
- развиване приоритетно на диагностична стратегия според възрастта
- лечение на пациента до пълно възстановяване

Squires JE et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Jan 1;74(1):138-158
 Bhatt H, Rao GS. *Curr Pediatr Rep.* 2018;6(3):246-257

ДИАГНОСТИЧЕН И ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД

➤ **ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА** ➤ **ЛЕЧЕНИЕ**

- Микробиология
- **Вирусология**
- Имунология – ANA, ASMA, LKMA, ANCA, разширен аутоимунен панел
- Метаболитен скрининг – неспецифични абнормности в рамките на тежката хепатална дисфункция; VLCFA – в норма
- Ехография на коремни органи
- Ехокардиография
- Рентгенография бял дроб и сърце

ДИАГНОСТИЧЕН И ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД

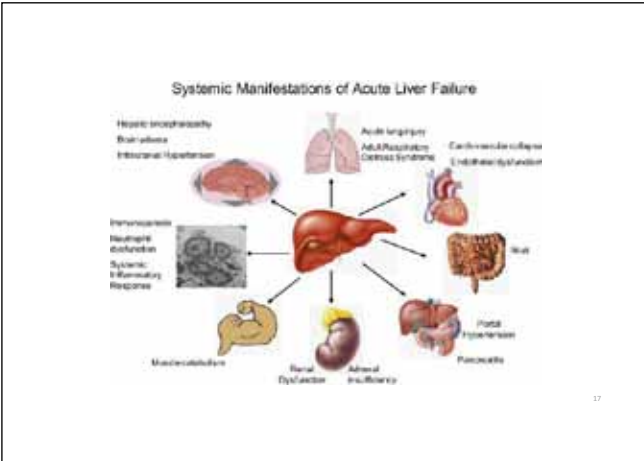
➤ **ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА**

- Микробиология
- Вирусология
- Имунология – ANA, ASMA, LKMA, ANCA, разширен аутоимунен панел
- Метаболитен скрининг – неспецифични абнормности в рамките на тежката хепатална дисфункция; VLCFA – в норма
- Ехография на коремни органи
- Ехокардиография
- Рентгенография бял дроб и сърце

➤ **ЛЕЧЕНИЕ**

- Мониторен контрол, ЦВК
- Антибиотици, антимикотици
- Vitamin K (Konaktion) 10 mg i.v. ежедневно
- Pantoprazole 20 mg i.v. 2x дневно
- Furosemide 10 mg 2x дневно с ПЗП
- Mannitol 15% 100 ml i.v. на 6 часа
- Инфузия: 10% Glucose, NaCl 0.9%, рестрикция 70%
- Lactulose 20 ml 4x дневно p.o.
- Spironolactone 10 mg 4x дневно p.o.
- Amoxiclav 4 ml 3x дневно p.o.

Насочване за спешна чернодробна трансплантация, подготовка на жив донор – майка
 Подготовка на специализиран транспорт



ЧЕРНОДРОБНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ

Стадии	Флаинг тремор	ЕЕГ промени	Клиника
I (продроми)	лек	минимални	леки интелектуални нарушения, нарушен цикъл сън-събуждане
II (напредващ)	лесно провокиран	общо забавен ритъм	сънливост, обърканост, неадекватно поведение
III (ступор)	наличен, при сътруднически пациент	абнормности	сънлив, не отговаря на вербални команди, изразена обърканост, хиперрефлексия, Бабински (+)
IV (кома)	липсва	делта вълни, намалени амплитуди	децеребрационен или декортикационен отговор на болка наличен или липсващ

Kelly, DA, Diseases of the Liver and Biliary System in Children, 2017



ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА (1)

- Енцефалопатия, в динамика 2-ри към 3-ти стадий, не отговаря на въпроси, трудно се ориентира, по-раздражителна е, сомнолентна, наличен Бабински двустранно
- От изследванията не се отчита съществена динамика, но да се имат предвид вероятно по-високи стойности на амоняка в кръвта. Прилага се висока доза лактулоза с добър ефект – 3-6 изхождания за 24 ч, както и ентерален антибиотик
- Възможност при напредване на хиперамониемията, хипербилрубинемията и енцефалопатията до спор-кома е провеждане на плазмафереза, остава високорискова с оглед тежката коагулопатия
- Очни дъна ?мозъчен оток, подробен преглед и статус от невролог, ЕЕГ
- Да се има предвид чувствителен воден баланс на организма при ОЧН, вкл. риск от мозъчен оток; може да се приложи манитол

- Момче на 9 години от нормална бременност и раждане, гладък неонатален период; с нормално физическо и нервно-психично развитие
- Боледува често от инфекции на дихателните пътища, отричат алергии
- Фамиленост за диабет и сърдечносъдови заболявания
- Заболява остро на 06.01.2024 с повръщане, фебрилитет, отпадналост, на 08.01 е объркано и сънливо
- Хоспитализиран по спешност в МБАЛ „Лайф хоспитал“ гр. Бургас, проведена е терапия с рехидратация, антибиотично и антиеметично лечение с временно подобрене
- От проведените изследвания е с данни за лек анемичен синдром Нb – 113 g/L и повишени стойности на трансаминазите АСАТ 315 U/L, АЛАТ 220 U/L
- Поради персистиране на оплакванията от гадене, повръщане и коремна болка, както и иктер, на 09.01 детето е преведено в Отделение по хирургия/ОАРИЛ в УМБАЛ Бургас, изказано е съмнение за остър апендицит, започната е венозна рехидратация, лечение с АБ и Парацетамол, но поради неповлияване е осъществена лапаротомия и апендектомия

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА (2)

- Коагулопатия – след инфузия на ПЗП коагулационният статус остава без подобрене, приложение на фуриатрил, следят се електролити
- Контролна коагулация всеки ден
- Инфузия на ПЗП всеки ден, следи се за обемно претоварване
- Хипогликемия - кръвната захар да е >3.5 ммол/л
- Повишен риск от инфекции, наличие на ЦВК, престой в реанимация
- Непосредствена подготовка за транспортирането

- От проведените изследвания е с данни за метаболитна ацидоза, хипогликемия – 2.3 ммол/л, анемичен синдром – Нb - 97 g/l, левкопения - 2.7, завишени чернодробни показатели - АСАТ 1757, АЛАТ 915, ЛДХ 2690, общ билирубин 132 мкмол/л, директен билирубин 101.3 мкмол/л, коагулационни нарушения: ПТ>120, фибриноген 0.95, хипоалбуминемия - 29, общ белтък - 44, вирусология - Covid - 19, CMV, EBV, HEV, HBV, HCV, грип А и грип В - отр. След оперативната интервенция детето е станало по-отпаднало, появили се отоци и парене по крайниците. Приложен е Хуман албумин и детето е преведено в реанимация
- Поради нарастване на стойностите на трансаминазите и неповлияване от проведеното лечение детето е хоспитализирано в болница в гр. Истанбул на 12.01, установява се хиперамониемия, хипербилрубинемия, спадане на трансаминази и напредваща коагулопатия в рамките на ОЧН. Проведена е плазмафереза, активна терапия с биопродукти и други, и на 18.01. е проведена чернодробна трансплантация от жив донор (лея)

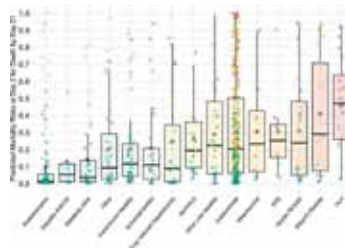
СПЕЦИФИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Причини за ОЧН при деца	Специфично лечение
Инфекции Херпесни вируси Ентеровирус Парвовирус	Acyclovir Plesconaril IVIg?
Лекарства/Токсини Парацетамол Amanita phalloides	отстраняване на токсина N-acetylcysteine Silibinin, Penicillin

Squires JE et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Jan 1;74(1):138-158

25

РИСК ЗА СМЪРТНОСТ ПРИ ОЧН



Li R et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Feb;78(2):320-327

29

СПЕЦИФИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Причини за ОЧН при деца	Специфично лечение
Метаболитни заболявания Тирозинемия тип 1	NTBC /2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexandiol/ LTX
Болест на Wilson Галактоземия Окисление на МК	безлактозно хранене глюкоза, избягване на гладуване
Имунна дисрегулация Хемофагocитен синдром Неонатална хемохроматоза Автоимунен хепатит	VP-16, кортикостероиди антиоксиданти кортикостероиди

Squires JE et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Jan 1;74(1):138-158

26

ИЗВОДИ

- ОЧН в детска възраст трябва да бъде диагностицирана бързо, да се проучат възможните етиологични причини и да се проведе адекватно лечение според най-съвременни протоколи
- Навременното насочване към трансплантационен център е решаващо за прогнозата на пациентите

30

ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ ЗА СМЪРТНОСТ ПРИ ОЧН

1144 пациенти с ОЧН за период от 15 години



Li R et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Feb;78(2):320-327

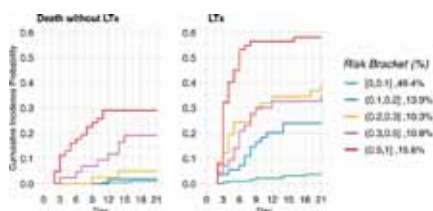
27

БЛАГОДАРЕ ЗА ВНИМАНИЕТО!



31

ПРОГНОЗА ЗА СМЪРТНОСТ ПРИ ОЧН



Li R et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Feb;78(2):320-327

28

НАУЧНА СЕСИЯ

“РЕДКИ БОЛЕСТИ В ДЕРМАТОЛОГИЯТА”

- ▶ **Съвременна класификация на вродена булозна епидермолиза и други генетични заболявания с кожна фражилност**
И. Йорганова
- ▶ **Вродени ихтиози**
И. Йорганова
- ▶ **Проект BUR-EB: измерване на социално-икономическата тежест на булозната епидермолиза в Европа**
Г. Искров
- ▶ **Булозна епидермолиза**
Е. Енева

СЪВРЕМЕННА КЛАСИФИКАЦИЯ НА ВРОДЕНА БУЛОЗНА ЕПИДЕРМОЛИЗА И ДРУГИ ГЕНЕТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ С КОЖНА ФРАЖИЛНОСТ

Ивелина Йорганова



François-Henri Hallopeau
(1842-1919)

- 1898 г. - Hallopeau
- Първи опит за класифициране на пациентите с вродена EB
- Въвежда термините simple и dystrophique, макар че минават 2 десетилетия докато те започнат да бъдат широко използвани.
- **EB dystrophica** – използва се за тези пациенти които имат нокътна дистрофия или кожна атрофия след епителизация на мехурите.
- **EB simplex** - за всички останали пациенти при които не се наблюдават тези два кожни признака.



- През 1971г. Gedde-Dahl прави клинично и генетично проучване върху вродената EB в Норвегия, данните от което са публикувани като монография.
- Този труд включва сведения за повече от 100 пациента с EB от 46 норвежки фамилии.
- От тогава насам са описани малък брой случаи на пациенти с Epidermolysis bullosa с клинични и родословни белези, които се отличават от вече описаните от него за това заболяване.

Gedde-Dahl T Jr. Epidermolysis bullosa: a clinical, genetic and epidemiological study. Baltimore: John Hopkins Press 1971.

ИСТОРИЧЕСКА СПРАВКА



Dr. Ferdinand von Hebra (1816-1880)
Създател на Виенската дерматологична школа

- 1870 г. - Von Hebra
Първи случай на наследствена булозна дерматоза, без признаци на цикатризиране.
- 1882 г. - Goldscheider
"Hereditaere Neigung zur Blasenbildung"
- 1885 г. - Valentin
"Hereditaere Dermatitis bullosa"

Българската Дерматологична Школа по това време...

- Боянов Л. Epidermolysis bullosa simplex aestivalis (Syndroma Weber-Cockayne) Дерматология и венерология 1976; 1: 37-42.
- Златков Н, Иванов В. Epidermolysis bullosa hereditaria simplex у еднояйчни близнаци. Дерматология и Венерология 1975; 4: 283
- Маджаров И, Атанасов В., Минков Д., Нанов В, Шумкова Е. Върху клиниката и фамилияния характер на Epidermolysis bullosa simplex тип Weber-Cockayne. Дерматология и Венерология 1977; 2:103-105
- Симеонова М, Ангелова Л. Генетично консултиране на семейства с генодерматози. Дерматология и венерология 1988; 4: 53-56

Бурна публикационна активност по темата Epidermolysis bullosa hereditaria в Америка и Европа

- До края на 1986 г. - 100 години след първото съобщение за заболяването, броят на научните публикации по тази тема надвишава 1300 заглавия.
- Опитите да бъдат обяснени природата, патогенезата и начините за лечение на EB са обект на дерматолози, педиатри, генетици, хирурзи, гастроентеролози, патолози и др.
- Големият интерес към биологичния феномен Булозна Епидермолиза днес е довел до изясняването на генетичната природа на повечето от формите на заболяването.
- Научните постижения по въпроса са дали възможност за проучвания свързани с генната терапия на заболяването.



Heinrich Koebner (1838 – 1904)
Създател на Дерматологичната клиника
Към Медицинския Университет
в Breslau, Полша

- 1886 г. Koebner въвежда термина **epidermolysis bullosa hereditaria** една фамилия засегната в няколко поколения с предимно акрално образуване на серозни мехури.
- До края на XIX и в началото на XX в. други бележити дерматолози - Brocq, Hallopeau, продължават да назовават заболяването като **congenital traumatic pemphigus, congenital traumatic blistering, acantholysis bullosa.**
- 1908 г., Англия е издаден първият учебник по дерматология където за първи път се използва терминът **epidermolysis bullosa** за описанието на пациенти с образуване на мехури по кожата от раждането.

Koebner H. Hereditare Anlage zur Blasenbildung. Dtsch Med Wochenschr 1886; 12: 21-22.

Американска Академия по Дерматология /AAD/ 1989 г.
 Първа международна среща, Първи консенсус относно
 клиничните и лабораторни критерии в класификацията на EB

Special report

Revised clinical and laboratory criteria for subtypes of inherited epidermolysis bullosa.

Класификационната система разделя пациентите с EB в 3 главни типа:

- EB Simplex,
- EB Junctionalis,
- EB Dystrophica,


въз основа на:

- ултраструктурното ниво на образуване на мехурите и
- клиничните критерии описани от Pearson - морфология на лезиите и тяхното разпространение:

локализирани, генерализирани


- типа на унаследяване /AD, AR/

Пациентите се подразделят в 23 субтипа.



“Onion skinning” – 2014 г. нов подход към EBH класификацията

Fine et al. *Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol 2014 ;70(6):1103-26*



Засенчат ген (ДНК-мутационен анализ)

Таргетен протеин (релативна експресия) - IIF

Начин на унаследяване /AD, AR, de novo/

Фенотипната характеристика

Ниво на образуване на мехура в кожните структури – IIF и електронна микроскопия

Различните слоеве: адаптирани към всеки конкретен пациент

Основни диагностични методи за EB: Имнофлуоресцентен Antigen mapping и/или Трансмисионна електронна микроскопия

Втори интернационален Консенсус за диагностика и класификация на EB - 1999 г.....целта е да се опрости класификацията

Revised classification systems for inherited epidermolysis bullosa. Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa.

- За 10 год. - изобилие от нова информация за EBH
- Национален EB Регистър в USA - повече от 3000 пациента
- Установяват се молекулярните основи на повечето от познатите субтипове на заболяването
- елиминирани някои EB субтипове
- Запазване на някои епоними на заболяванията:
- предизвикват незабавна визуална представа за специфични клинични фенотипове
- Включване на таргетни протеини от ДЕГ в ревизираната класификация.

Каква е целта на толкова много консенсуси?

- Откриването на все по-голям брой пациенти с EBH и натрупването на все повече факти относно ултраструктурната, антигенна и молекулярна характеристика за субтиповете на заболяването водят до
- Ревизиране и опростяване на съществуващите класификационни схеми за EBH.
- Последните стават по-разбираеми и удобни за употреба от практикуващите лекари /дерматолози, генетици, неонатолози, педиатри и др./

Трети интернационален консенсус за диагностика на EB – 2008 г.

The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB

- Тази класификация е изградена на основата на честотата на клиничните признаци на отделните EB субтипове, изчислена по 7-степенна скала
- въз основа на данните в популацията болни на Националния EB Регистър в USA
- обобщават ултраструктурните и генните мутации за всеки от главните типове и субтипове EB
- редките EB субтипове са изключени
- Включва се Syndroma Kindler
- Възможно използване на класификационната схема от клиницистите дерматолози

Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility*

Has C. et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *British Journal of Dermatology* 2020;183(4):614-27

Четвърти интернационален консенсус за диагностика и класификация на EB -2014 г.

Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification

КАКВО НОВО ДОБАВЯ...
 Рекласификация на EBH от 2020 г.?

1. Въвежда Концепцията за „генетични заболявания с кожна фразилност“ в която класическата EB представлява прототип.
2. Разглежда някои нови клинични и генетични аспекти, генотипно-фенотипни корелации и модифициращи клиничната изява на заболяванията от групата на EB, фактори.
3. Включване в рекласификацията на отделни категории други заболявания с кожна фразилност /под егидата на EB, но различни от нея/ с едната цел за осигуряването на медицински и социално-икономически грижи и за тези пациенти.

Практически наръчник за лабораторна диагностика на EB

1. Препоръчва се да се извърши лабораторна диагностика на пациента при първото клинично съмнение за EB.
2. Ранната диагностика чрез IFM и ДНК генетично изследване е достатъчна за осигуряване на прогноза и помага при вземането на решения в повечето случаи.
3. IFM се препоръчва и за приоритизиране на генетичното изследване, както и улесняване на тълкуването на генетичните резултати
4. Препоръчва се лабораторната диагностика на EB чрез IFM и DNA анализ да се извършва в акредитирани лаборатории с документирана специфична експертиза и опит в областта на диагностиката на EB.

Has C, Liu L, Bolling M et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. Br J Dermatol 2020; 182:574-92.



Е.Н.И., 5 месеца, гр. Шумен



Проф. Cristina Has



Лаборатория по молекулярна дерматология
 Клиника по Дерматология,
 Университетски Медицински Център по
 Булозна епидермоллиза, Фрайбург, Германия
 2007-2019 г. ЦФЛД към МЗ РБ България
 2020- досега г. НЗОК



И.В.П. 20 дни, гр. Монтана
 Д. EBJ Herlitz

Antigen Mapping
 И.Т.Д. 1 месец, гр. София

Antigen Mapping
 И.Д.Т. 1 година, гр. София

EBS - generalisata (Keratin 14) KRT14:c.397G>T

EBJ Herlitz

Antigen Mapping
 Липса Laminin - 332 (Laminin 5)

Нормална кожа/контрол: Laminin 5 позитивен

Пациент: Laminin 5 отрицателен

Границен мехур (Collagen IV на пода)

И.В.П. 20 дни, гр. Монтана
 Д. EBJ Herlitz

Antigen Mapping
 Е.Н.И., 6 дни, гр. Шумен

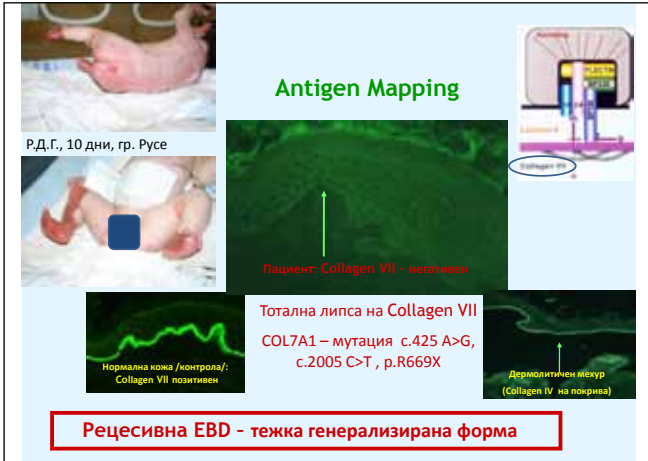
EBS - generalisata (Keratin 5)

Доминантна EBD

Нормална кожа /контрол/: Collagen VII позитивен

Collagen VII отрицателен

Д.Т.Д. 7 г., гр. Несебър



Antigen Mapping

Р.Д.Г., 10 дни, гр. Русе

Пациент: Collagen VII - негативен

Тотална липса на Collagen VII
COL7A1 – мутация с.425 A>G,
с.2005 C>T, p.R669X

Нормална кожа /контрол/:
Collagen VII позитивен

Дермолитичен мезур
(Collagen IV на покрива)

Рецесивна EBD – тежка генерализирана форма



- Работни срещи С.Б.Е.Б. в България – традиционно през м. Октомври
- 2000 Плевен, зала "Дом на ученика"/
- 2002 Плевен, зала "Дом на ученика"/
- 2005 София, зала "Медицинска Техника Инженерия"/
- 2006 Плевен, Клиника по Дерматология "Медицински Университет Плевен"/
- 2009 Варна, зала "Плас", комплекс "Слънчев дом"/
- с микроплазма и активното участие на пациентите с EB в България! EB Нанс Аустра, DEBRA Croatia.
- 2002 - DEBRA UK – специализация в централата на DEBRA UK, Great Ormond Street Hospital for children – Лондон – Доц. д-р Ивълена Йорданова
- 2004 - Създаване и поддържане на интернет страница на С.Б.Е.Б. <http://www.debrabg.com/>
- 2005 - Контакт и сътрудничество на С.Б.Е.Б.с ИЦРБЛС – Пловдив, Доц. Румен Стефанов



- 2007 – С.Б.Е.Б. – Член на Алианс на хората с редки болести, Г-н Владимир Томов
- 2007 – Първа хирургична реконструкция на Mittens deformities в България, Д-р Людмил Пеев – Клиника по пластична хирургия, Институт "Пирогов" София.
- 2008 – Контакт и активна colaborация с EB център, МУ Фрайбург, Германия - Проф.д-р Cristina Has. Antigen mapping и ДНК мутационен анализ на пациентите с различни форми на EB.
- 2010 – Специализация в EB Център, МУ Фрайбург, Германия, Лабораторията по Молекулярна Дерматология към Клиниката по Дерматология (Д-р Cristina Has и Prof. Lemke Bruckner-Tuderman), със стипендия от Българското Дерматологично Дружество.
- 2011 – Решение на Плев. Окр. Съд за заличаване на С.Б.Е.Б. и преобразуването и в DEBRA България (изцяло пациентска организация с председател Г-жа Десислава Абджиева и УС от пациенти с EB и техни близки, с със седалище гр. Русе, впоследствие гр. София, ново лого – DEBRA България)
- 2011 – Провеждане на обучение на лекар и медицинска сестра от КДВ Плевен в Детската Клиника Bambino Gesù в Рим, в сестрински и мултидисциплинарни медицински грижи за новородени и малки деца с Вродена Булозна епидермолиза.
- 2012, Март – Курс за сестрински медицински грижи, КДВ, УМБАЛ "Д-р Г. Странски" Плевен.
- 2012, Септември - Специализация на педиатър и хирург от УМБАЛ "Д-р Г. Странски" Плевен Детска Клиника Bambino Gesù в Рим – за грижи за пациенти с Вродена Булозна епидермолиза, със стипендия от DEBRA Интернационал, с подкрепата на DEBRA България.
- 2015 г. - Оказва се формиране на специализиран център за лечение на болни с EB към УМБАЛ "Д-р Г. Странски" Плевен за оказване на мултидисциплинарни медицински грижи за новородени и възрастни болни.

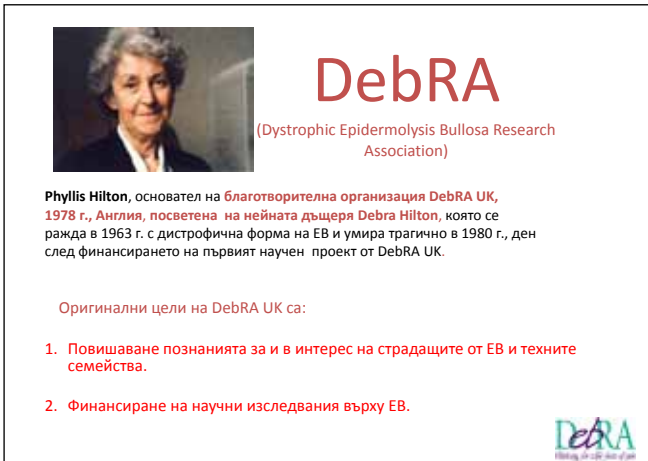


Р.Д.Г., 6 месеца, гр. Русе

Д. EBD тежка генерализирана форма



АСОЦИАЦИЯ БУЛОЗНА ЕПИДЕРМОЛИЗА – БЪЛГАРИЯ




DebRA
(Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association)

Phyllis Hilton, основател на благотворителна организация DebRA UK, 1978 г., Англия, посветена на нейната дъщеря Debra Hilton, която се ражда в 1963 г. с дистрофична форма на EB и умира трагично в 1980 г., ден след финансирането на първият научен проект от DebRA UK.

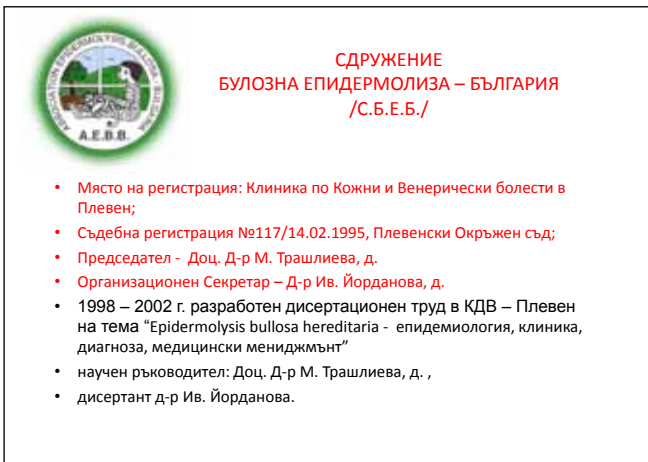
Оригинални цели на DebRA UK са:

1. Повишаване познанията за и в интерес на страдащите от EB и техните семейства.
2. Финансиране на научни изследвания върху EB.



Епидемиология на Вродената Булозна Епидермолиза в България

- Извършено е ретро- и проспективно проучване на Epidermolysis bullosa hereditaria в България.
- Данните обхващат общо 120 пациенти с EBH регистрирани в Клиника по Дерматология и Венерология на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ Плевен през последните 50 години /1971 г. -2021 г./
- За периода 1971-2001 г. - 81 пациенти са издирени в страната и лично прегледани, анкетирани и диагностично уточнени.
- За периода 2002-2021 г. - 39 пациенти са прегледани и диагностично уточнени в ККВЗ Плевен, след като са били насочени от Университетските Клиники по Дерматология и Венерология, Областните Кожно Венерологични Диспансери, Кожните и Неонатологични Отделения към Многопрофилните Болници за Активно Лечение, Центровете и Катедрите по Медицинска Генетика към Висшите Медицински Университети.
- Общо 25 души от пациентите с EBH са починали за обследвания 50 годишен период.



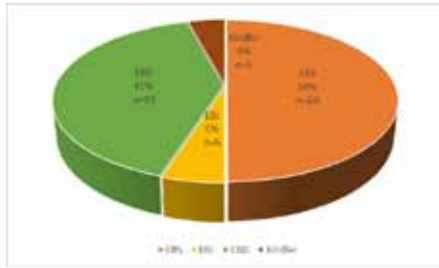
СДРУЖЕНИЕ БУЛОЗНА ЕПИДЕРМОЛИЗА – БЪЛГАРИЯ /С.Б.Е.Б./

- Място на регистрация: Клиника по Кожни и Венерически болести в Плевен;
- Съдебна регистрация №117/14.02.1995, Плевенски Окръжен съд;
- Председател – Доц. Д-р М. Трашлиева, д.
- Организационен Секретар – Д-р Ив. Йорданова, д.
- 1998 – 2002 г. разработен дисертационен труд в КДВ – Плевен на тема "Epidermolysis bullosa hereditaria - епидемиология, клиника, диагноза, медицински мениджмънт"
- научен ръководител: Доц. Д-р М. Трашлиева, д., дисертант д-р Ив. Йорданова.

Използвани методи за диагностично уточнение на пациентите с EBH

- Анкетен метод – медицинска история, фамилност
- Клиничен преглед – определяне на клинични критерии
- Трансмисионна електронна микроскопия – до 2007 г. вкл.
- Имунофлуоресцентен антигенен мапинг – от 2007 до сега
- ДНК – мутагенен анализ на пробанда и неговите родственици – от 2007 до сега
- Определяне на показатели за физическо развитие в различните възрастови групи
- Определяне на показатели за оценка на здравето на EB болните - смъртност, болестност, имащи пряко отношение към качеството на живот.
- Определяне на показателя Болестност (Prevalence) като съвкупност от всички регистрирани през годината заболявания – стари и нови.

Разпределение на пациентите с EBH по основни подтипове към 7.09.2021 г. /n=120/

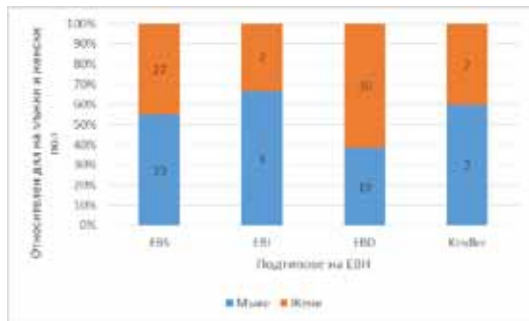


Болестност за EBH в България към 7.09.2021 г./1 млн.население

- Общия брой живи пациенти с EBH в България е 95 души към 7.09.2021 г.
- 25 души от пациентите с EBH са починали за обследвания 50 годишен период.
- Данните за броя на населението на България са получени от представително проучване "Преброяване 2021" на Национален статистически институт (НСИ), в изпълнение на Регламент (ЕО) № 763/2008 на Европейския парламент и на Съвета и на Закона за преброяване на населението в Република България през 2021 година.
- Към 7.09.2021г. населението на България е 6 519 789 души
- Към 31.12.2001 г. общата популация в България е от 7 973 673 души
- Видно е че за 20 год. период /от 2001 г.- до 2021 г./ населението на България е намаляло с 1 453 884 души.

EBH	EBS	EBU	EBD	Kindler
14,6	8,1	0,1	5,8	0,6

Разпределение на пациентите с EBH по пол в основните подтипове на заболяването /n=120/

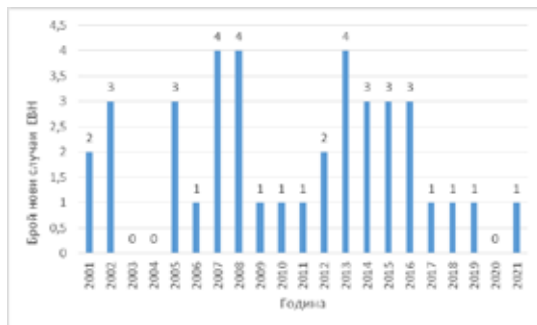


Причини за смъртност при EBH

- Установихме, че причина за смъртта при пациентите с EBS са сърдечно-съдови заболявания и то във възрастта над 65 г /т.е. не е свързана със заболяването/
- При пациентите с EBD причините за смъртта са свързани със заболяването и смъртта е настъпила до 35 год. възраст / $\chi^2=4$; $P<0,05$ /
- Основна причина за смърт е развитието на Ca spinocellulare на кожата



Брой нови случаи EBH/годишно за периода 2001 г. -2021 г. /n=39/



Заклучение: значение и приложение на показателите на заболяемостта при EBH

- Допълват комплексната оценка на здравето на болните с EBH
- Те са база за планиране на необходимите средства, кадри, материали и медикаменти и др. за удовлетворяване на лечебните нужди на изследвания контингент от болни с EBH
- Те са основа за създаване на профилактични програми
- Чрез тях може да се установи ефективността на профилактични и нови лечебни методи и средства

Болестност за EBH

- Болестност /prevalence/ – статистическо понятие, което описва честотата на заболяванията за които е потърсена медицинска помощ
- Периодна болестност /period prevalence/ - измерва съвкупността от всички регистрирани през дадена година/период/ заболявания, както новорегистрираните, така и съществуващите от преди, за които е потърсена медицинска помощ
- Не всеки пациент с EBH е регистриран!
- Болестността за EB за 50 год. период от 1971 г. до 2021 г. /period prevalence/ е изчислена, като съотношение на броя на живите пациенти във всяка група EBH, към общия брой на населението на България към 07.09.2021 г.



Лечение на пациентите с Epidermolysis bullosa hereditaria в България

Какво ново?

Birch bark extract (Oleogel-S10, Filsuvez гел) (тритерпени от бреза): механизъм на действие



Oleogel-S10: Технологично иновативна лекарствена форма, която съдържа комбинация от множество тритерпени от бреза, насочени към различни етапи от зарастването на раните

Ефекти на тритерпените от бреза

- Ускоряват зарастването на раните и реепителизацията чрез контролирано стимулиране на цитокините, участващи при зарастването на раните.
- Oleogel-S10**
- Предлага се в стерилна тубичка за еднократна употреба
- Гелът може да се прилага от пациента (или от медицински специалисти/обригиващи лица)

Активните съставки в комбинация със сънголедово олио образуват тиксотропен гел^{1,2,3,4}

Бетулин 72%-80% (w/w)
Бетулинова киселина 2.4%-5% (w/w)
Олеанолова киселина 0.3%-0.8% (w/w)
Лупуол 2.4%-5.7% (w/w)
Еритриол 0.5%-1.2% (w/w)

© 2019 Kollon Pharma GmbH
1. Ebeling S, et al. *PLoS One* 2014;9(11):e101847. 2. Schaller A, Zep. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2017;38:100-106. 3. Laxczky MN, *Phyto Med* 2008;7(10):1349-65. 4. Wollke U, et al. *J Invest Dermatol* 2010;130(1):113-23. 5. Schweniger-Brahl A, et al. *Dermatol Ther* 2019;35(4):e12081. 6. Wollke U, et al. *J Invest Dermatol* 2010;130(1):113-23. 7. Schweniger-Brahl A, et al. *Dermatol Ther* 2019;35(4):e12081. 8. Wollke U, et al. *J Invest Dermatol* 2010;130(1):113-23. 9. Wollke U, et al. *J Invest Dermatol* 2010;130(1):113-23.

Какво представляват терпените?

Терпените са ароматните масла, открити в растенията, плодовете, билките и цветята, които придават уникалният им мирис и вкус. В историята приложения на терпените са открити при египтяни, вавилонци, римляни, гърци, евреи и китайци.

Общото между всички тези култури е използването на етерични масла и терпенови елементи в медицината. Тяхната употреба може да се проследи до Древен Египет, където са били използвани като ароматизатори при религиозни церемонии. Следи от терпени има и през XI в., когато арабите въвеждат камфора в Източна Европа, предимно за лечение на болка.



Oleogel-S10 (тритерпени от бреза) влияе върху естествения процес на зарастване на раните



При предклинични проучвания е доказан ефектът на Oleogel-S10 (тритерпени от бреза) върху зарастването на раните

- Hours** - Възпаление: Предишно модулиране на възпалението^{1,2,3,4}
- Days** - Образуване на нова тъкан: Модулиране на клетки (кератиноцити) до раната^{1,5}
- Weeks** - Образуването на нова епидермална бариера: Ремоделиране на кожата посредством диференциация на кератиноцитите и зарастване на раната^{1,6}

1. Front Physiol 2019;10:322. 2. Ebeling S, et al. *PLoS One* 2014;9(11):e101847. 3. Schaller A, Zep. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2017;38:100-106. 4. Laxczky MN, *Phyto Med* 2008;7(10):1349-65. 5. Wollke U, et al. *J Invest Dermatol* 2010;130(1):113-23. 6. Schweniger-Brahl A, et al. *Dermatol Ther* 2019;35(4):e12081.

Освен че миришат добре, тези съединения осигуряват ползи за психиката и телата ни.

Според невролога и изследователя Итън Русо, терпените „могат да произведат синергия по отношение на лечението на болка, възпаление, депресия и тревожност.

Russo E. B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology*, 163(7), 1344–1364. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x



Стимулираната диференциация на кератиноцитите води до образуването на нова кожна бариера



Тритерпените от бреза стимулират диференциацията на кератиноцитите

1. Front Physiol 2019;10:322. 2. Ebeling S, et al. *PLoS One* 2014;9(11):e101847. 3. Schaller A, Zep. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2017;38:100-106. 4. Wollke U, et al. *J Invest Dermatol* 2010;130(1):113-23. 5. Schweniger-Brahl A, et al. *Dermatol Ther* 2019;35(4):e12081.

БЕТУЛИН

18-ти век, германо-руският химик Йохан Тобиас Ловиц. Вещество от чист растителен произход /тритерпен/ което придава на брезовата кора типичния бял цвят. Предпазва брезите от влиянието на околната среда като екстремни температури и слънчева светлина, а също така ги предпазва от вредители.



Влияние на тритерпените от бреза върху зарастването на раните – обобщение¹



Зарастване на раната²

- По часове ...** Модулиране на възпалението: Клетъчната активност се стимулира под действието на PDGF, TGFβ и VEGF. Образува се съсирек.
- По дни ...** Образуване на нова тъкан: Клетъчна миграция към раната (фибробласти, епидермални клетки и кератиноцити) с цел възстановяване на дефекта. Преместване на цитоскелетната мрежа и рецепторите по клетъчната повърхност дават възможност за клетъчна миграция.
- По седмици ...** Образуване на нова епидермална бариера: Клетъчен ефект от образуване след диференциация в епидермални кожни клетки и образуване епидермалната бариера.

Ефекти на тритерпените от бреза

- Предишно модулиране на медиаторите на възпалението, например COX-2, IL-6, IL-8³
- Стимулиране на цитоскелета на кератиноцитите и миграцията посредством ефекти върху филоподите, цитоскелетния⁴ скелет, митохондри и други
- Стимулиране на диференциацията на кератиноцитите чрез повишено регулиране на TGFβ⁵

Ефекти на тритерпените от бреза може да имат: антипурири, антипурири и антибактериални ефекти

© 2019 Kollon Pharma GmbH
1. Schweniger-Brahl A, et al. *Dermatol Ther* 2019;35(4):e12081. 2. Wollke U, et al. *J Invest Dermatol* 2010;130(1):113-23. 3. Wollke U, et al. *J Invest Dermatol* 2010;130(1):113-23. 4. Wollke U, et al. *J Invest Dermatol* 2010;130(1):113-23. 5. Wollke U, et al. *J Invest Dermatol* 2010;130(1):113-23.

EBD

Най-честният симптом на EBD е лесно нараняемата кожа, при която се образуват мехури, рани, вторични инфекции и белези.

- Раните могат да са малки или големи, трудно заздравяващи или не заздравяващи изобщо, както и да се отворят отново след време.
- Осипи кожата могат да бъдат засегнати вътрешни органи и системи, например очи, устни, ГИТ, уринарни тракт
- Всички финансови симптоми, налягачите с EBD и близките им, които подлагат грижи за тях, се нуждаят от сериозна емоционална, психическа и финансова помощ

Всички рани при пациентите с EBD трябва да се приемат сериозно, т.к. всяка една рана би могла да се усложни като се инфицира или като на фона на раната се развие спиноидна лезия карцином

Относно EBD

Как действат беремегене герегрэвес свдт?

Резултати

Безопасност

Лечение с беремегене герегрэвес свдт

Обобщение

Important Safety Information Prescribing Information

beremagene gegerpavesc svdt постига значително подобрене при заздравяването на раните (100% затваряне) сравнено с плацебо

Пълно затваряне на раните при 31 пациента на 3 и 6 месеца

Времетрае	beremagene gegerpavesc svdt	Плацебо
На 3ти месец	68%	23%
На 6ти месец	65%	26%

Най-честите странични реакции (5%) са били сърбеж, зачервяване, обрив, кашлица и хрема.

Important Safety Information Prescribing Information

EBD е генетично заболяване, причинено от мутация на ген, наречен COL7A1

COL7A1 тип V (тип)

Този тип е свързан с тънките фибрили, които помагат за заздравяване на раните.

COL7A1 тип VII (тип)

Този тип е свързан с епидермалните заздравяващи фибрили, при травма често при трясък.

Important Safety Information Prescribing Information

Преди и след третиране с beremagene gegerpavesc svdt— при малки, средни и големи рани

Пациент А
Малка рана
Дясна част на крак
Дете от мъжки пол

Пациент В
Средна рана
Малко дете от мъжки пол

Пациент С
Средна рана
Рана Вдясната ръка

Пациент D Голяма рана
Гриб
Вдясната ръка
Пълно заздравяване изпитано на 2ти месец, от продължаващо проучване

При малки, средни и големи рани, beremagene gegerpavesc svdt постига пълно затваряне на раните.

ВАЖНО!
beremagene gegerpavesc svdt все още трябва да се намира от медицински персонал. Пациентите не трябва да развързват превръзката за 24 часа, както и да пият и четат раната

Important Safety Information Prescribing Information

beremagene gegerpavesc svdt е локална терапия, която доставя нов COL7A1 ген директно в раните при EBD, за да подпомогне заздравяването на раните

beremagene gegerpavesc svdt доставя нов COL7A1 директно в раната

Тези нови COL7A1 гени взаимодействат взаимно с клетките до произвеждат работещи колагени тип VII и да образуват заздравяващи фибрили

Закотващите фибрили свързват епидермиса с дермата и подпомагат заздравяването на раните

Important Safety Information Prescribing Information

От раните, лекувани с beremagene gegerpavesc svdt, които са заздравели на 3ти месец- 67% (14/21) запазват състоянието си и на месец 6

Времетрае	beremagene gegerpavesc svdt	Плацебо
На 3ти месец	67% (14/21)	33% (7/21)

При анализа, проведен след приключването на проучването, се установява, че раните, които са заздравели на 3ти месец, са запазили отново на месец 6, за да се прецени процента на всички заздравели рани

Important Safety Information Prescribing Information

Заздравяването на раните с beremagene gegerpavesc svdt е изпитано в клинично проучване (GEM-3 study) при пациенти с EBD

Целта на проучването е пълно заздравяване на раните (100%).

- Проучването включва 31 пациента на възраст от 1 до 44 год. С доминантна или рецесивна форма на EBD.
- При всеки пациент се избират две подобни рани, като едната се третира с beremagene gegerpavesc svdt, а другата - с плацебо
- Целта на проучването е пълно заравяване на раните за период от 6 месеца
- Лечението се прилага епикодично, докато раните не заздравяват напълно. Ако раните се подобряват, лечението продължава.
- След приключване на основното проучване (GEM-3 study), пациентите имат възможност да продължат в Open Label Extension study*

НАЧАЛО

Рана 1
Третирана на с beremagene gegerpavesc svdt

Рана 2
Третирана с плацебо

РАННА ОЦЕНКА НА РАНИТЕ

3 МЕСЕЦ

ПЪЛНО ЗАЗДРАВЯВАНЕ НА РАНИТЕ

6 МЕСЕЦ

*The Open Label Extension study was designed to assess long-term safety.

Important Safety Information Prescribing Information

beremagene gegerpavesc svdt се толерира добре от участниците в проучването

Side effects	Number of people (%)
Itching	3 (10)
Chills	3 (10)
Redness	2 (6)
Rash	2 (6)
Cough	2 (6)
Runny nose	2 (6)

Нито един участник не е прекарал лечението с beremagene gegerpavesc svdt поради странични ефекти

Important Safety Information Prescribing Information

Лечение с beremagene geperpavec svdt

beremagene geperpavec svdt се нанася локално веднъж седмично, за да подпомогне заздравяването на раните

Само медицинско лице може да предпише и приложи beremagene geperpavec svdt

Има специални условия за приготвяне и съхранение на beremagene geperpavec svdt

beremagene geperpavec svdt гел се нанася на малки капчици, които са на разстояние около 1см една от друга на избрани рани, образувайки тънък филм след което раната се превръзва

Стандартно превръзване може да се приложи 24 часа след превръзката с beremagene geperpavec svdt

Доковането на раните трябва да се избягва, но ако такова все пак се случи, се препоръчва обливането на раната с течаща вода за поне 15мин



Ръцете трябва да са чисти, да се използват стерилни ръкавици и стерилни превръзки

[Important Safety Information](#) [Prescribing Information](#)

Имуноterapia на локално авансирал Ca spinocellulare при EBD със Cemiplimab.

Човешко моноклонно антитело насочено срещу PD-1 рецептора. Терапията води по-дълга преживяемост на T-лимфоцитите и до индукция на имунната система. Вследствие на това се поддържа диференциацията и пролиферацията на туморните клетки



Ден 0 След 3 курса лъчетерапия 70 Gr Ден 90 – след 4 пулса Cemiplimab Ден 364 – след 17 пулса Cemiplimab

Лечение с beremagene geperpavec svdt

beremagene geperpavec svdt има максимална седмична доза, в зависимост от възрастта на пациента

- За пациенти между 6 месеца и 3 години*:
 - Максималната седмична доза на beremagene geperpavec svdt гел е 0.8ml
 - beremagene geperpavec svdt гел се нанася на малки капчици, на разстояние от 1 см. см на избрани рани, на които образува тънък филм след което се прави превръзка
- За пациенти на възраст над 3 год:
 - Максималната седмична доза на beremagene geperpavec svdt гел е 1.6ml
 - beremagene geperpavec svdt гел се нанася на малки капчици, на разстояние от 1 см. см на избрани рани, на които образува тънък филм след което се прави превръзка

[Important Safety Information](#) [Prescribing Information](#)

СДО Курс "Мултидисциплинарни медицински и сестрински грижи за пациенти с ЕВ" към Медицински Университет Плевен, Клиника по кожни и венерически заболявания, УМБАЛ - Плевен



Създаване на лечебен план с beremagene geperpavec svdt

Поради максималната кумулативна седмична доза е възможно beremagene geperpavec svdt да не бъде нанесен върху всички рани -заедно с лекуващия лекар се изготвя план за лечение на приоритизирани рани



Важно е да се продължи ежеседмичното лечение до пълното заздравяване на раните. След това може да се избера нови рани, на които да се прилага лечение. При пропускане на доза, то тя трябва да се приеме възможно най-скоро, след което се започва броенето на следващи 7 дни

[Important Safety Information](#) [Prescribing Information](#)

Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines

J.E. Mellorini,¹ S.J. Robertson,² C. Barnardis,³ A. Diem,⁴ J.D. Fine,⁵ R. George,⁶ D. Goldhans,⁷ G.B. Halvors,⁸ M. Hamley,⁹ M.F. Jankovic,¹⁰ A. Lasky,¹¹ A.E. Martinez,¹² E. Maubec,¹³ S. Morris,¹⁴ D.F. Murrell,¹⁵ F. Pellissier,¹⁶ E.J. Pilay,¹⁷ A. Robson,¹⁸ I.C. Salas-Aranda¹⁹ and J.A. McGrath²⁰

- ¹St John's Institute of Dermatology, Department of Plastic Surgery, Department of Allergic Clin, Department of Oncology and Department of Haematology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Westminster Bridge Road, London SE1 7YE, UK
- ²Department of Dermatology, Case Western Reserve University, Cleveland Clinic Foundation Trust, Lakeside, USA
- ³Department of Dermatology, The Royal Melbourne Hospital, The Royal Children's Hospital and Herchel Medical Clinic, Melbourne, Australia
- ⁴Department of Dermatology, Frenchay Medical Centre, Sheffield, Britain
- ⁵Division of Dermatology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, U.S.A
- ⁶Department of Dermatology, University of Massachusetts, Worcester, MA, U.S.A
- ⁷Department of Dermatology, Heidelberg University Hospital and Department of Dermatology, University Medical Center Cologne, Cologne, Germany
- ⁸Department of Dermatology, St George's Hospital, Cranmer, Cranmer, USA
- ⁹Department of Dermatology, APHP, Assistance Hospital, Boulogne, France
- ¹⁰Department of Dermatology, St George Hospital, University of New South Wales, Sydney, Australia
- ¹¹University of Medicine, Clínica Alemana, Santiago, Chile



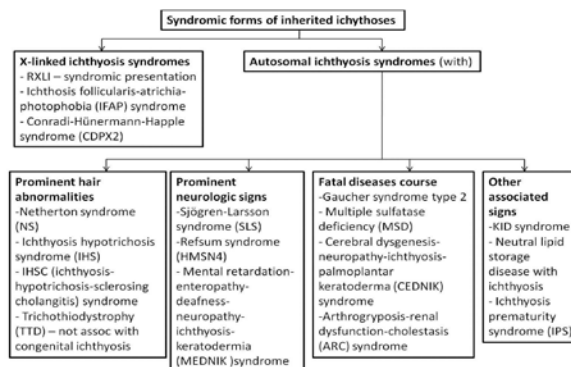
Работна среща на Групата по булзни дерматози към БДД, пациенти с булозна епидермоллиза, Алианс по редки болести и Проф. D. Murrell, X-национален конгрес на българските дерматовенеролози, София, 3.11.2023 г.



ВРОДЕНИ ИХТИОЗИ

Ивелина Йорганова

ВРОДЕНИ ИХТИОЗИ - КЛАСИФИКАЦИЯ



ДЕФИНИЦИЯ

- Генетично хетерогенна група вродени заболявания с увреждане на кератинизацията на епидермиса.
- **Проявяват се непосредствено от раждането!**
- Най-честите моногенни заболявания - 1 : 250 – 1:300 000
- Описани са всички типове на унаследяване по Мендел
- В наши дни – Д. се поставя чрез Генно секвениране – идентифициране на нови гени при вродена ихтиоза.

Често срещани ихтиози

- Ichthyosis vulgaris
- X-свързана ихтиоза

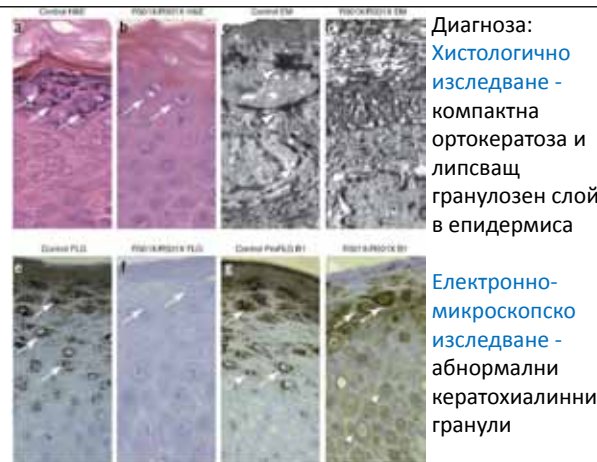
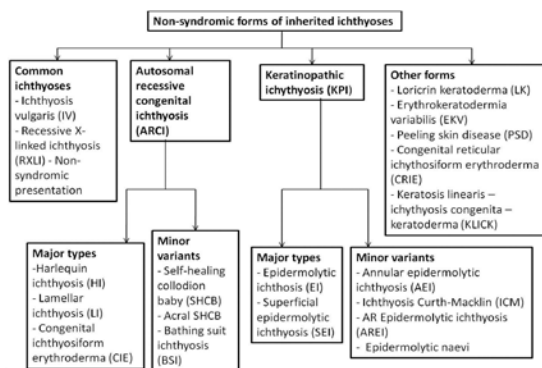
ХАРАКТЕРИСТИКА

- Клинично се характеризират с генерализиран еритем и кожна десквамация, представена с необичайна дебелина на роговия слой, различно качество или количество на образуваните сками, или нарушена кинетика на кератиноцитите.
- Промените са свързани с възпаление на кожата, поради нарушената кожна бариерна функция.
- Заболяванията имат различна тежест и клиничен курс.
- **Често се съчетават с извънкожни признаци и симптоми – синдромни ихтиози!**

Ichthyosis vulgaris

- АД унаследяване, широка вариабилна експресивност
- Честота 1:250 – 1:1000
- **Мутация в молекулата на profilaggrin и filaggrin (редуциран или напълно липсва)**
- Проява на атопичен дерматит и други атопични прояви в 25-33 % от пациентите
- Проявява се със суха кожа в първите няколко месеца след раждането
- Добра прогноза – подобрение през летните месеци, в пубертета

ВРОДЕНИ ИХТИОЗИ - КЛАСИФИКАЦИЯ



Ichthyosis vulgaris



И.М.П. , Ichthyosis vulgaris

X-свързана ихтиоза

- Диагноза – хистопатологично – хиперкератоза, редуциран гранулозен слой
- Липсват диагностични електронно-микроскопски признаци
- Измерване на стероид-сулфатазната активност в левкоцитите (Арилсулфатаза С тест) на болните и носителите
- Не се наблюдава подобрение с възрастта



Автозомно-рецесивни вродени ихтиози (ARCI)

Major types:

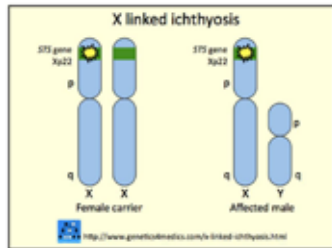
- ✓ Harlequin Ichthyosis
- ✓ Ichthyosis lamellaris
- ✓ Erythrodermia ichthyosiformis congenita nonbullosa

Minor types:

- ✓ Self-healing collodion baby

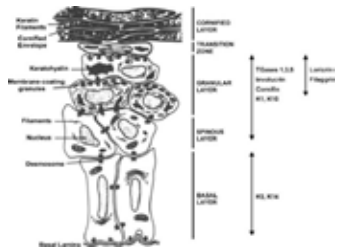
X-свързана ихтиоза

- Честота 1:2000 до 1:6000 раждания
- Засяга само мъжки пол, жените са носители
- Мутация в гена отговорен за синтеза на ензима Стероидсулфатаза STS в str. granulosum на епидермиса - трансформира холестерол-сулфата в холестерол.
- Повишеното количество холестерол-сулфат води до ретенция на корнеодесмосомите.

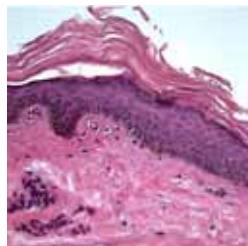


Основни видове ARCI (Major types) (Група на Ichthyosis lamellaris)

- Болестност 1:200 000 – 1:300 000
- Шест различни генни дефекта, сред които най-често срещан е дефекта на гена TGM1, отговорен за синтеза на ензима Transglutaminasa-1 участващ във формирането на роговия слой на епидермиса (30-40 % от случаите)



Ретенционна хиперкератоза



Клинична изява

Фини сквами и лек еритем в първите седмици след раждането; Характерни тъмнокафяви ромбоидни сквами от възраст 3-4 месеца, разположени по кожата на трънкуса и екстензорните повърхности на крайниците, липсва засягане на гънки.

Генни дефекти при Ichthyosis lamellaris

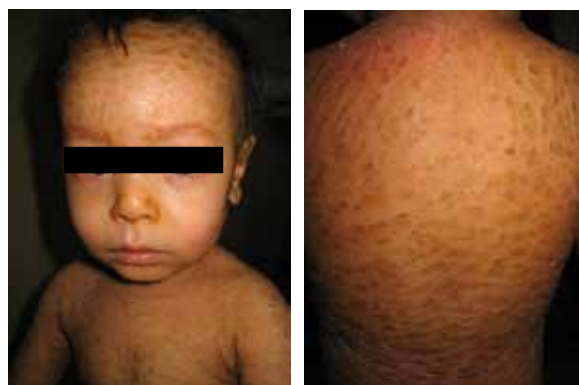
Вид ламеларна ихтиоза	Хромозомен локус	Засягат ген	Дефектен протеин	Дефект
L1	14q11	TGM1	Transglutaminase-1	Нарушено кръстосано свързване на протеини и липиди в str.corneum
L2	2q34	ABCA12	ATP-binding cassette	Абнормална функция на ламеларните телца и пренасянето на липидите
L3/L4	19p12q12	FL139501	Cytochrome P450 protein	Нарушен метаболизъм на епидермалните липиди
L5	17p13	ALOX12B ALOXE3	12R-lipoxygenase Lipoxygenase-3	Двата ензима взимат участие в метаболитен път, критичен за епидермалния липиден метаболизъм
L6	5q33	ICHTN	Ichthyin	Трансмембранен протеин

Ichthyosis lamellaris

- Клинична картина – еритродермия, едроламелозна десквамация, хиперкератоза, фисури, липсват були
- Най-тежкия клиничен фенотип – Harlequin fetus
- Повечето от пациентите при раждането са с картината на Collodion baby



HARLEQUIN ICHTHYOSIS



Т.К.М, 1,5 години

Мутация в гена TGM1 Ламеларна ихтиоза L1



И.М.И., ж. 1 ден, Плевен

Дефект в гена TGM1 Ламеларна ихтиоза L1



Б.И.Н., 1,5 год.

Мутация в гена TGM1 – Ламеларна ихтиоза L1



Т.К.М, 3 дни, м, Д.Митрополия,
Плевенска област



Дефект в гена ALOX12B Ламеларна ихтиоза L5



Ф.М.Б., 5 дни



Ф.М.Б., 2 месеца



ARCI Minor types – Self-healing Collodion Baby

- Детето се ражда обвито в прозрачна целофаноподобна ципа.
- То може да завърши с летален изход в първите дни от живота на новороденото, вследствие респираторни инфекции и сепсис
- Температурен интолеранс - поради запушване на дуктусите на екринните потни жлези
- Дехидратация и хипотермия
- Загуба на телло

Collodion baby



Й.В.И., 7 дни



Й.В.И., 12 дни, Self-Healing Collodion Baby



Й.В.И., 1 год, Self-Healing Collodion Baby



Й.В.И., 10 год
Self-Healing Collodion Baby



Кератинопатични вродени ихтиози (КРІ)

Основни видове (Major types):

- ✓ Ichthyosis epidermolytica
- ✓ Повърхностна Ichthyosis epidermolytica
- ✓ Erythrodermia ichthyosiformis congenita bullosa

Второстепенни видове (Minor types):

- ✓ Ichthyosis epidermolytica – Ануларен тип
- ✓ Ichthyosis Curth-Macklin
- ✓ Nevus epidermolyticus

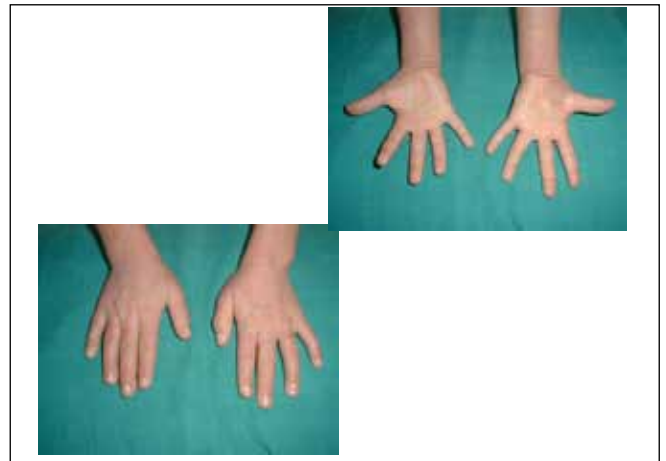
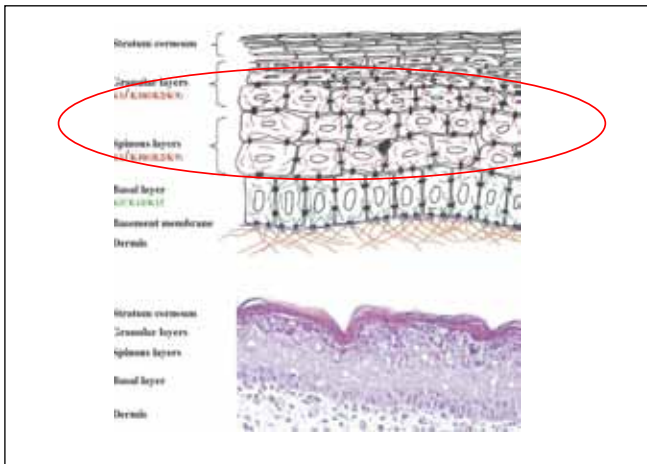


Й.В.И., 21 дни, Self-Healing Collodion Baby

Ichthyosis epidermolytica

(Erythrodermia ichthyosiformis congenita bullosa)

- Автозомно-доминантно унаследяване
- Генетични мутации в гените **KRT1** и **KRT10** – Кератин 1 и Кератин 10
- Вродена еритродермия
- Поява на повърхностни мехури и ерозии
- Мехурите са разположени в областта на спинозния слой на епидермиса
- Потогномоничен феномен - Акантокератолиза



Синдромни форми на вродени ихтиози

- С космени аномалии
 - ✓ Синдром на Netherton
- С неврологични аномалии
 - ✓ Синдром на Sogren-Larson
 - ✓ Синдром на Refsum
- С други асоциирани признаци
 - ✓ KID syndrome

Синдром на Netherton

- Syndroma Comel-Netherton - Comel през 1949 г. Netherton през 1958 г.
- Рядка аутозомно-рецесивна генодерматоза в групата на вродените ихтиози
- вродена ихтиозиформена еритродермия (erythrodermia ichthyosiformis congenita) или Collodion baby.
- atopична диатеза представяща се с хранителни алергии, сенна хрема и астма
- рецидивиращи кожни инфекции
- завишени нива на IgE
- забавено физическо развитие

А.З.П., 6 г.



Синдром на Netherton

- Генната мутация, в **SPINK5 гена** (5q32).
- Загуба на активността на кодируания от този ген протеин - lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor (**LEKTI**).
- **Преждевременна деградация на корнеодесмосомите в процеса на десквамация на епидермиса**
- Липсата на LEKTI води до увреда на защитната функция на кожата, което улеснява пенетрацията на бактериални, гъбични и токсични причинители и алергени в нея.

Trichorrhhexis invaginata

А.З.П., 6 г.



Синдром на Netherton

- Пациентите с този синдром имат селективен антитяло дефицит към бактериалните полизахариди, повишено ниво на IgE и IgG4, нисък брой клетки естествени убийци (NK) и увеличени нива на проинфламаторни цитокини (IL-1 β , IL-12, TNF α , IL-2, IL-19), както в серума, така и в кожата. Всичко гореспоменато обуславя промяна в кожния микробиом при пациентите със синдрома на Netherton

Диагностика на вродените ихтиози

- Изисква мултидисциплинарен подход (дерматолог, неонатолог, мед. генетик, офталмолог, оториноларинголог, детски невролог и др.)
- Координиране от дерматолог, за да се съпоставят клиничните характеристики, микроскопските и лабораторните данни и да се формулира диагностична хипотеза при всеки конкретен случай
- ✓ Хистопатологично и електронно-микроскопско изследване на патологично променена кожа.
- ✓ Трихоскопия на космите на скалпа (Syn. Netherton)
- ✓ Търсене на извънкожни признаци (неврологични прояви, забавено физическо развитие, малформации)
- Окончателната диагноза обикновено се установява чрез молекулярно изследване. Мутации в голяма група гени, свързани с диференциацията на кератиноцитите и функцията на епидермалната бариера. ДНК –молекулярният анализ е от полза за пренатална диагноза.
- Генотипно-фенотипни корелации



А.З.П., 6 г.

Молекулярно генетичното изследване, Next Generation Sequencing (NGS) в диагностиката на вродените ихтиози



Лечение на вродените ихтиози

- Понастоящем не е открито каузално лечение
- **Лечението е симптоматично**
- В неонаталната възраст опасността от развитие на сепсис е изключително голяма и налага по-дълъг престой на новородените в неонатологичните отделения за провеждане на системно антибиотично лечение, водно-солева рехидратация и i.v. приложение на humanalbumin, IVIG.
- Синдети и олиа за почистване на кожата, сода бикарбонат 3-6г/1 л. вода, антисептични разтвори с chlorhexidine (иритират и изсушават кожата)
- Емолиентни балсами и лосиони с кератолитично действие с 10 % урея - над 2 год. възраст, 1 x дневно, върху ограничени участъци /длани и стъпала/
- Calcipotriol (Vit. D3)
- Локални ретиноиди (Tasarotene)
- Системни ретиноиди - Acitretin – 0.5-1.0 g/kg т. т./дневно (стриктно следене на костна възраст, липиден профил, чернодробни ензими) при ARCI – след навършване на 8-9 месечна възраст.
- **Патогенетично лечение (Th1 модел на възпаление в кожата при ихтиозите)**
Биологична терапия – anti-TNF alfa, anti-IL 17, Dupilumab

Заклучение

- Децата с вродени ихтиози често биват изоставяни за осиновяване в ДМСГД, поради плашещия им външен вид.
- Независимо от напълно нормалните им възможности за умствено развитие, там те развиват социална олигофрения.
- Ихтиозите имат симптоматично и патогенетично лечение!
- При добри ежедневни грижи, пациентите с ихтиози могат да бъдат социално вградими и да водят пълноценен начин на живот.

Orphanet Journal of Rare Diseases

REVIEW Open Access

New developments in the molecular treatment of ichthyosis: review of the literature

M. D. W. Jansen^{1,2}, J. M. K. Claessen^{1,3,4}, N. Jonck⁵, J. Mammoux-Hautier⁶ and A. H. Goopy^{1,7}

Abstract
Ichthyosis covers a wide spectrum of diseases affecting the combination of the skin. In recent years, new advances in understanding the pathophysiology of ichthyosis have been made. This knowledge, combined with constant development of pathogenesis-based therapies, such as protein replacement therapy and gene therapy, are called promising for patients with inherited skin diseases. Several ongoing trials are investigating the potency of these new approaches and various studies have already been published. Furthermore, a lot of case series report the biological therapies as effective treatment options, mainly for ichthyosis syndrome and autosomal recessive congenital ichthyosis. It is expected that some of these new therapies will prove their efficacy and will be incorporated in the treatment of ichthyosis.

Keywords: Ichthyosis, Management, Gene therapy, Protein replacement therapy, Biological therapy, Small molecule therapy



„Harper became the poster girl for Seattle Children’s Hospital in January 2020“

Protein replacement therapy

Pre-clinical studies
Enzyme replacement of:
- HSD17B4
- ABCA12
- ABCA1

Clinical studies
- HSD17B4 replacement (phosphatidylcholine)
- Cholesterol synthesis inhibition (simvastatin)

Small molecules

Pre-clinical studies
- GSK3 inhibition (SB415286)
- GSK3, GSK7, GSK18 inhibition (SB75)
- Histone deacetylase inhibition (vorinostat)

Clinical studies
- Histone deacetylase (vorinostat, entrectinib)
- Histone deacetylase (vorinostat)
- GSK3, GSK7, GSK18 inhibition (SB75)
- GSK7, GSK18 inhibition (SB75)
- Lipid synthesis inhibition (NS2)

Gene therapy

Pre-clinical studies
- Retention of vector with SVT
- Self-cleaving vector with ABCA12
- ABCA12 vector with FALEN
- ABCA12 vector with SPINX
- ABCA12
- Retention of vector with TGM1
- FALEN for ABCA12
- ABC system in TGM1
- chRNA for GSK3

Clinical studies
- ABCA12 vector with TGM1
- ABCA12
- ABCA12 vector with TGM1

БЛАГОДАРИ ЗА ВНИМАНИЕТО!

ПРОЕКТ BUR-EB: ИЗМЕРВАНЕ НА СОЦИАЛНО-ИКОНОМИЧЕСКАТА ТЕЖЕСТ НА БУЛОЗНАТА ЕПИДЕРМОЛИЗА В ЕВРОПА

Георги Искров

Проект BUR-EB

- Измерване на социално-икономическата тежест на булозната епидермолиза в 7 страни от ЕС (Испания, Франция, Германия, Италия, Унгария, Австрия и България) и сравнителен анализ с данните, събрани преди 12 години по проекта BURQOL-RD.
- Изработване на карти на пътя на пациентите с булозна епидермолиза и обучителни материали за пациентите и техните придружители.

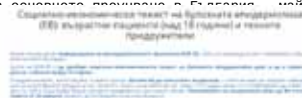


Социално-икономическа тежест на заболявания (Burden of disease)

- Социално-икономическата тежест на заболяванията е **фундаментален показател за съвременното обществено здраве**.
- Социално-икономическата тежест на заболяванията включва:
 - Преки разходи**
 - Преки разходи за здравеопазване (прегледи, хоспитализации, лекарства и др.)
 - Други преки разходи (болногледач, социални услуги, образователни услуги и др.)
 - Непреки разходи**
 - Намалена или изгубена работоспособност на пациента
- Измерването и оценката на социално-икономическата тежест на различните заболявания позволява на здравните власти и платци да **оптимизират процесите на определяне на приоритети и разпределение на ресурси** в здравеопазването.

Проект BUR-EB

- Лингвистично валидиране на специфични инструменти за оценка на качеството на живот при пациенти с булозна епидермолиза и техните придружители:
 - Quality of life evaluation in epidermolysis bullosa (QOLEB)
 - Epidermolysis Bullosa Burden of Disease (EB-BoD)
- Провеждане на **СЪЮЗНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ В БЪЛГАРИЯ** май-септември 2024 г.



- Сътрудничество и специални благодарности на:
 - Доц. д-р Ивелина Йорданова (УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Плевен)
 - Асохиома Еуропа България

Проект BURQOL-RD (2010 – 2013)



Благодаря за вниманието!

Булозната епидермолиза през 2012 г.

- Извадка от 204 пациенти от 8 европейски страни (включително 8 пациенти от България и 5 лица, които се грижат за тях)
- Средна годишна социално-икономическа тежест на пациент е € 31 390 (€ 17 671 за България)
- Преките разходи за здравеопазване формират 18.0 % (20.3% за България) от общата тежест, другите преки разходи 74.8 % (78.2% за България), а непреките 7.2 % (1.5% за България).



БУЛОЗНА ЕПИДЕРМОЛИЗА

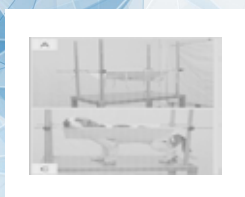
Елена Енева

ФРУСТРИРАНИ ПОТРЕБНОСТИ

- В ранна детска възраст:
- безопасност
 - предвидимост и усещане за контрол
 - сензорно-моторна активност
- В по-късно детство:
- социална потребност - игра с връстници
 - самостоятелност
 - утвърждаване в групата от връстници
- През юношеството:
- самостоятелност
 - социална потребност
 - сексуална потребност



ЗАУЧЕНА БЕЗПОМОЩНОСТ



През 1964 г. Селигман и Майър откриват, че животни, които не могат да избягат от неприятна, болезнена ситуация, остават пасивни, дори когато условията се променят.

Същата реакция се потвърждава и при хората.

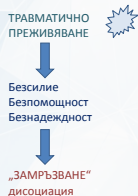


РЕЗИЛИЕНТНОСТ



- Безопасно място – креватче, кълче, в което никой не притеснява детето
- Поддръжане на надеждата, търсене на нови лечения
- Право на избор, дори и малък – откъде да започнем превръщането – крак, ръка, гръб, корем?
- Позволяване на самостоятелността, въпреки риска
- Развитие на силните страни, насърчаване на продуктивността
- Участие в общност, допринасяне за нещо по-голямо от себе си

ТРАВМА



- Дисоциацията влияе на:
- Телесна температура, ниво на енергията
 - Паметта
 - Усещането за тяло, за време
 - Осъзнатостта за емоциите
 - Забавя храносмилането, пулса, кръвното налягане



ЗАКЛЮЧЕНИЕ



Хроничното заболяване в ранна детска възраст задейства психични защитни механизми, които в някои ситуации могат да породят пасивност.

Хората могат да бъдат изведени от това състояние чрез подкрепа, овластяване и психотерапевтична работа със замръзването и гнева.

ХАРАКТЕР

Всяко живо същество активно действа за задоволяване на потребностите си.

ИСКАМ → ПОЛУЧАВАМ → ДОВЕРИЕ

Хроничното заболяване в ранна детска възраст нарушава процеса на задоволяване на потребностите.

ИСКАМ → НЕ ПОЛУЧАВАМ → НЕДОВЕРИЕ

Това променя психичните механизми, свързани със задоволяване на потребностите.

ПОНЕЖЕ НИМА ДА ПОЛУЧА → НЕ ИСКАМ → (гняв)

Поведението на хората става по-пасивно, развиват очаквания някой друг да задоволи потребностите им и силен гняв, ако този друг не се сети какво искат.

АЗ НЕ МОГА ДА ИСКАМ, ЗАТОВА ТИ ТРЯБВА ДА СЕ СЕТИШ И ДА МИ ГО ДАДЕШ



БЛАГОДАРИ ЗА ВНИМАНИЕТО!

Елена Енева



НАУЧНА СЕСИЯ

„РЕДКИ БОЛЕСТИ В ЕНДОКРИНОЛОГИЯТА”

- ▶ **Рядък случай на хипогонадотропен хипогонадизъм**
Р. Робева
- ▶ **Откриване на редките клинично значими тумори сред честите надбъбречни инцигенталомии**
И. Кирова
- ▶ **Откриване на редките хормоносекретиращи тумори сред честите хипофизни инцигенталомии**
М. Маркова

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА ХИПОГОНАДОТРОПЕН ХИПОГОНАДИЗЪМ

Ралица Робева

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

	Тестостерон (nmol/l)	ЛХ (IU/l)	ФСХ (IU/l)	Инхибин Б (pg/ml)	АМХ (pmol/l)	УЗД тестиси
1-ва хоспитализация	2.1	<0.7	1.0	83	48	ДТ 16/8/10 мм; ЛТ 16/8/8мм G1 по Tanner;
Без отклонения при УЗД коремни органи и изследване на анализатори; МПЗ: АИТЗ – хипотироидна фаза; Провеждано лечение с тестостеронови естери с много добър ефект и поносимост;						
След 5 години ТЗТ	27.6	<0.7	0.9			ДТ 17/10/10 мм; ЛТ 18/10/11 мм. ЛТ-епид. киста с диаметър 6 мм; G5 по Tanner; Азооспермия;

ВЪВЕДЕНИЕ

- Вроденият хипогонадотропен хипогонадизъм е рядко заболяване (ORPHA: 238666), характеризиращо се с нарушено полово развитие поради хипоталамо-хипофизна дисфункция.
- В две трети от случаите пациентите са със синдром на Kallmann (хипогонадотропен хипогонадизъм с anosmia), а при една трета - се наблюдава изолиран идиопатичен хипогонадотропен хипогонадизъм (ИХХ).



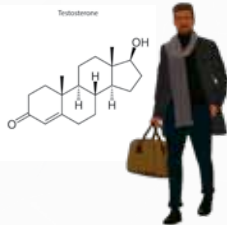
1) Finkelstein, S. et al. (2015). The 2015 International Consensus Guidelines for the Management of Hypogonadotropic Hypogonadism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(1), 1-34.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

	Тестостерон (nmol/l)	ЛХ (IU/l)	ФСХ (IU/l)	Инхибин Б (pg/ml)	АМХ (pmol/l)	УЗД тестиси
1-ва хоспитализация	2.1	<0.7	1.0	83	48	ДТ 16/8/10 мм; ЛТ 16/8/8мм G1 по Tanner;
След 5 години ТЗТ	27.6	<0.7	0.9			ДТ 17/10/10 мм; ЛТ 18/10/11 мм. ЛТ-епид. киста с диаметър 6 мм; G5 по Tanner; Азооспермия;
След 2 години hCG+hFSH	18.74			152	21	ДТ 25/12/14; ЛТ 35/17/17, в епидидимна киста 9 мм, останала структура в норма. G5 по Tanner; Азооспермия;
Продължена терапия с hCG+hFSH → насочен за TESE → установена адекватна сперматогенеза, проведена ин vitro процедура – 1 дете.						
3 м след спиране на hCG+hFSH	0.48	<0.7	<0.7			
Продължена ТЗТ						

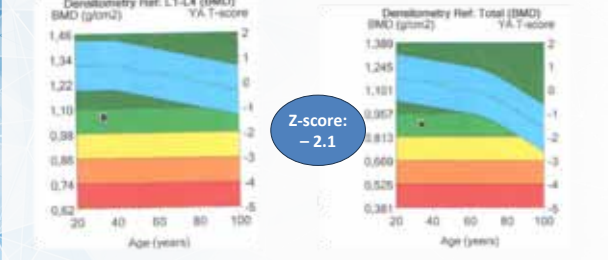
ВЪВЕДЕНИЕ

- При мъжете, закъснение в диагнозата и лечението се среща често, но пубертетната индукция с тестостерон води до адекватна вирилизация при всички пациенти.
- При желание за фертилитет се провежда лечение с рекомбинантни гонадотропини, което индуцира сперматогенеза при 64% от пациентите и живи раждания при над 50% от тях (2).



1) Finkelstein, S. et al. (2015). The 2015 International Consensus Guidelines for the Management of Hypogonadotropic Hypogonadism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(1), 1-34.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ



КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

- Пациент на 23 години, постъпва в УСБАЛЕ поради липсващо полово развитие, опериран на 6 – годишна възраст за крипторхизъм, без други заболявания до момента, нормално обоняние;
- ФА:** баща със закъсняло полово развитие;
- Андрологичен статус:** Tanner stage G1; десен тестис 1 мл, ляв тестис – не се палпира; penis – без данни за хипоспадия.
- Ехография на тестиси:** десен 16/8/10, с хомогенна структура; на входа на ингвиналния канал в ляво формация, най-вероятно тестис с r-ри 16/8/8.
- Хормонални показатели** – данни за изолиран хипогонадотропен хипогонадизъм, без отклонения в други показатели на ХХ ос.
- MPT на хипофиза:** б.о.


Gonadotropins for pubertal induction in males with hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis
Kawachi S, Matsuoka T, "Osaka University", "National Hospital", "Aichi University", "Yokohama City University", "Nagasaki University", "and Sakai R. Medical School" (1)

ТЕРАПИЯ	Постигната сперматогенеза
Само hCG	40% (95% CI 25%-56%)
Комбинация hCG+hMG	76% (95% CI 68%-84%)
Комбинация hCG+hFSH	86% (95% CI 82%-91%)
Само GnRH	76% (95% CI 65%-86%)

Предиктори за неуспех: малък тестисуларен обем изходно, крипторхизъм, anosmia.

ДИСКУСИЯ

Идиопатичен хипогонадотропен хипогонадизъм в съчетание с обструктивна азооспермия



➤ Въпреки че стимулацията с гонадотропини е ефективен метод за лечение на инфертилитета при мъже с вроден хипогонадотропен хипогонадизъм, следва да се отчитат и съпътстващите заболявания, които може да влошат прогнозата на пациентите.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6040002/>
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2016.1191298>

ПРОБЛЕМИ

Проблеми пред пациентите с редки болести като ИХХ:

- Курсът на лечение при стандартна дозировка струва най-малко 1300 лева/месечно или 31 200 лева/общо само за лекарства без стойността на консултациите и необходимите изследвания, които не се поемат от НЗОК.
- Налице са сериозни трудности при набавяне на необходимите медикаменти, които може да затруднят провеждането на лечение.
- Късната диагноза и сериозните социо-икономически трудности намаляват възможностите за репродукция при българските пациенти с ИХХ. Необходими са целенасочени усилия за по-ранна диагноза и адекватно лечение на инфертилитета при мъжете (около 400) с вроден хипогонадотропен хипогонадизъм (ORPHA: 238666) в България.

ДИСКУСИЯ

Ар



T



Остеопения и остеопороза персистерат при съответно 61% и 48% от пациентите с ИХХ дори след години ХЗТ с тестостерон.

T увеличава костното формиране, чрез пряк ефект върху остеобластите особено в пубертета, като действа основно върху трабекуларната кост.

E2 увеличава костното формиране и намалява костната резорбция, като действа основно върху кортикалната кост.

E2 намалява апоптозата на остеоцитите и остеобластите.

E2



ЕРО





Catala D, Vignani C, Golia F, et al. Effects of hormonal replacement treatment on bone mineral density and metabolism in hypogonadal patients. *Med Cell Endocrinol.* 2008;135(1-2):47-51.
Katzmarz K, Camacho C, Lee H, et al. Testosterone replacement in congenital hypogonadotropic hypogonadism maintains bone density but has only limited osteometabolic effects. *Andrology.* 2019 May;7(5):262-268.



ИНСТИТУТ
ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
www.raredis.org

БЛАГОДАРИЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

Ралица Робева

ОТКРИВАНЕ НА РЕДКИТЕ КЛИНИЧНО ЗНАЧИМИ ТУМОРИ СРЕД ЧЕСТИТЕ НАДБЪБРЕЧНИ ИНЦИДЕНТАЛОМИ

Ивеста Кирова

Надбъбречен инциденталом

Определение: Формация, произхождаща от надбъбречните жлези, открита случайно чрез образно изследване, осъществено по причини, които не са свързани с подозрение за надбъбречна патология

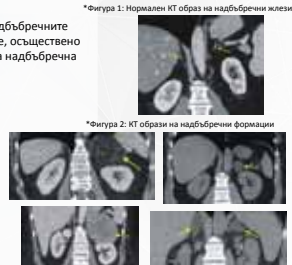
Честота сред пациенти, проведи КТ:

- В периода 1982-1994 г. – 0.3-1.9 %
- Понастоящем – 4.4-5%

Възрастово разпределение

- Под 30 год. – 0.2%
- 30-70 год. – 3%
- Над 70 год. – 10%

По-висока честота при пациенти с обезитет, захарен диабет тип 2, артериална хипертония.



Chattellek F, Kallias G. Adrenal Incidentaloma. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; May 28, 2024.
*Chivik G, Koranda P. Tertiary Adrenal Disease: a clinical update and overview of imaging. A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014;158(1):23-34.

Надбъбречен инциденталом

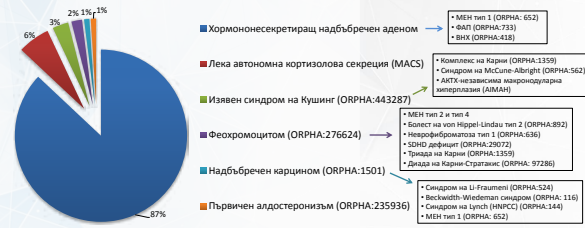
Честота на клинично значимите тумори сред надбъбречните инциденталомы, проследени в УСБАЛЕ "Акад. Иван Пенчев" в периода 1995 – 2010 г.



Василев В., Захариева С. Надбъбречни инциденталомы - клинични и метаболитни аспекти, важни маркери за хормонална секреция и ендокридна дисфункция, 2014 г.

Надбъбречен инциденталом

Честота на клинично значимите тумори сред надбъбречните инциденталомы, проследени в УСБАЛЕ "Акад. Иван Пенчев" в периода 1995 – 2010 г.



Василев В., Захариева С. Надбъбречни инциденталомы - клинични и метаболитни аспекти, важни маркери за хормонална секреция и ендокридна дисфункция, 2014 г.

Оценка на риска от малигненост

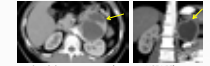
Образни метод	Доброкачествени надбъбречни аденоми	Клинична метастаза/феохромоцитом
Нателен КТ	плътност < 30 (absoluten washout) [16]	плътност > 20 HU
КТ с контрастно усилване	абсолютен washout > 60% относителен washout < 40%	абсолютен washout < 60% относителен washout > 40%
MRI	изомителен с чернодробния паренхим в T2-образите	хиперинтензивен в T1- и T2-образите
Образни характеристики	хомогенност, овална форма, ясни граници, гладки ръбове	усложнен на образ след промените на контраст размер > 4 см; нарастване на размера в хода на проследяване; интратуморни некрози, кървоизливи, калцификации, мивазия в съседни структури, нехарактерно и непропорционално съдържание.



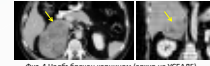
*Фиг. 1 Надбъбречен аденом



*Фиг. 2 Феохромоцитом



*Фиг. 3 Феохромоцитом (сриван на УСБАЛЕ)



*Фиг. 4 Надбъбречен карцином (сриван на УСБАЛЕ)

Essential M. Nagarkar S. Terzola M. et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018;179(1):1-14.
*Chivik G, Koranda P. Tertiary Adrenal Disease: a clinical update and overview of imaging. A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014;158(1):23-34.

Диагностичен подход

Оценка на хормоналната секреция

Оценка на кортизоловата секреция

- Скрининг – кортизол след експресен блокж с 1 мг Дексаметазон п.о., свободен уринен кортизол, кортизолов ритъм
- Потвърждаване на АКТХ-независимост – ↓АКТХ, ↓ДХЕАС

N.B. Подробна анамнеза за скоринна приложение на кортикостероиден препарат!

- Лека автономна кортизолова секреция (mild autonomous cortisol secretion, **MACS**) при непотиснат кортизол след експресен блокж и липса на клинични белези на хиперкортизолем.
- Всички пациенти с MACS подлежат на скрининг за потенциални свързани с кортизола съпътстващи заболявания.

Параметър	УСБАЛЕ	Средна стойност	Нормална стойност
Уринен кортизол	1000-2000	1000-2000	1000-2000
Кортизолов ритъм	100-200	100-200	100-200
АКТХ	10-20	10-20	10-20
ДХЕАС	100-200	100-200	100-200

Feinberg M, Nagarkar S, Terzola M, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018;179(1):1-14.
*Chivik G, Koranda P. Tertiary Adrenal Disease: a clinical update and overview of imaging. A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014;158(1):23-34.

Диагностичен подход

Оценка на хормоналната секреция

Оценка на алдостероновата секреция

- Скрининг – съотношение ПРА (активен ренин) / Алдостерон
- Потвърдителен тест – Каптоприлов тест, Икфизично обременяване с физиологичен р-р, Обременяване с натрий п.о., Флуорокортизон тест

N.B. Подготовка за оценка на РААС чрез корекция на антихипертензивната терапия!

Табл. 1 Фактори, повишаващи съотношението алдостерон/ренин

• Прием на антихипертензивни средства	• Прием на диуретици
• Прием на бета-блокери	• Прием на вазодилатори
• Прием на ACE инхибитори	• Прием на ангиотензин II рецепторни блокери
• Прием на кальциев блокери	• Прием на нитрати
• Прием на нитрати	• Прием на нитрати

Табл. 2 Медикаменти с минимално влияние върху алдостерон/ренин

• Прием на статини	• Прием на антидепресанти
• Прием на антиепилептици	• Прием на антикоагуланти
• Прием на антиаритмични средства	• Прием на антиагреганти
• Прием на антиинфективни средства	• Прием на антиинфективни средства
• Прием на антиинфективни средства	• Прием на антиинфективни средства

Fontana JM, Carthy RM, Mantoro F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889-1916. doi:10.1210/clinem.2015-4061

Диагностичен подход

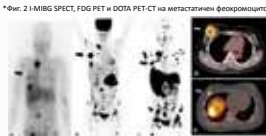
Оценка на хормоналната секреция

Оценка на катехоламинната секреция

- Скрининг – фракционирани метанефрини в 24 ч. урина / свободни плазмени метанефрини; **N.B.** След криза!
- Образни характеристики – хетерогенност, зони на кръвоизливи и некрози, висока плътност > 20 HU, размер > 4 см.
- Потвърдителни образни изследвания – ¹²³I-MIBG SPECT (надбъбречен феохромоцитом), ¹⁸F-FDG PET (метастатична болест), ⁶⁸Ga-DOTA PET-CT (феохромоцитом/паранганлиом)



*Фиг. 1 КТ на феохромоцитом (сриван на УСБАЛЕ)



*Фиг. 2 MIBG SPECT, FDG PET и DOTA PET-CT на метастатичен феохромоцитом

Feinberg M, Nagarkar S, Terzola M, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018;179(1):1-14.
*Chivik G, Koranda P. Tertiary Adrenal Disease: a clinical update and overview of imaging. A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014;158(1):23-34.

Терапевтичен подход

Алгоритъм на поведение при надбъбречни инциденталомии
AAO 2009

Алгоритъм на поведение при надбъбречни инциденталомии
ESE-ENSAT 2023

Zigelbo M, Thompson WW, Dill C, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*. 2009;15(12):1402-1415. doi:10.4103/1083-9456.14455
 Fernandez R, Turpin S, Thomas R, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(2):G1-G43.

БЛАГОДАРИЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

Д-р Ивеста Кирова

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Клинично значимите хормонално-активни и злокачествени тумори са **рядкост** сред честите надбъбречни инциденталомии.
- Свързаната с тях повишена заболеваемост и смъртност изисква тяхното **активно търсене при всеки пациент с надбъбречен инциденталом**.
- За диагностичното и терапевтичното им уточняване е **необходим индивидуален подход и мултидисциплинарен екип** (насочващ специалист, образен диагностик, ендокринолог, генетик, хирург).

N.B. Преди насочване на пациент за оценка на хормоналната секреция е **необходима корекция на антихипертензивната терапия и при възможност преустановяване на употребата на кортикостероидни препарати.**

ОТКРИВАНЕ НА РЕДКИТЕ ХОРМОНОСЕКРЕТИРАЩИ ТУМОРИ СРЕД ЧЕСТИТЕ ХИПОФИЗНИ ИНЦИДЕНТАЛОМИ

Мина Маркова

Световна литература

Хипофизните инциденталомии се диагностицират при около 10% от пациентите, подложени на образно изследване за невроендокринни заболявания.²

- ❖ Ретроспективно проучване²:
 - 61 пациента (38 мъже и 23 жени)
 - Средна възраст = 53±2 години
 - Период на проследяване = 48±8 месеца



- ❖ Най-чести причини за откриване на формациите²:
 - Главоболие
 - Световъртеж
 - Синкоп
 - Инсулт
 - Травма на главата

² P. Anagnostis¹, F. Adamidou, S. Polyzos, Z. Efthymiou, A. Panagiotou, M. Kita
² Endocrinology Clinic, Hippokratium Hospital, Thessaloniki, Greece, 2012

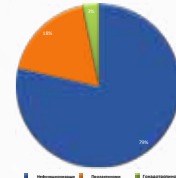
Що е то?

- Инциденталомии на хипофизата- тумори, открити случайно при изследвания, нецелящи откриването на хипофизна патология;
- Разнообразна клинична симптоматика;
- По-голямата част са нефункциониращи, но при някои има **хормонална свръхсекреция**=>
 - Пролактином (ORPHA: 2965)
 - Акромегалия (ORPHA: 963)
 - Болест на Кушинг (ORPHA: 96253)
 - Гонадотропином (ORPHA: 91348)
 - ТСХ-ом (ORPHA: 91348)
- Изследвания както в насока **хормонална свръхсекреция**, така и в насока **хипопитуитаризъм**.



Световна литература

- ❖ Терапевтичен подход² ->
 - Консервативно лечение- 52%
 - 78% остават стабилни
 - 11% намаляване на размера
 - 11% увеличаване на размера
 - Оперативна интервенция- 48%
 - 48% рецидив до избран размер
- ❖ Хипопитуитаризъм²->
 - 12% при откриване на формацията;
 - 57% след оперативното лечение;
- ❖ Какво можем да вземем?²
 - По-голямата част от инциденталомите на хипофизата са нефункциониращи;
 - След операция -> рецидив и/или хипопитуитаризъм;
 - Повечето от консервативно наблюдаваните инциденталомии не прогресират по размер и са стабилни.



² P. Anagnostis¹, F. Adamidou, S. Polyzos, Z. Efthymiou, A. Panagiotou, M. Kita
² Endocrinology Clinic, Hippokratium Hospital, Thessaloniki, Greece, 2012

Световна литература

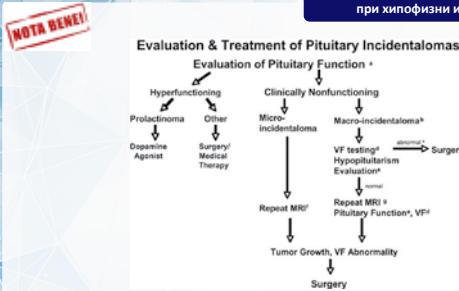
Обзор на научни публикации в областта на хипофизните инциденталомии в PubMed, Medline и Cochrane Reports за периода 1965- 2013г.¹

- ❖ Диагностика-> предимно оплаквания от страна на нервната система и очния анализатор¹;
- ❖ Диференциална диагноза на инциденталомите-> широк обхват¹;
- ❖ Хистопатологична диагноза след операция по повод хипофизен инциденталом-> 80% **аденоми**¹.

Category	Number of cases (%)
Microadenoma	330 (84.7%)
Macroadenoma	58 (15.3%)
Microadenoma	1 (1.1%)
Macroadenoma	1 (1.1%)

George A. Scangos, Edward R. Laws Jr.; Springer Science and Business Media, New York, 2013¹

Извадка от ръководство за клинична практика при хипофизни инциденталомии³



Pamela U Freddo et. Al, 2012³

Световна литература

Наблюдения¹:

- ❖ При рутинно проследяване растеж с течение на времето се наблюдава при около 10% от микроаденомите и 24% от макроаденомите;
- ❖ Растеж с течение на времето по-често се наблюдава при солидни, отколкото при кистични формации;
- ❖ 10% от новите пациенти с хипофизни формации са с инциденталомии;
- ❖ Пациентите с макроаденоми най-често се презентират с главоболие, хипогонадизъм (при мъжете) или инфертилитет;
- ❖ Пациентите с инцидентно открити микроаденоми най-често са асимптоматични, но могат да имат невеси оплаквания от умора и сексуална дисфункция;
- ❖ Хормонална свръхсекреция- опикани случаи на хиперпролактинемия;
- ❖ Комплексна оценка на тези пациенти разкрива хипофизни ендокринни аномалии при около 15% и ранна загуба на зрението при около 5%.

George A. Scangos, Edward R. Laws Jr.; Springer Science and Business Media, New York, 2013¹

Какво обезателно да запомним...

- При всеки пациент с хипофизен инциденталом следва да се изключат **хормонална свръхсекреция** и **хипопитуитаризъм**;
- **Индивидуален терапевтичен подход** в зависимост от **хормоналния статус** и данните от **неврологичния и офталмологичния прегледи**;
- Проследяването на пациентите, **независимо** дали формациите са секретират или не, следва да е **регулярно** и да се извършва от **мултидисциплинарен екип**.



НАУЧНА СЕСИЯ

„НЕОНАТАЛЕН СКРИНИНГ И ДИАГНОЗА НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ В НЕФРОЛОГИЯТА”

- ▶ **Морфология на редките бъбречни заболявания – “Микрокосмос в цветовете”**
Ю. Ананиев
- ▶ **Предизвикателства пред универсалния неонатален слухов скрининг в България**
П. Руев
- ▶ **Landscape analysis of available European data sources amenable for machine learning – европейски проект „Screen4Care“**
Р. Райчева
- ▶ **ORPHANET номенклатура и класификация на редките болести: основни насоки**
К. Димитров

МОРФОЛОГИЯ НА РЕДКИТЕ БЪБРЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ – “МИКРОКОСМОС В ЦВЕТОВЕ”

Юлиан Ананиев



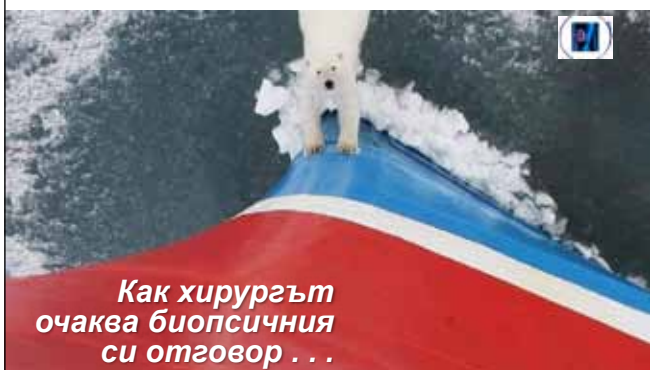
Конфликт на интереси

- Не декларира конфликт на интереси.



В следващите минути ще видите:

- „Редки“ бъбречни заболявания;
- Значение на морфологичното изследване;
- Един бърз поглед . . . в цветове и сенки
 - Амилоидоза
 - Идиопатични фибрилери гломерулопатии
 - HIVAN и COVAN
 - Генетични заболявания ангиоцисти ГЕМ
 - Други генетични заболявания
 - aHUS
- Take home message



Как хирургът очаква биопсията си отговор . . .



„Редки“ бъбречни заболявания

• EU - за рядко заболяване се счита такова с разпространение не повече от 5 на 10 000 души в ЕС.

• USA/EU – 150 !?



Как патолозите се опитват „да измислят“



Значение на морфологичното изследване

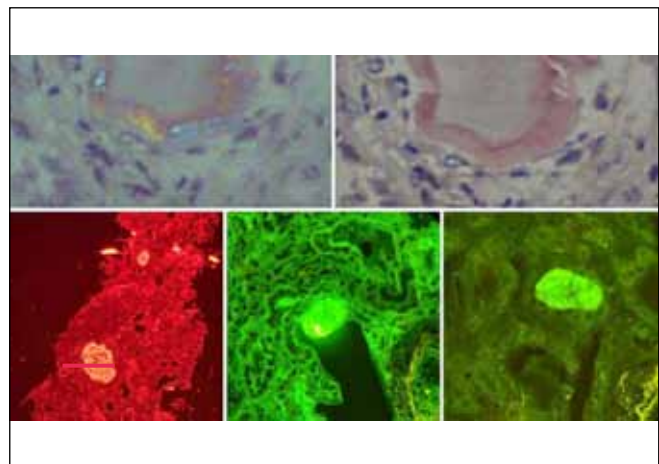
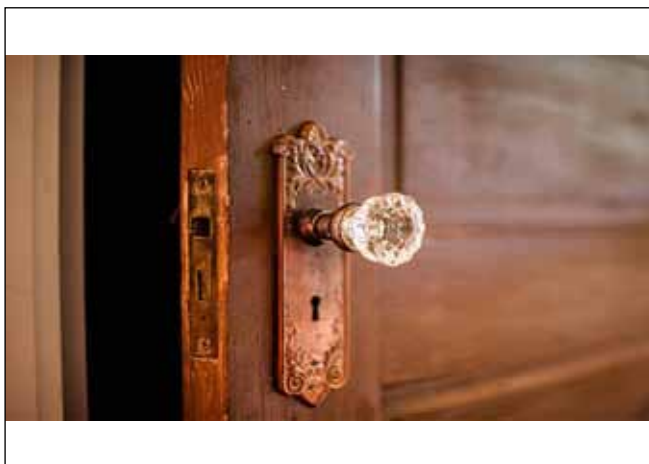
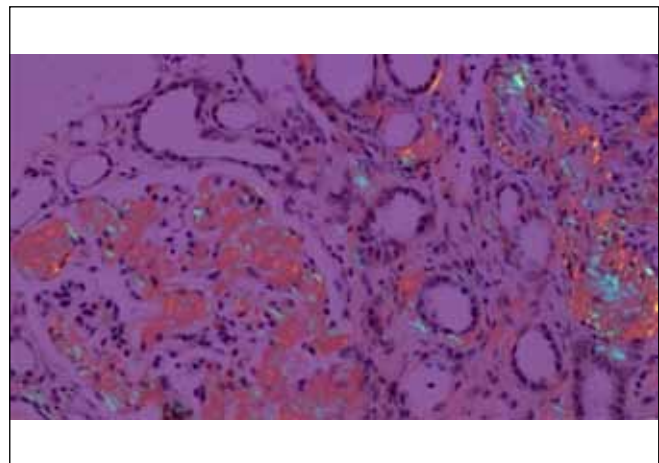
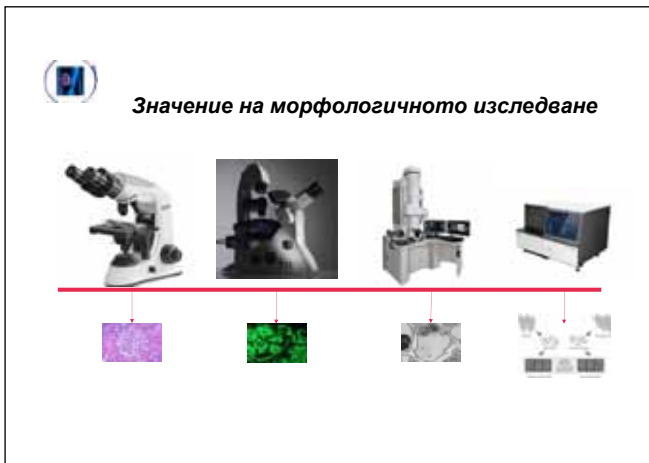
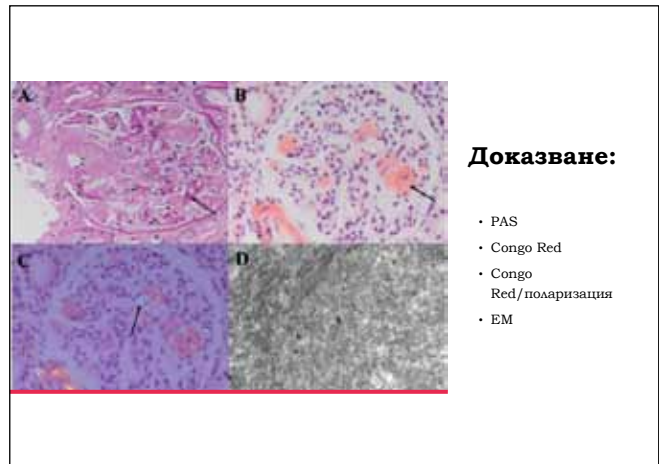
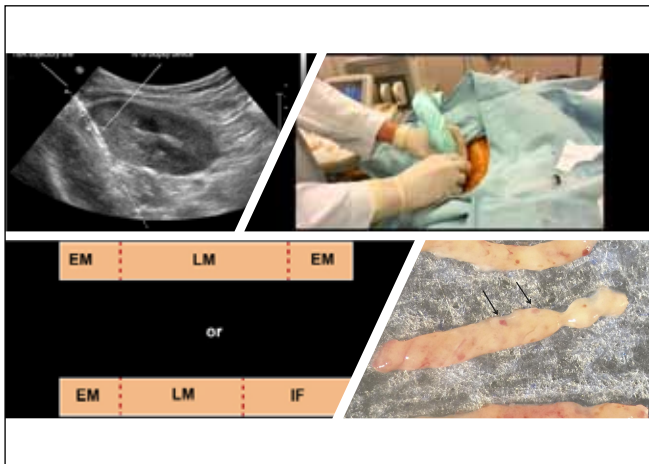
Значение:

- определя в до 47% кл. диагноза;
- променя терапията в до 41%;
- определя прогнозата в до 51%

Индикации:

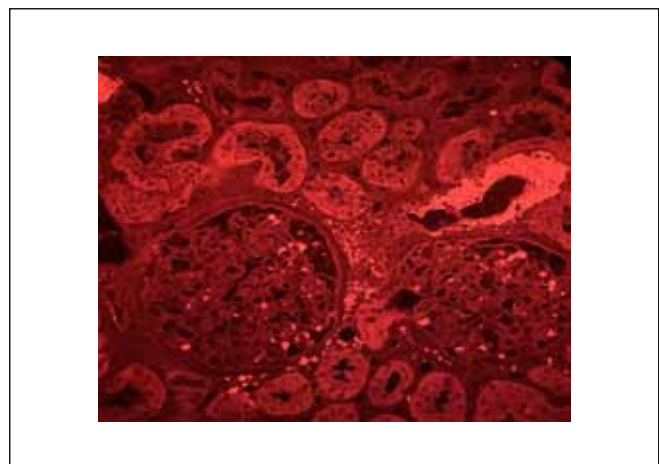
- протеинурия;
- нефротичен синдром;
- нефритен синдром;
- асимптоматична хематурия;
- др.





Амилоидоза

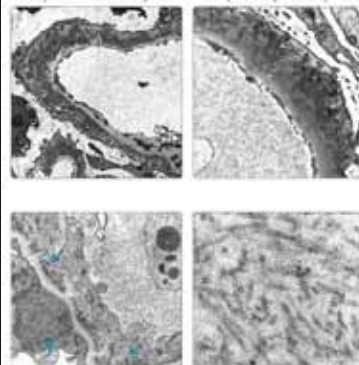
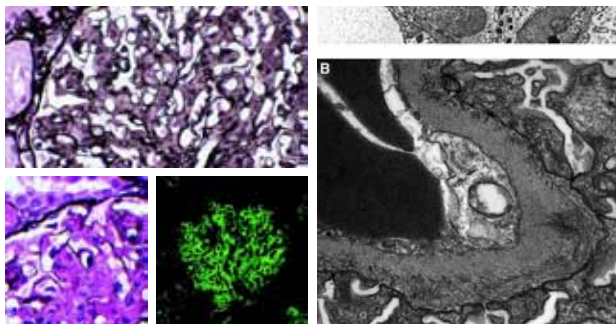
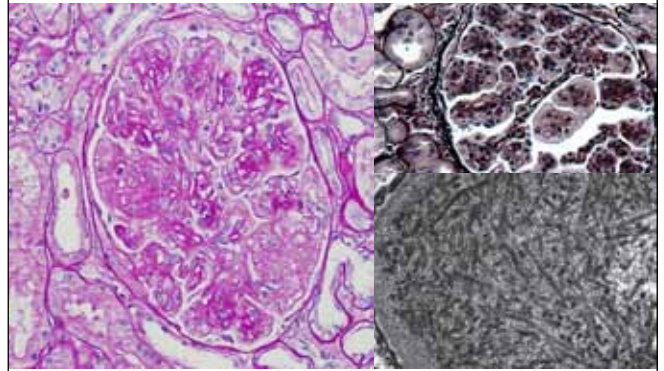
- „Фибрилерна“ гломерулопатия с размер на фибрилите 7-12 nm;
- **Ет/Еп:** най-чести AL, AA, ATTR, Aβ2m, ALECT2;
- 50-70 г; М:Ж=2:1;
- Мултиплен миелом, аутоимунни заболявания, хронични възпалителни процеси, фамилни заболявания;
- **Клиника:** протеинурия, ХБН, нефротичен синдром;
- **Морфология:**
 - Мезангиална експанзия и отлагане на еозинофила материя,
 - Подобни на „шпичета“ отлагания на сребърна импрегнация и Congo Red;
 - Депозити ангажиращи всички бъбречни структури;



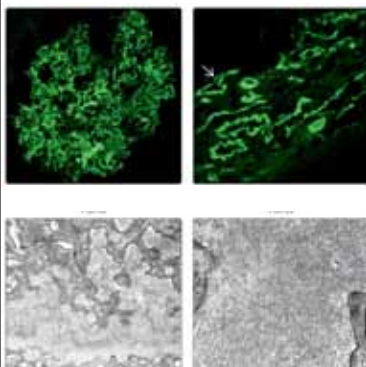


Фибрилерна гломерулопатия

- Не амилоидна гломерулопатия с размер на фибрилите 10-30 nm;
- **Ет/Еп:** <1% от всички бъбречни биопсии;
- Асоциира се с малигненни заболявания, диспротеинемия, САЕ, HCV;
- **Клиника:** протеинурия, хематурия, хипертензия, БН;
- До 50% от пациентите развиват ESKD;
- **Морфология:**
- Дифузна мезангиална експанзия негативна за Congo Red;
- Мезангиална пролиферация;
- МПГН;
- Сегментна склероза;
- Подудуния в 25% от случаите;



**ЕМ -
характеристик
а**



**ЕМ -
характеристик
а**



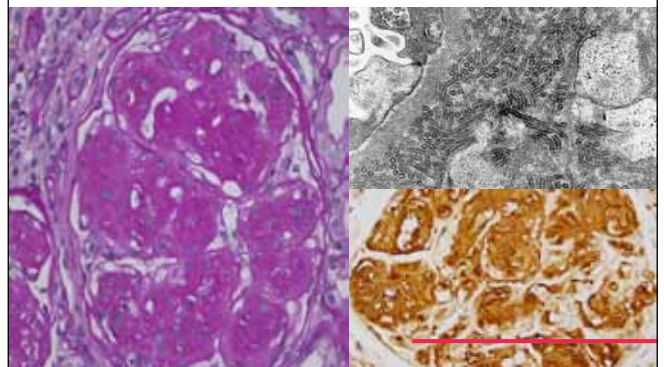
Фибронектин гломерулопатия

- Неимуна лобуларна гломерулопатия с масивни мезангиални и субендотелни депозити от фибронектин
- **Ет/Еп:** мутация в *FN1* гена на фибронектина; отлагане на FN в гломерули;
- 20-40 г;
- **Клиника:** протеинурия, микрохематурия, хипертония, бъбречна недостатъчност;
- Сравнително бавна прогресия;
- **Морфология:**
- Лобулиране на конволута;
- Хипоцелуларитет;
- Мезангиална и субендотелна експанзия;
- Неспецифични други промени;



Имунотактойдна гломерулопатия

- Гломерулопатия микротубуларни депозити от IgG с размер на фибрилите >30 nm;
- **Ет/Еп:** < 0.1% от всички бъбречни биопсии
- 50-60 г;
- Неизвестна етиология (!), но агрегация на имуноглобулини и формиране на микротубули и активация на комплемента; HIV или HCV;
- **Клиника:** нефротичен синдром, хематурия, хипокомплеменемия;
- **Морфология:**
- МПГН, МПГН, МН, негативна за Congo Red;
- Атрофия и фиброза;
- Допълнително депозити – периферни нерви, корнеа, стомах;





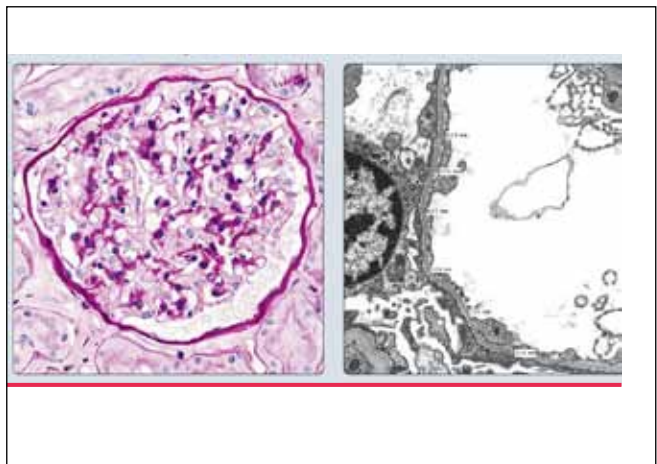
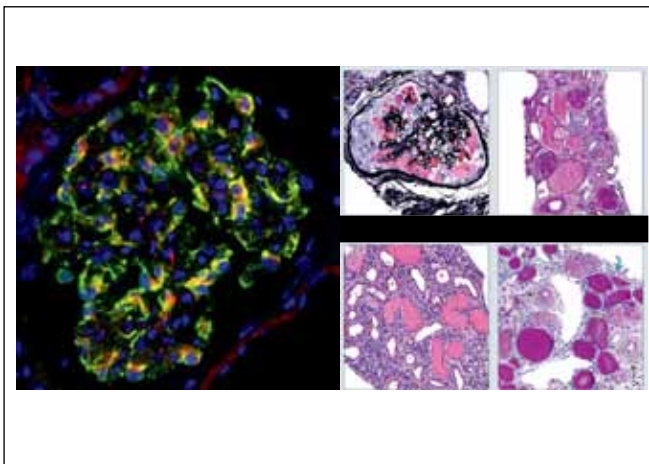
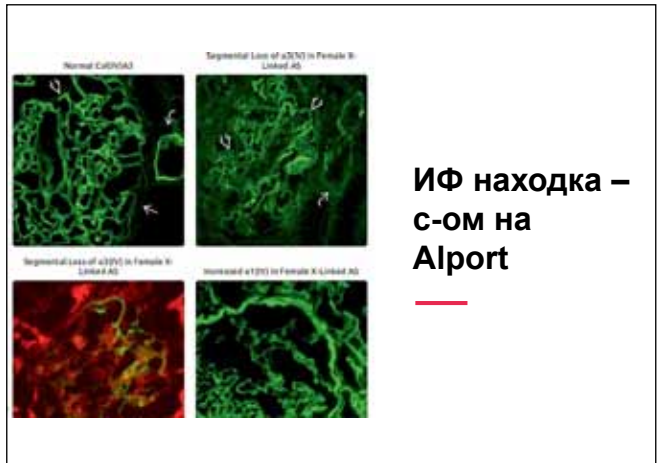
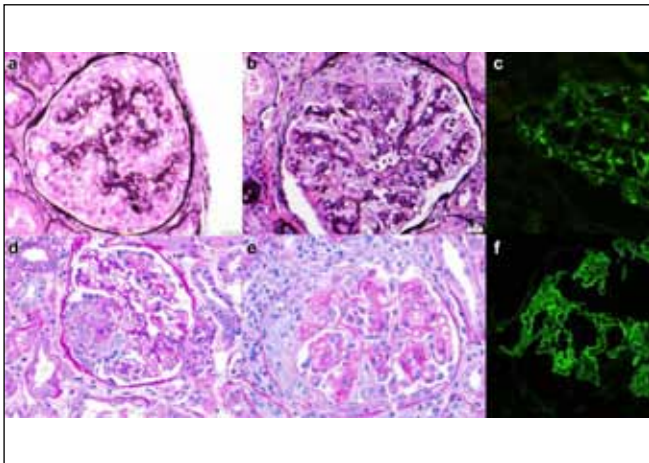
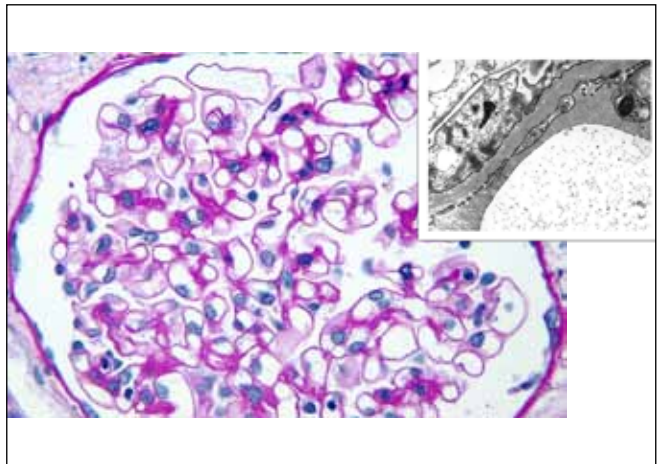
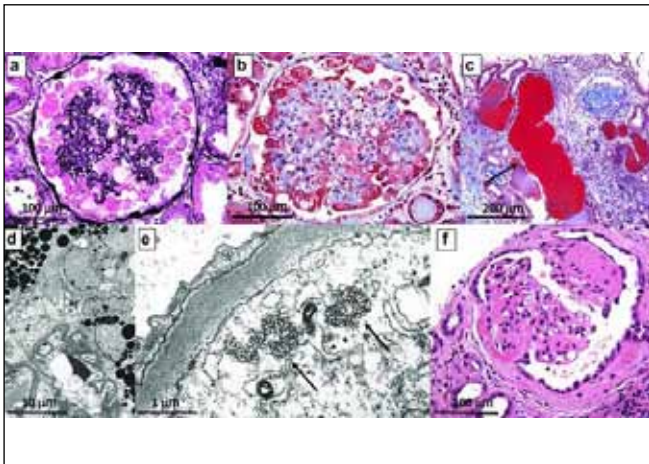
HIVAN / COVAN / APOL1 асоциирани ГП

- **Ет/Еп:** бъбрекът – „резервоар“ !?!
- HIV - 2.7-19.3 на 100 000 души на година;
- COVID-19 - ?;
- **Клиника:** протеинурия - тежка, ОБН, нефротичен синдром, микрохематурия, отоци;
- **Морфология:**
- Колапсна гломерулонепатия;
- ОСГС;
- Микрокистична тубуларна дилатация;
- Интерстициално възпаление и оток;
- Съдовете не се ангажират...но...;



Синдром на Alport и болест на „тънките мембрани“

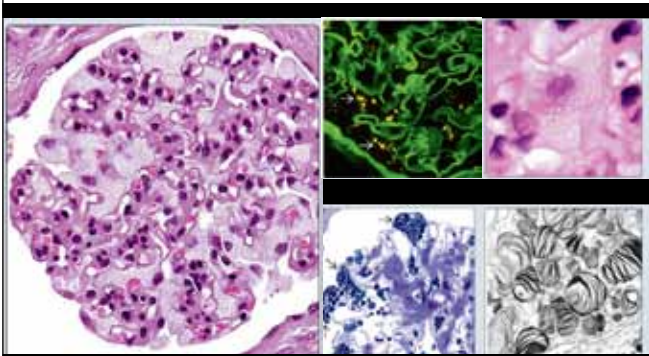
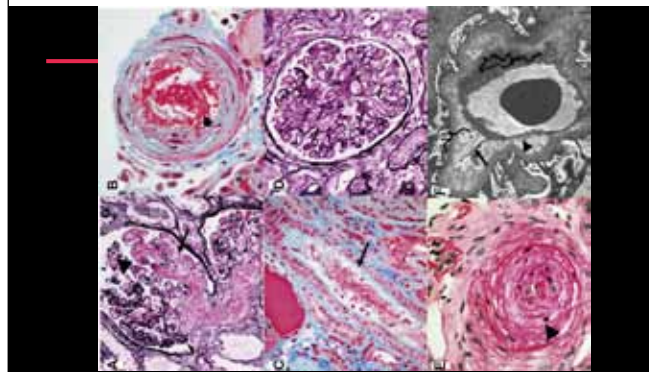
- **Ет/Еп:** мутации в гени кодиращи $\alpha 3$, $\alpha 4$, или $\alpha 5$ веригите на колаген тип IV;
- **Клиника:** хематурия, протеинурия, ХБН;
- **Морфология:**
- Норма:
- \circ М: 370 ± 50 nm
- \circ Ж: 320 ± 50 nm
- \circ 150 nm при раждане, 200 nm на 1 г;
- **!!! Над 50% <200 nm**





Болест на Fabry

- Лизозомна болест свързана с дефицит на α -galactosidase A enzyme (α Gal), водеща до натрупването на церамид (GL3);
- **Ет/Еп:** установени са >500 мутации;
- 15-40 г г; М>Ж;
- Мултиорганно ангажиране – сърце, ЦНС;
- Прогноза – М – Ж.;
- **Клиника:** ХБН;
- **Морфология:**
 - Пенеста цитоплазма на подоцитите, липидни гранули;
 - Мезангиален хиперцелуларитет;
 - Ендотелни клетки – липидни гранули;
 - Тубули и интерстициум - липидни гранули, фиброза;
 - Съдове – ангажирани от липидни гранули;
 - ЕМ – "зевровидни фигури"



Take home message!

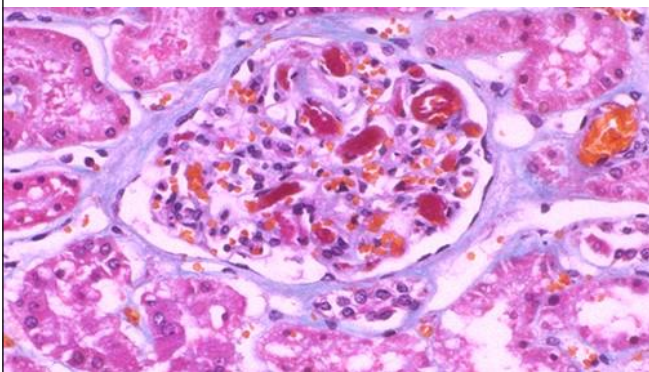
- ✓ Геморулопатията са минимална, но неразделна част от патологията, но пък значителна част от нефрологията. **ТЕ СЪЩЕСТВУВАТ!**
- ✓ Предоставяйте ясни клинични и лабораторни данни на вашите патолози! **ТЕ ОПРЕДЕЛЯТ 40% ОТ ВАШАТА ДИАГНОЗА!** (данните, не патологията)
- ✓ Диагнозата за съжаление не винаги е статична. **ТЕ СЕ ПРОМЕНЯ!**
- ✓ Проследявайте и при необходимост ренизирайте своите и диагнозите си. **ПАЦИЕНТЪТ Е ПО ВАЖЕН ОТ ЕГОТО НИ!**
- ✓ И накрая... **БЪДЕТЕ НЕПРИМИРИМИ КЪМ СЕБЕ СИ И СВОЯТА ПОДГОТОВКА И ПРЕЦЕНКА!**

Съвършенството в достигането не кравето няма какво повече да се добие, а кравето няма какво да се премахне.
 Антоан дьо Сент-Екзюпери



HUS / aHUS / TMA

- **Ет/Еп:** най-чести мутации в алтернативния път на комплемента - CFH, CFHR1-5, MCP, CFI, CFB, C3; кобаламин или с-ма на кагулацията;
- **Клиника:** ОБН, протеинурия, хематурия, системно засягане (?);
- **Морфология:**
 - Капилярни и артериални тромби;
 - Оток на ендотела;
 - Мезангиолиза;
 - Остро тубулно увреждане;
 - Дублиране на ГБМ;
 - Фиброза и атрофия;



Литература:

- Swanepoel CR, Atti MG, D'Agati VD, Estrella MM, Fogo AB, Naicker S, Post FA, Weame N, Winkler CA, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Wyatt CM, Conference Participants. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2018 Mar;93(3):545-559. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.007. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29398134; PMCID: PMC5983378.
- Herrera, G.A. (2019). Fibrinectin Glomerulopathy. In: Trachtman, H., Herlitz, L., Lerma, E., Hogan, J. (eds) Glomerulonephritis. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-49379-4_51.
- <https://researchopenworld.com/identification-of-a-novel-gli-variation-p-val269leu-in-a-pediatric-patient-with-classic-fabry-disease-a-case-report/>
- [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(15\)01039-2/fulltext#fig1](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(15)01039-2/fulltext#fig1)
- <https://www.thelancet.com/doi/full/10.1016/j.pcl.2021.05.27.108770>
- COVID-19 and Glomerular Diseases, Klonjil, Nattawat et al. *Kidney International Reports*, Volume 8, Issue 6, 1137 – 1150
- <https://www.pathologyonline.com/topic/kidneyreport.html>
- <https://bmonephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1451-6>
- <https://bmonephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-020-02012-3>

ИНСТИТУТ
 ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ
www.raredis.org

БЛАГОДАРЯ
 ЗА ВНИМАНИЕТО!



ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРЕД УНИВЕРСАЛНИЯ НЕОНАТАЛЕН СЛУХОВ СКРИНИНГ В БЪЛГАРИЯ

Петър Ручев

Универсален Неонатален СЛУХОВ СКРИНИНГ (УНСС)

- Стартира IX 2015 год.
- Инициален слухов скрининг за всички новородени метода на регистриране на отоакустични емисии (ТЕОАЕ, DPOАЕ).
- Резултатът от изследването се отразява в ИЗ на новороденото като текстови формат (Епикриза).
- Необходимо е да бъде в дигитален формат (НЗИС).



XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ



За какво става въпрос?

- Честота на вродените слухови увреждания ~1÷3/1000 за физиологичните отделения за новородени и ~2÷4/1000 – за интензивните отделения [JСIN, 2000].
- Слухови увреждания – перманентна двустранна или едностранна, звукоприемна или звукопроводна загуба на слуха, средно 30÷40 dB или повече за честотната област от 500 до 4000 Hz [JСIN, 2000].
- Всички новородени с такава загуба на слуха да бъдат открити в най-ранна възраст [JСIN, 2000].



XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ



МБАЛ „Тракия“ гр.Стара Загора - Резултати

Година	Новородени	UNHS	%
2015*	136	128	94,12%
2016	520	395	75,96%
2017	505	407	80,59%
2018	523	454	86,81%
2019	505	423	83,76%
2020**	226	201	88,94%
Общо	2415	2008	83,15%

*IX-XII; **I-IX (без II-III)



XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ



Развитие на говора

- Децата със слухови увреждания, открити в резултат на проведен неонатален слухов скрининг, имат 2.5 пъти по-добро развитие на говора през първите 5 години от живота, сравнени с деца със слухови увреждания, които не са били подложени на неонатален слухов скрининг, т.е. при които намалението на слуха е открито след 6-месечна възраст. [Yoshinaga-Itano et al., J Perinatology., 2000]
- Освен това е доказано, че слабите, но персистиращи слухови увреждания у децата водят до забавено развитие на говора и речта. [Ross, Volta Rev., 1990]



XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ



Цялостна аудиологична диагностика

- В случай на установени отклонения от нормата, на родителя (настойника) се дават указания за необходимостта от извършване на контролно изследване на слуха на новороденото и се насочват към УНГ-специалист в УНГ-отделение/клиника III ниво на компетентност.
- BERA тест – обективна аудиометрия.



XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ



Адекватен слухов скрининг

- На сегашния етап от развитието на медицинската наука единствената възможност за ранно откриване на вродената глухота е въвеждането на УНСС.
- Въвеждането на повсеместен и адекватен УНСС е отговорна задача от национално значение.
- Средната възраст на CI при децата досега беше относително висока поради липсата на скрининг. С въвеждането му от 2015 г. средната възраст на CI се намалила, но не е достигнала желаното ниво!
- Ефективността на провеждания скрининг трябва периодично да се проверява чрез предварително създаден за това протокол.



XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ



Адекватно двустранно слухопротезиране



XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ

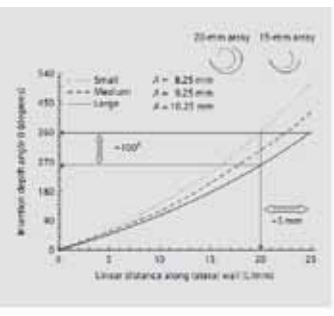


Навременна кохлеарна имплантация


- **Индикации при деца:** тежка и много тежка загуба на слуха ($70 \div 90 > \text{dB}$) и липса на успех след 6 месеца адекватно слухопротезиране; MRI възможно най-рано; CT Scan възможно най-късно преди операцията.
- **Индикации при възрастни:** тежка и много тежка загуба на слуха ($70 \div 90 > \text{dB}$) с дискриминация $< 50\%$ при 65dB говорна аудиометрия с двусрични думи.



XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ



Ъгъл на дълбочина на въвеждане на електрода срещу дистанция на латералната стена при малки, средни и големи кохлеи.



XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ

Слухов център

- **2013** – Първата кохлеарна имплантация в МБАЛ „Св. Иван Рилски Чудотворец“ Ст. Загора (MedEL)
- **2014** – Тракийски Център по Кохлеарна Имплантация към МБАЛ „ТРАКИЯ“ Стара Загора със съдействието на Rhur University Vochum
- **2015** – Първия BoneBridge в България (MedEL)
- **2018** – Първият пациент с CI при SSD (MedEL)
- **2020** – Първият пациент в България със Slim J Electrode (AB)



XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ

Бавно въвеждане на електрода




Стеснение на Scala tympani на 180°



XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ

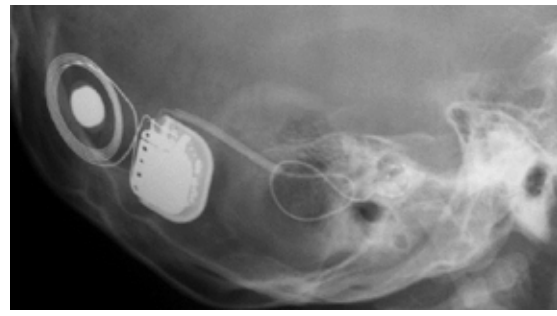

CI - особености

- Класически достъп чрез мастоидектомия и задна тимпанотомия с използване на мониторинг на лицевия нерв (Neurosign 400).
- Достъп през кръглото прозорче базирайки се на принципите на Hearing Preservation Surgical Technique (Havenith, Sarah et al., Otology & Neurotology: 2013 34 (4): 667-674).
- Възможно най-дълбоко въвеждане на електрода (complete cochlear coverage) при голям избор на електроди съблюдавайки:
 - индивидуалното намаление на слуха;
 - индивидуалната анатомия на кохлеята;



XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ

Ro Stenvers (Cochlear View)

XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ

Audiology Neurotology

Audiol Neurotol 2006;11(suppl 1):27-33
DOI: 10.1159/00095611

Received: January 28, 2006
Accepted for publication: May 25, 2006
Published online: October 6, 2006

The Size of the Cochlea and Predictions of Insertion Depth Angles for Cochlear Implant Electrodes

Bernard Escudé^a Chris James^b Olivier Deguine^b Nadine Cochard^b Elias Eter^b
Bernard Frayssé^b

^aClinique Pasteur, ^bDepartment of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, CHU Purpan, Toulouse, France



XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ

CI - ефективност на разходите

- Кохлеарната имплантация не само подобрява качеството на живота, но и води до значителни икономически ползи за пациентите в работоспособна възраст и за националната икономика, като тези ползи надвишават общите разходи за самата кохлеарна имплантация (Eric Monteiro et al., 2012).
- Този икономически ефект е най-отчетлив, ако имплантирането се извърши при деца:
 - под 2 годишна възраст (Heide Schulze-Gattermann et al., 2002), обобщено
 - под 18 месечна възраст (Yevgeniy R. Semenov et al., 2013).



XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ

CI при AHL и SSD

- Индикации при деца и студенти:
- Предимство при локализацията на звука, чуване и разбиране в шумна среда и повлияване на шума в ушите!

SSD	Power ear	PTA >70 dB HL
	Better ear	PTA <50 dB HL
	Interaural threshold gap	>40 dB HL
AHL	Power ear	PTA >70 dB HL
	Better ear	PTA >50 and <55 dB HL
	Interaural threshold gap	>15 dB HL

SSD, single-sided deafness; AHL, asymmetric hearing loss; PTA, pure tone average

С.И.Д., 21 г., ИЗ 2019

XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ

Благодаря за вниманието!

www.trakiahospital.com
e-mail: petar.rouev@mail.bg

Клиника по УНГ Болести, МБАЛ ТРАКИЯ – Стара Загора

XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ

Вторични холестеатоми след кохлеарна имплантация

- Основен недостатък на супраеаталният достъп е възможността за образуване на вторичен холестеатом
- Възможно е остраняване на матрикса на холестеатома със запазване на електрода и импланта (Екстракция или екструзия на електрода!)

XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ

Бъдещи предисвикателства: Генна терапия!

- AAV1-hTOF gene therapy for autosomal recessive deafness: a single-arm trial
- Jun Lv et al., The Lancet, Published: January 24, 2024
- Autosomal recessive deafness, caused by mutations of the *OTOF* gene, is characterised by congenital or prelingual, severe-to-complete, bilateral hearing loss.
- A single injection of AAV1-hTOF was administered into the cochlea through the round window.
- Six children for AAV1-hTOF gene therapy (1 received a dose of 9×10^{11} vector genomes [vg] and 5 received 1.5×10^{12} vg)
- All participants completed follow-up visits up to 26 week.
- Five children had hearing recovery, shown by a 40–57 dB reduction in the average auditory brainstem response (ABR) thresholds at 0.5–4.0 kHz.
- AAV1-hTOF gene therapy is safe and efficacious as a novel treatment for children with autosomal recessive deafness.

XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ

Препоръки

- Повсеместен неонатален слухов скрининг → през 1-я месец.
- Цялостна аудиологична оценка на децата отпаднали от първоначалното тестване → до края на 3-я месец.
- Рехабилитация и слухопотезиране → не по-късно от 6-я месец. (Ранното започване на рехабилитацията е предпоставка за постигане на максимална лингвистична и комуникативна компетентност)
- Кохлеарна имплантация → около 1-вата година.
- Интердисциплинарно обгрижване → в течение на месеци и години с активното участие на целият екип от слуховия център, но и със съдействието на семейството на слуховоувредения.

XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ

Изводи

- Само чрез отговорното провеждане на неонаталния слухов скрининг могат да се постигнат добри резултати при последващата кохлеарна имплантация.
- Успехът на CI зависи от:
 - При децата успеха от кохлеарната имплантация зависи най-вече от участието на родителите в целият процес на слухово-речева рехабилитация.
 - При възрастните огромно значение за успеха от кохлеарната имплантация има личната мотивация на пациентите.

XV НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ, 13-14.XI.2024, ПЛОВДИВ

LANDSCAPE ANALYSIS OF AVAILABLE EUROPEAN DATA SOURCES AMENABLE FOR MACHINE LEARNING – ЕВРОПЕЙСКИ ПРОЕКТ „SCREEN4CARE“

Ралица Раичева

Part of Screen 4 Care WP 1.2

Aim

to identify key challenges in the process of mapping European rare disease databases, relevant to ML-based screening technologies in terms of organizational, FAIR and legal principles.

Wrap-up

- (1) ensuring better data quality, sustainability, funding, and governance of rare disease registries;
- (2) establishing and maintaining FAIR-compliant databases; and
- (3) adapting the legal framework for trustworthy data collection, access, uses, and interoperability

Challenges in mapping European databases, relevant for ML-based technologies in terms of organizational legal principles: scoping review



SCREEN 4 CARE Bulgarian Association for Promotion of Education and Science BAPES

AIM



First

landscape analysis of available European-wide data sources amenable for ML and their usability for Rare Diseases screening, in terms of FAIR, legal, and business considerations

Second

recommendations will be proposed to provide a better understanding of the health data ecosystem – accessibility, sharing, interoperability, legislation, etc. – to inform Screen4Care Project tasks of further steps.

SCREEN 4 CARE Bulgarian Association for Promotion of Education and Science BAPES

Materials and methods



Study design

Cross-sectional study using a semi-structured questionnaire (C-Hedges).
Contact person of a database: health-related registry, EMR, EHR, HIS, and repositories for genomics.
Experts with extensive experience in FAIR principles for database management, organization, level of access and metadata for blood knowledge about legal, ethical, and business practices in data collection and operation with a focus on consent and data ownership, sensitive information, data protection, legislation, data sharing and fees.

Settings

Geographical scope of our study aims to databases operating in EU and EEA countries.

Eligibility criteria

of EU and EEA health-related databases as registries, EMR, EHR, HIS, and repositories for genomics that include information about: clinical data, laboratory tests, neurological assessment, or other specialized investigations; medical history, including premature history of manifestations; imaging studies: X-ray, MRI; diagnosis-confirmed diagnosis (e.g. ICD, codes); operations/other interventions; medications/therapy; device types and collected parameters; health services; genetic data (including human phenotype ontology – HPO); and administrative and billing data.

On-line questionnaire

Self-completed questionnaire, based on information from the scoping review on challenges in mapping European RD databases.
81 questions distributed over six main panels: 1) introduction; 2) administrative; 3) screening; 4) FAIRness; 5) legal and business; and 6) end of the survey.
Distributed to 3032 potential respondents.

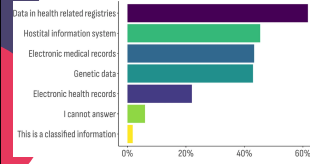
Statistical analysis

Descriptive statistics
Bayesian models
Monte-Carlo chains stimulation
Gelman-Rubin diagnostic
95% credible intervals

SCREEN 4 CARE Bulgarian Association for Promotion of Education and Science BAPES

Results (1)

>>> Databases' profile



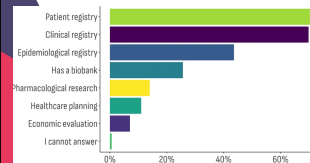
Distribution of the databases characteristic by type of data the organization is operating with (the overall percentage exceeds 100%, because this was a semi-closed enumerated question) (n=629)

330 unique replies, reflecting the same number of distinct databases
Over 80.0% (n=269) of the databases were still active, with approximately 60.0% (n=191) established after the year 2000 and 71.0% last collecting new data in 2022.
18 (16.7%) expressed a direct willingness to contribute to the project by sharing their databases. Among them, an equal split between pro-bono and paid services was observed.

SCREEN 4 CARE Bulgarian Association for Promotion of Education and Science BAPES

Results (2)

>>> Databases' profile



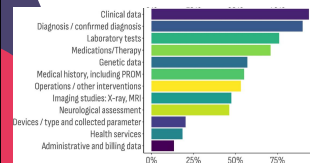
Distribution of the databases characteristic by type of the registry (the overall percentage exceeds 100%, because this was a semi-closed enumerated question) (n=416)

24.2% (n=80) national, 10.0% (n=33) regional, 8.8% (n=29) European, and 5.5% (n=18) international registries coordinated in Europe.
The frequency with which a database was updated varied extensively: 15.5% (n=51) of respondents perform the action once per month, 6.4% (n=21) once every six months, 5.8% (n=19) once a year, 22.4% (74) renew information using another interval approach, 2.7% (n=9) could not provide an answer, and 47.3% (n=156) did not respond.

SCREEN 4 CARE Bulgarian Association for Promotion of Education and Science BAPES

Results (3)

>>> Databases' profile



Distribution of the databases characteristic by type of data categories included (the overall percentage exceeds 100%, because this was a semi-closed enumerated question) (n=1013)

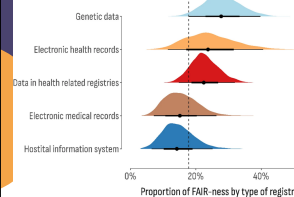
The median number of new cases introduced in the databases over the previous year of observation was 110 (31; 400) by 38.5% (n=127) of the respondents.
The median number of observations / cases in the databases (32.1%, n=106) was calculated to be 966 (300, 6888).
The median number of active cases / patients included in the databases (43.6%, n=144) was reported to be 1,400 (251; 5,893).
In 33.0% (n=112) of databases, information concerning the patient's death was collected.

SCREEN 4 CARE Bulgarian Association for Promotion of Education and Science BAPES

Results (4)

The FAIR section of the survey aimed at evaluating the degree of adherence of the responder's databases to the pre-defined FAIR principles.

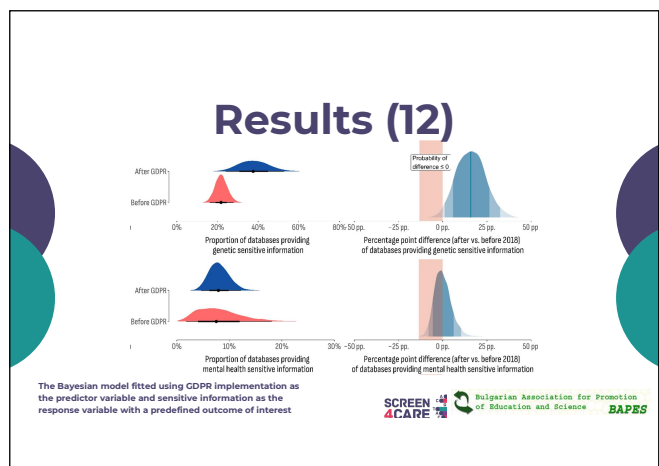
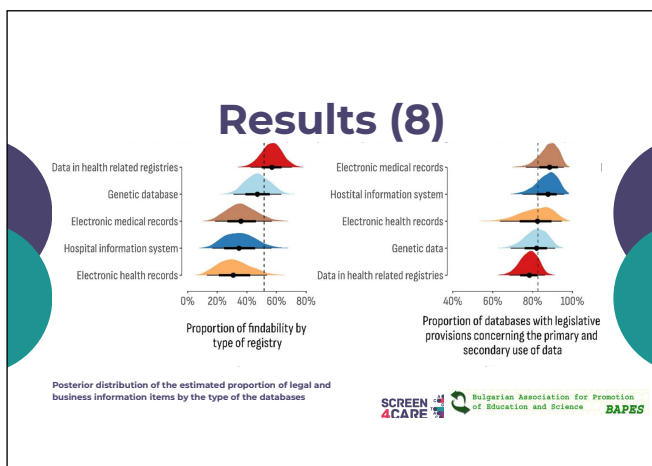
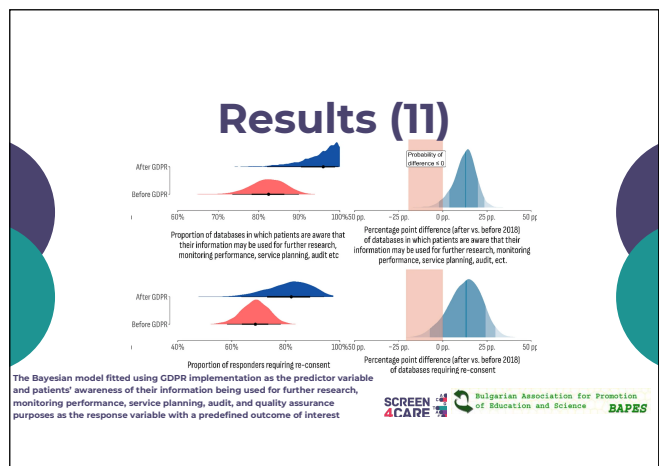
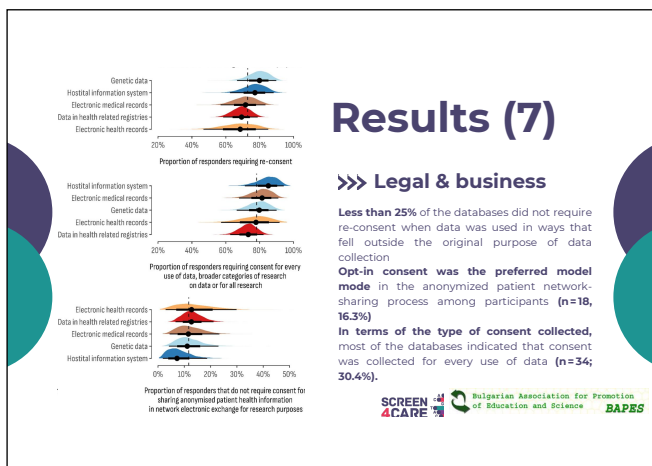
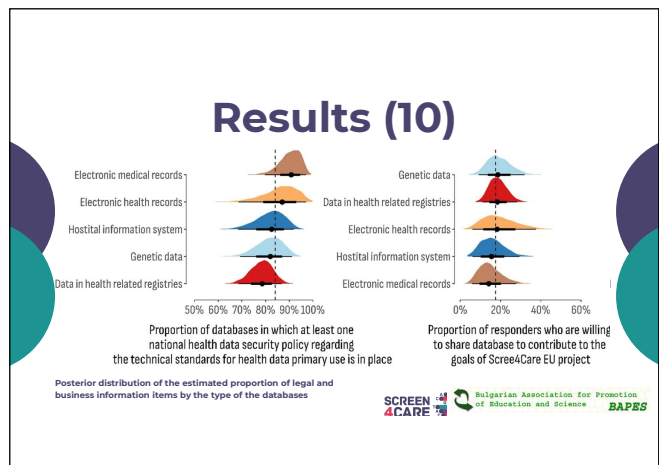
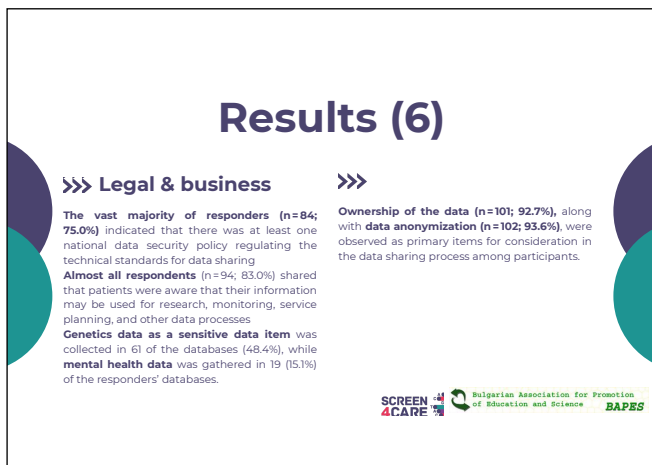
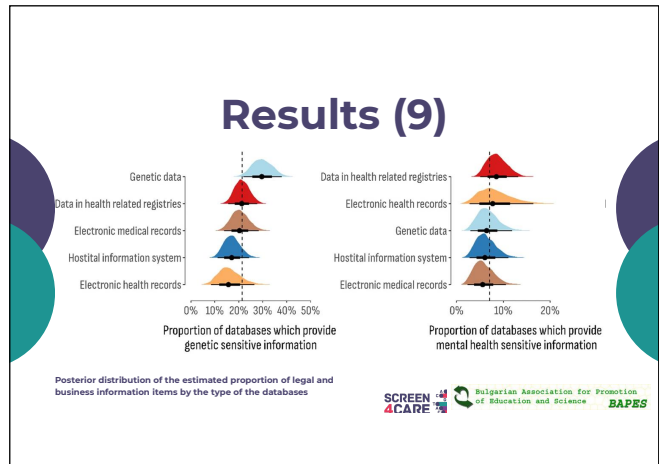
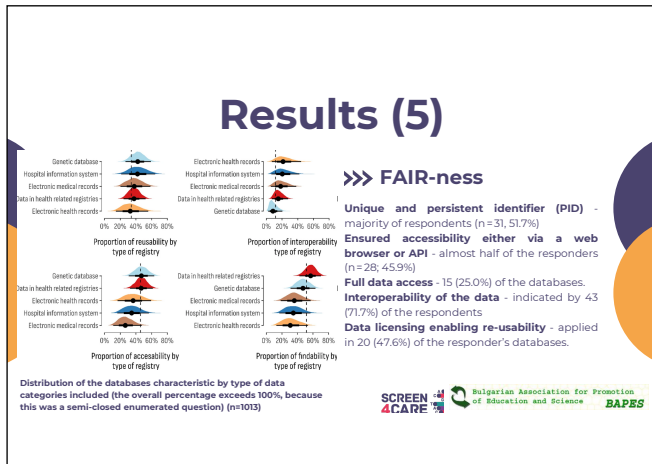
>>> FAIR-ness



Posterior distribution of the estimated proportion of overall adherence to FAIR principles by the type of the databases

Overall adherence to FAIR principles - a total of 25 (17.9%) reported full compliance with all 4 components, while more than half either could not provide an answer (n=56, 40%) or indicated that the FAIR principles were not being applied on the site (n=23, 16.4%).
Only 2 (1.43%) revealed partial database compliance, specifically in terms of findability and accessibility.

SCREEN 4 CARE Bulgarian Association for Promotion of Education and Science BAPES



FAIRness recommendations

Databases with standardized data sharing practices and data formats ensuring consistency and interoperability across different databases

When selecting databases for training datasets it is crucial to prioritize those that utilize persistent identifiers (PIDs)

To facilitate integration with ML and AI technologies databases should ensure data accessibility through web browsers or APIs.

Databases that offer multiple data releases with attached versions should be preferred, as data versioning enables improved data tracking and version control

Researchers should actively pursue research projects to discover databases that follow practices, for data sharing and adhere to common protocols, for data exchange.

Databases focused on specific RD domains, should be considered, as they may offer more comprehensive and standardized data suitable for ML and AI applications.

Collaborative research initiatives should be sought by researchers to identify databases with standardized data sharing practices.

An assessment of the database's documentation should be conducted to ensure transparency and comprehensive information about data quality, format, and metadata.

European-scope databases, with their emphasis on data sharing and standardized practices, should be considered, as they may provide robust and FAIR data.

European databases might benefit from standardized data sharing frameworks and infrastructure for smoother data exchange and collaboration across European countries.

Legal & Business recommendations

Good practices as transparent data use and informing patients on how their data might be used for future research, performance monitoring, service planning, audit, quality assurance purposes, etc.

Precise legal grounds should be established for the data processing and provide special consideration to the use of informed consent.

Re-consenting requirements should be considered when selecting particular databases.



A solid understanding of data protection law should be obtained to guarantee that IT security standards are strictly followed.

If the results of data processing may benefit the identification of RD patients, pseudonymization of the data should be applied.

Researchers should be aware that data is collected in a manner that permits its utilization across systems without compromising their integrity and that it's readily available where needed.


Improved collaboration with ERNs and Healthcare institutions on country and EU level could accelerate EU and local initiatives to bring increased data sharing and accessibility for sustainable innovation in RDs diagnosis and treatment.

In order to effectively improve medical care for RD patients, additional efforts for aggregating information and expertise for healthcare professionals via projects and networks should be performed.





Thank You For your Attention


ХV НАЦИОНАЛНА
КОНФЕРЕНЦИЯ ЗА РЕДКИ
БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ




13-16.09.2024



ПЛОВДИВ





ORPHANET НОМЕНКЛАТУРА И КЛАСИФИКАЦИЯ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ: ОСНОВНИ НАСОКИ

Костагин Димитров

ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ЗА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

- ❖ Колко пациенти са засегнати от дадено рядко заболяване във всяка страна от ЕС
- ❖ Какви придружаващи заболявания се наблюдават при пациентите
- ❖ До какви здравни грижи имат достъп болните с редки заболявания
- ❖ Къде се намират пациентите
- ❖ Обхват на дейности в регистриран експертен център / лаборатория

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Институт по редки болести
 - Кратко представяне
2. Номенклатура на Orphanet за редките болести
 - Въведение в номенклатурата на Orphanet
 - Въведение в кръстосаното реферирание на ORPHA кодовете
3. Orphanet класификация на редките болести
 - Въведение в Orphanet класификацията
 - Как е организирана и как да се ориентираме в нея?
4. Как се обновява номенклатурата и как да използваме базата данни на Orphanet?
 - Създаване, модифициране и дезактивиране на ORPHA кодове

ВЪВЕДЕНИЕ В НОМЕНКЛАТУРАТА НА ORPHANET

ИНСТИТУТ ПО РЕДКИ БОЛЕСТИ

КАКВО Е РЯДКО ЗАБОЛЯВАНЕ ЗА ЕВРОПА И СПОРЕД ДЕФИНИЦИЯТА НА ORPHANET?

European Regulation on orphan medicinal products:

A disease that affects less than five in 10,000 persons in the European population

Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products.

orphanet

Described in at least 2 published cases

The Orphanet nomenclature is clinically-oriented

20 години

19 конференции

13+ EU проекти

С фокус върху редки болести и изграждане на партньорство с медицински специалисти, здравни власти, представители на пациентски организации и индустрия

Международни / Национални конференции

Доказана експертиза и значителен професионален опит при участие в международни инициативи като: EUROPLAN, EPIRARE, BURQOL-RD, RARE-BESTPRACTICES, STORE, SCREEN4CARE: 2021-2025, BUR-EB: 2022-2027, OD4RD: 2023-2026, и др.

Представител на Orphanet за България

НОМЕНКЛАТУРА НА ORPHANET ЗА РЕДКИ БОЛЕСТИ

Orphanet определение

❖ Многоезична, **стандартизирана, контролирана медицинска терминология, специфична за редките болести**, която включва всички клинични единици, регистрирани в базата данни Orphanet.

ORPHANET: ОСНОВЕН ИЗТОЧНИК НА ИНФОРМАЦИЯ ЗА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

Available on the international, multilingual website intended to a multi-stakeholders audience: www.orpha.net

Access our Services

- +1,500 patients organisations*
- +11,200 clinical trials**
- +100,000 research projects**
- +400 registries**
- +140 textbooks**
- +1,000 medical laboratories**
- +4,100 diagnostic tests**

orphanet
www.orpha.net

ORPHA-КОДОВЕ: ПРИМЕРИ ЗА СЪОТВЕТСТВИЕ С НАЛИЧНИТЕ КЛАСИФИКАЦИИ И АКТУАЛНО РЕГИСТРИРАНЕ

Disease definition

ORPHA:26886

Classification (code, Disorder)

Symptoms: 433-10 (E11.0) UMLS: C071204

ICD-10: E11.0 MeSH: D003188

Prevalence: 1.0-1.00 (00) OMIM: 232200 GARD: 0021

Age of onset: Childhood MedDRA: 10010810

orphanet
www.orpha.net

КАКВО СА ОРПА-КОДОВЕТЕ И ЗАЩО ДА СЕ ИЗПОЛЗВАТ?

ИДЕНТИФИКАЦИОНЕН НОМЕР ЗА РЯДКО ЗАБОЛЯВАНЕ, КОЙТО Е УНИКАЛЕН И ПОСТОЯНЕН

ОРПА-КОДОВЕТЕ ОПИСВАТ ДИАГНОЗИ, НЕ ПАЦИЕНТИ

- ❖ За да се гарантира, че всички редки заболявания са видими в здравно-информационните системи
- ❖ За да се осигури оперативна съвместимост между отделните здравни заведения, райони и държави
- ❖ Да се получат отговори на редица научни здравни въпроси и да се вземат решения за здравеопазването, основани на доказателства

orphanet
www.orpha.net

МКБ-КОД ЗА СЪЩОТО ЗАБОЛЯВАНЕ: ПРИМЕРИ ЗА СЪОТВЕТСТВИЕ

74 Result(s)

30 Result(s)

ORPHA:40261 (Disorder) Subcutaneous thrombosis (disorder) [rare disease]

ORPHA:12479 (Disorder) Subcutaneous thrombosis (disorder) [rare disease]

ORPHA:30884 (Disorder) Subcutaneous thrombosis (disorder) [rare disease]

ORPHA:28221 (Disorder) Subcutaneous thrombosis (disorder) [rare disease]

ORPHA:42 (Disorder) Subcutaneous thrombosis (disorder) [rare disease]

ORPHA:28844 (Disorder) Subcutaneous thrombosis (disorder) [rare disease]

orphanet
www.orpha.net

НОМЕНКЛАТУРАТА НА ORPHANET ЗА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

Над 6,300 Редки Заболявания (към м. Юли 2023)

ORPHA код	Предпочитан термин	Синоними	Ниво на класификация
ORPHA:2134	Atypical hemolytic uremic syndrome	Atypical HUS aHUS	Disorder
Дефиниция	a rare thrombotic microangiopathy disorder characterised by mechanical hemolytic anemia, thrombocytopenia, and renal dysfunction.		

orphanet
www.orpha.net

ЗАЩО ОРПА КОДОВЕ?

Други класификации и терминологии

Проблеми:

- Затруднена идентификация на редките заболявания

Последствия:

- Трудности при проследяване на пациентите
- Затруднен анализ на здравните грижи
- Затруднен епидемиологичен анализ на редките болести

orphanet
www.orpha.net

ОРПА-КОДОВЕ: ПРИВЕЖДАНЕ В СЪОТВЕТСТВИЕ С НАЛИЧНИТЕ КЛАСИФИКАЦИИ И АКТУАЛНО РЕГИСТРИРАНЕ

% регистрирани активни заболявания [септември 2023]

Класификация	Процент
ICD-10	98%
ICD-11	62%
OMIM	86%
UMLS	97%
GARD	51%
MeSH	42%
MedDRA	20%
Точно представяне на Редките Болести в МКБ-10	7.5%

orphanet
www.orpha.net

ORPHANET КЛАСИФИКАЦИЯ НА РЕДКИТЕ БОЛЕСТИ

orphanet
www.orpha.net

Предназначения на ORPHANET класификацията


- Организирана информация за редките болести в структуриран формат**
 - Използва обхват и степен на задълбоченост, необходими за клиничните
 - Организирана по **медицински специалности**, отразяващи текущата клинична практика
 - В съответствие с диагностичната и терапевтична значимост
- Подпомага статистически и епидемиологични анализи**
 - Насочва клиничистите, които не са специалисти, към подходяща информация и ресурси
 - допринася за намаляване на загъсненето при диагностициране
 - помага за улесняване на пътя на пациента
- Организира свързаните данни и експертни ресурси**
 - Много възможни измерения и нива на детайлност на данните



INSTITUTE FOR RARE DISEASES
www.rareidis.org **orphanelt**
www.orpha.net

ПОЛЗИ ОТ ORPHANET НОМЕНКЛАТУРАТА

- Подобрява видимостта на редките болести**
 - Единствената медицинска терминология, **специфична за РБ**
 - Едино обозначаване (ORPHAcodes)** за редките болести в здравните системи
 - По-добро **идентифициране и проследяване** на засегнатите болни
- Прецизна информация за редките болести**
 - Клинично ориентирана**
 - Многоезична, основана на доказателства, **валидирана от експерти**
- Важен ключ към интероперабилност**
 - В съответствие** с международни терминологии (МКБ-10, I11 ...)
 - Интегриране** на различни данни в стандартизиран формат
 - възможност за генериране на знания чрез интерпретируеми данни, които да се използват многократно



INSTITUTE FOR RARE DISEASES
www.rareidis.org **orphanelt**
www.orpha.net

Класификация на редките болести в ORPHANET



35 основни групи = Heads of Classification
1 head = 1 medical specialty



INSTITUTE FOR RARE DISEASES
www.rareidis.org **orphanelt**
www.orpha.net

ORPHANET DATA FOR RARE DISEASES (OD4RD) - ЦЕЛИ

- Разработване на **стандартизирани, оперативно съвместими данни** за диагностициране на редки болести чрез поддържане на номенклатурата на Orphanet и обучение за нейното прилагане в лечебни заведения.
- Хармонизиране** на събирането на данни в различни среди (здравни досиета, регистри) и държави чрез разпространение на най-добрите практики за кодиране.
- Подпомагане вземането на решения основани на доказателства чрез **предоставяне на изчерпателни данни** относно редките болести.



INSTITUTE FOR RARE DISEASES
www.rareidis.org **orphanelt**
www.orpha.net

ОБНОВЯВАНЕ НА НОМЕНКЛАТУРАТА




INSTITUTE FOR RARE DISEASES
www.rareidis.org **orphanelt**
www.orpha.net

OD4RD - ORPHANET DATA FOR RARE DISEASES / 2


- Европейска инициатива, в която националните центрове в страните участнички подпомагат с обучение и насоки експертните центрове при използване на ORPHA-кодовете.

<https://od4rd.eu/>



OD4RD2 2023
ORPHANET NOMENCLATURE NATIONAL HUBS


PARTNERS: France, Austria, Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Germany, Estonia, Spain, Finland, Italy, Ireland, Latvia, Lithuania, Poland, Portugal, Romania, Sweden, Slovenia, Norway, the Netherlands, Switzerland



INSTITUTE FOR RARE DISEASES
www.rareidis.org **orphanelt**
www.orpha.net

Как се обновява номенклатурата?

Създаване	Модифициране	Деактивиране
<ul style="list-style-type: none"> Хомогенен фенотип Честота <1/2000 Поне 2 публикувани случая 	<ul style="list-style-type: none"> Номенклатурни термини Ниво на класификация или типология 	<ul style="list-style-type: none"> Obsolescence (дублиране, неясно дефиниране, само един публикуван случай) Deprecation (единицата, считана в миналото за отделна, сега се разглежда като част от друга диагноза) Non rare <p><small>Деактивираните ORPHA кодове не се използват повторно за обозначаване на други състояния</small></p>



INSTITUTE FOR RARE DISEASES
www.rareidis.org **orphanelt**
www.orpha.net

СПИСАНИЕ "РЕДКИ БОЛЕСТИ И ЛЕКАРСТВА СИРАЦИ"

(ISSN 1314-3581)
РЕЦЕНЗИРАНО ЕЛЕКТРОННО ИЗДАНИЕ С ОТВОРЕН ДОСТЪП БЕЗ ТАКСИ ЗА ПУБЛИКУВАНЕ

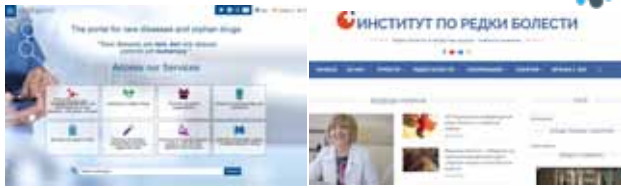


- Приема за публикуване оригинални научни статии, обзори, описания на клинични случаи, писма до Редактора, информация за проведени и предстоящи научни прояви и други материали от сферите на медицината, денталната медицина, фармацевтията и общественото здраве, със специален акцент върху редките заболявания и лекарствата сираци
- Индексира се в автоматизираната библиографска база данни "Българска медицинска литература" и Google Наука
- Включено в Националния референтен списък на съвременни български научни издания на НАЦИД, с идентификатор за дигитални обекта (DOI) в системата на CrossRef
- Език - български, с резюме на английски език; CC BY-NC 4.0 лиценз; авторските права принадлежат на авторите на публикуваните статии



INSTITUTE FOR RARE DISEASES
www.rareidis.org **orphanelt**
www.orpha.net

УЕБСАЙТ на ORPHANET и на ИРБ

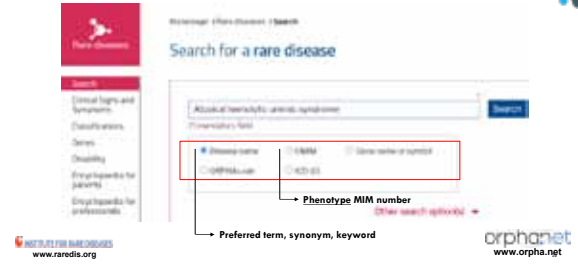


Информация за редките болести
→ за здравните специалисти, за обществото и пациентите

INSTITUTE FOR RARE DISEASES
www.raredis.org

orphanet
www.orpha.net

Как да търсим за определено (рядко) заболяване?



БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО!

Основно обучение

orphanet
www.orpha.net