



Медицински университет – Варна
„Проф. д-р Параскев Стоянов“
Факултет „Медицина“
Катедра “Очни болести и зрителни науки”

Д-р Мария Руменова Бояджиева

**Микроструктурен анализ на живо
на редки очни заболявания със съвременни
ТЕХНОЛОГИИ**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен
„Доктор“, научна специалност „Офталмология“, шифър 03.01.36

Научен ръководител:
Чл. кор. Проф. д-р. Христина Николова Групчева, д.м.н,
FEBO, FICO(Hon), FBCLA, FIACLE

Варна, 2023 г.



Медицински университет – Варна
„Проф. д-р Параскев Стоянов“
Факултет „Медицина“
Катедра “Очни болести и зрителни науки”

Д-р Мария Руменова Бояджиева

**Микроструктурен анализ на живо
на редки очни заболявания със съвременни
ТЕХНОЛОГИИ**

АВТОРЕФЕРАТ
НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР”

Научна специалност: „Офталмология“

Научен ръководител:
Чл. кор. Проф. д-р. Христина Николова Групчева, д.м.н,
FEBO, FICO(Hon), FBCLA, FIACLE

Варна, 2023 г.

Дисертационния труд съдържа 157 стандартни страници и е онагледен с 14 таблици и 46 фигури. Литературната справка включва 142 литературни източника, от които 17 са на кирилица и 125 на латиница.

Дисертационния труд е обсъден и насочен за защита на катедрен съвет на Катедрата по очни болести и зрителни науки при МУ “Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна на 08.01.2021г.

Изследванията по дисертационния труд са проведени в „Специализирана болница по очни болести за активно лечение - Варна“ ЕООД.

НАУЧНО ЖУРИ

Председател:

Чл. кор. Проф. д-р Христина Николова Групчева, д.м.н. FEBO, FICO(Hon), FBCLA, FIACLE

Членове:

Доц. д-р Весела Иванчева Любенова, д.м.

Доц. д-р Виолета Силви Чернодринска, д.м.

Доц. д-р Десислава Николаева Колева-Георгиева, д.м.

Чл. кор. Проф. д-р Христина Николова Групчева, д.м.н.

Проф. д-р Албена Георгиева Керековска, д.м.

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на 26.06.2023г. на открито заседание на научното жури. Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Медицински Университет – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	5 стр.
УВОД	6 стр.
Цел и задачи	
2.1. Цел.....	9 стр.
2.2. Задачи.....	9 стр.
Методология на дисертационния труд	
3.1. Обект и обхват на изследването.....	10 стр.
3.2. Период на изследването.....	10 стр.
3.3. Методика на проучването.....	10 стр.
Резултати	41 стр.
Дискусия	78 стр.
Обобщение	85 стр.
Изводи	86 стр.
Приноси	88 стр.
Резюме на дисертационния труд	89 стр.
Abstract.....	92 стр.
Публикации и научни съобщение.....	95 стр.

Списък на използваните съкращения

На кирилица:

РБ	Редки заболявания
ЕС	Европейския съюз
ДНК	Дезоксирибонуклеинова киселина
мДНК	Митохондриална дезоксирибонуклеинова киселина
НЦОЗА	Национален център по общественото здраве и анализи
ЕРМ	Европейски референтни мрежи
ЕК	Европейска комисия
ППВ	Полипептидни вериги
МДСВ	Макулната дегенерация свързана с възрастта
НЗОК	Национална здравно осигурителна каса
СЗО	Световна здравна организация
МКБ	Международна класификация на болестите
РОЗ	Редките очни заболявания
НЦОЗА	Националният център по общественото здраве и анализи

На латиница:

ERN	Европейски референтни мрежи
LSCM	Лазер сканиращ конфокален микроскоп
SFD	Дистрофията на Сорсби
TIMP-3	Тъкания инхибитор на металопротеиназа-3
RPE	Пигментен епител на ретината
CNVM	Хориоидална неоваскуларна мембрана
FAF	Флуоресцеинова автофлуоресценция
NGS	Секвениране от ново поколение
LHON	Наследствената оптична невропатия на Leber
ERN-EYE	Европейска референтна мрежа за очни болести
rAAV	Рекомбинантен адено-асоцииран вирус
OCT	Оптична кохерентна томография
OCT-A	Оптична кохерентна томография с ангиография
AS-OCT	Оптична кохерентна томография на преден сегмент
IRDiRC	Международен научен консорциум за редки заболявания
EMA	Европейска агенция по лекарствата

Въведение

„Непознатото е плашещо откакто светът е създаден“

В последния ден на февруари, светът отбелязва “Денят на хората с редки заболявания”. Европейската пациентска платформа EURORDIS- European Rare Diseases Organisation, стартира тази инициатива през 2008г. с цел да запознае обществеността в Европейския съюз с проблема „редки болести“. Кампанията постепенно се превръща в световен феномен и глобално движение, чиято кауза е да се постигне равен достъп до диагностика, лечение, здравни и социални грижи за хората, засегнати от рядки заболявания.

До момента са известни над 7000 редки заболявания, от които над 900 са редки очни заболявания. Повечето заболявания в тази хетерогенна група са хронични, инвалидизиращи и дори - животозастрашаващи. По-голяма част от тях имат генетичен произход и започват в детството.

Всяка рядка болест засяга малък брой хора разпръснати по света, но общият им численост (близо 300 милиона) е приблизително колкото третата по големина страна в света.

Редките болести са бремене за общественото здраве поради тежестта на техните прояви и общия брой хора, които засягат. Много от пациентите са изправени пред съществени трудности по отношение на достъпа до подходящи грижи, забавена диагноза и ограничени или несъществуващи възможности за лечение.

В Европа редките очни болести са водещата причина за загуба на зрение сред децата и младите хора. За съжаление тези заболявания засягат не само зрението, но също така благосъстоянието на човека, възможностите му за образование и реализация.

Офталмологията е в челните редици на медицинските иновации. В миналото технологията за изображение на очните структури е била ограничена до ултразвук с ниска резолюция, микроскопия и обикновена фотография. Тези диагностични техники силно зависят от уменията и опита на изследващия и следователно показват голяма вариабилност между наблюдателите в чувствителността и специфичността си. Използването на съвременни апарати не само позволява по-ранното откриване на очните заболявания, но и съвременните диагностични инструменти генерират и голямо количество данни, така необходими в борбата с редките болести.

Днес пациентски организации, клиницисти и учени работят рамо до рамо в борбата с неизвестните и до голяма степен nelечими редки заболявания. Изследванията върху тези заболявания разкриват възможности за прогрес в медицината. Напредъкът в технологиите и генното инженерство дава надежда за подобряване на диагностиката, лечението, грижите и качеството на живот на пациентите с редки заболявания.

Генната терапия и терапията със стволови клетки са припокриващи се области на биомедицинските изследвания със сходни терапевтични цели. Първите успешни изследвания на генни терапии са извършени при пациенти с редки заболявания - синдром на тежък комбиниран имунодефицит, дефицит на фактор IX и редки генетични заболявания

на ретината. Тези пионерни инициативи осветяват пътя за включване на нови техники в медицинските изследвания и така създават нови терапевтични възможности за много други заболявания. Пациенти с редки първични имунодефицитни заболявания са първите, които са били лекувани чрез трансплантация на аlogenни кръвни стволови клетки.

Терапиите, базирани на стволови клетки, се очертава да бъде ефективен, алтернативен и иновативен метод за регенериране на увредена тъкан и дефинитивен вариант за лечение на преди това нелечими инвалидизиращи очни заболявания. Възможността за използване на стволови клетки от други области (като например - мастна тъкан, зъбна пулпа, стволови клетки от костен мозък и др.) за лечение на очни заболявания, прави тази тема завладяваща. Напредъкът в биомедицинското инженерство- създаването на материи(тъкани) и триизмерни структури, позволяващи клетъчна терапия на очни заболявания и окуражаващите резултати получени от клинични изпитвания, проведени върху животни, са основа на създаването на протоколи за изследване и при хората. Проучвания, оценяващи използването на стволови клетки за офталмологични заболявания, съобщават за три настоящи подхода: доставка на лекарства, имуномодулация и регенерация на тъкани. Благодарение на уникалната способност на стволовите клетки да останат жизнеспособни през целия живот на организма става възможно тяхното присаждане на желаното място без необходимост от повторни интервенции. Проучвания върху животински модели за лечение на очни заболявания със стволови клетки секретирани невротрофичните фактори дават обнадеждаващи резултати за лечение на дегенеративни заболявания на ретината.

Различни подгрупи от стволови клетки показват различни имуномодулиращи активности. Най-забележимо е потискането на имунологични реакции и възпалението от мезенхимните стромални клетки, получени от костен мозък. *In vitro* проучвания показват, че мезенхимните стромални клетки, култивирани от лимба на роговицата потискат Т-клетъчна пролиферация чрез секретията на трансформиращия растежен фактор- $\beta 1$. Приложението на мезенхимните стромални клетки при изгаряния с основи води до намаляване на левкоцитната инфилтрация и локалните нива на провъзпалителните цитокини като интерлевкин- 1α , интерлевкин- 6 и азотен оксид.(1)

Понастоящем, трансплантацията на лимбални епителни стволови клетки е единственото ефективно средство при дефицит на лимбални стволови клетки. Дефицитът на лимбални стволови клетки е в основата на много заболявания на предната очна повърхност в това число и на Аниридия. Независимо от клиничната форма, както и от типа на унаследяване, вродената аниридия е състояние, което се проявява като съвкупност от офталмологични находки с различна тежест, включително кератопатия, фовеална хипоплазия, нистагъм, катаракта, глаукома и хипоплазия на ириса. Диагностиката се основава на клиничната находка и се потвърждава с доказване на мутация в ген PAX6. Основен клиничен диагностичен критерий е вродената частична или пълна хипоплазия на ирис. Асоциираната с аниридия кератопатия, характеризираща се с прогресиращ корнеален панус и непрозрачност е пряк резултат от загубата на функция на лимбалните епителни стволови клетки. Тя е и най-честата причина за прогресивна загуба на зрението при пациентите с аниридия. Трансплантация на лимбални стволови клетки, включително трансплантация на

кератолимбален алографт и трансплантация на конюнктивално-лимбален алографт, са доказали, че са ефективни лечения за тези пациенти.(2)

Използването на стволови клетки за реконструкция и регенеративни цели, изглеждат осъществими и постижими в експериментални модели. Въпреки, че запазват и/или подобряват визуалното възприятие в експериментални модели не е далече времето, в което новосъздадени ганглийни клетки ще трансдуцират аксонални сигнали към мозъка.

Редките очни заболявания са предизвикателство, което тепърва ще търси своето решение. Значимостта на проблема- редки очни болести, се определя от характера на тези заболявания - хронични, прогресиращи и инвалидизиращи. Много от тези заболявания са резултат не само на генни и хромозомни мутации, но и на влияние на редица фактори от околната среда. Изучаването им ще открие нови хоризонти, както в диагностиката така и в тяхното лечение.

Цел и задачи

2.1. Цел:

Целта на настоящото проучване е проследяване на пътя на пациентите с редки очни заболявания, оценка на регистрационния режим, включване на очни заболявания в националния регистър за редки болести и създаване на модел за клиничен регистър в полза на ежедневната офталмологична практика.

2.2. Задачи:

1. Преглед на Европейските правила и регистрационни режими за редки заболявания и редки очни болести. Преглед на Националния регистър за редки заболявания.
2. Оценка на познанията за редките болести сред офталмолозите.
3. Създаване на модел за регистрация на рядко очно заболяване – Аниридия.
4. Клинична оценка на редки очни заболявания по класификацията на Orphanet.
5. Създаване на модел за общодостъпен национален регистър за редки очни заболявания в България.
6. Разработване на план за създаване на експертен център за редки очни заболявания в България.

Методология на дисертационния труд

3.1. Обект и обхват на изследването

Настоящото проучване е проведено в Катедрата по очни болести и зрителни науки на Медицински университет - Варна на територията на Специализирана болница по Очни болести за активно лечение - гр.Варна и Медицински университет „проф. д-р П. Стоянов“ гр.Варна, за период от 5 години. В него се извърши задълбочено проучване на публикуваната литература и обществено достъпни данни за редките заболявания, в това число и редките очни заболявания, както и проследяване на пациенти с редки очни заболявания.

Критерии за включване в изследването:

- Пациенти с редки очни заболявания постъпили за преглед и/или хоспитализация в СБОБАЛ-гр.Варна;

Критерии за изключване:

- Деца без потвърдена генетична диагноза, непозволяващи проследяване по изготвения в хода на проучването алгоритъм;

3.2. Период на изследването:

- годишен период от 2017г. до 10.2022г.

3.3. Методика на проучването

3.3.1. Документален метод

- Проведе се систематизиран и аналитичен преглед на Европейските правила и регистрационни режими за редки заболявания и редки очни болести.
- Извърши се преглед на Националния регистър за редки заболявания.

3.3.2. Анкетен метод - разработване и прилагане на въпросник за тестване на познанията за редки очни заболявания сред специалисти и специализанти по очни болести:

Изготви се въпросник от 16 въпроса, оценяващ информираността на офталмолозите (специалисти и специализанти по очни болести) по отношение на редките очни заболявания. 15 от зададените въпросите са с подсказан отговор, а един - отворен.

Въпросника бе разпечатан на хартиен носител и подготвен на електронен носител, за участващите респонденти (специалисти по очни болести и специализанти) извън територията на гр. Варна и изпратен по e-mail. Бяха раздадени 110 въпросника на територията на гр. Варна и страната, като 76 от тях бяха правилно попълнени, обратно адресирани и подложени на анализ. По-голяма част от участващите в анкетирването с академична афилиация са служители на МУ-Варна в катедрата по Очни болести и зрителни науки.

Въпросник

Настоящият въпросник е насочен за получаване на експертна информация относно информираността на офталмолозите по отношение на редките очни заболявания.

1. Вашата възраст е:
 - а) 22 – 30 години
 - б) 31 - 40 години
 - в) 41- 50 години
 - г) 51- 60 години
 - д) над 61 години
2. Вашият професионален стаж като офталмолог:
 - а) Специализант
 - б) Специалист - (моля посочете годините стаж)
3. В каква практика работите?
 - а) Индивидуална
 - б) Групова - Болница
 - в) Университетска болница
4. Имате ли академична афилиация?
 - а) НЕ
 - б) ДА (асистент, главен асистент, доцент, професор)
5. Колко често срещате редки заболявания във вашата практика?
 - а) Ежедневно
 - б) Ежеседмично
 - в) Ежемесечно
 - г) 1-3 пъти годишно
 - д) Не срещам
6. Лекувате ли редки заболявания?
 - а) Да
 - б) Не, реферирам ги
7. Ако НЕ лекувате редки заболявания към кого ги реферирате?
 - а) Специалист по очни болести
 - б) Специалист по редки болести
 - в) Друго(посочете).....
8. Ако лекувате редки заболявания моля посочете кои!
 - а) Преден сегмент
 - б) Заден сегмент
 - в) Дистрофии на ретината
 - г) Всички видове
 - д) Друго - (моля посочете).....
9. Има ли в България референтен център за редки очни заболявания?
 - а) Да
 - б) Не
 - в) Не знам
10. Към кой референтен център се обръщате ако имате нужда от професионална консултация?
.....(моля посочете)
11. Смятате ли че българските офталмолози получават професионална подготовка за профилактика, диагностика и лечение на редки заболявания?
 - а) Да
 - б) Не
 - в) Не знам
12. Смятате ли, че българските лекари получават професионална подготовка за профилактика диагностика и лечение на редки заболявания?
 - а) Да
 - б) Не
 - в) Не знам
13. Имали ли сте шанс за специализирано следдипломно обучение за профилактика, диагностика и лечение на редки заболявания?
 - а) Да
 - б) Не
 - в) Не си спомням
14. По време на обучението си имали ли сте специфични занятия/лекции, посветени на профилактика, диагностика и лечение на редки заболявания?
 - а) Да
 - б) Не
 - в) Не си спомням
15. Смятате ли, че обучението по медицина НЕ включва достатъчно занятия по профилактика диагностика и лечение на редки заболявания?
 - а) Да
 - б) Не
 - в) Не зная
16. Има ли нужда от регистър на редките очни заболявания в България?
 - а) Да
 - б) Не
 - в) Не зная

Благодаря за отделеното време!

Фигура 3. Въпросник за експертна информация относно информираността на офталмолозите по отношение на редките очни заболявания

3.3.3 Моделиране:

3.3.3.1 Регистрация на рядко очно заболяване – Аниридия.

Регистрирането на рядко заболяване в България се извършва по Наредба №16 от 2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания. Подава се заявление - официален формуляр за предложение за включване на съответното заболяване в списъка на редките заболявания към Комисията за редки заболявания.

Алгоритъм за регистриране на рядко заболяване

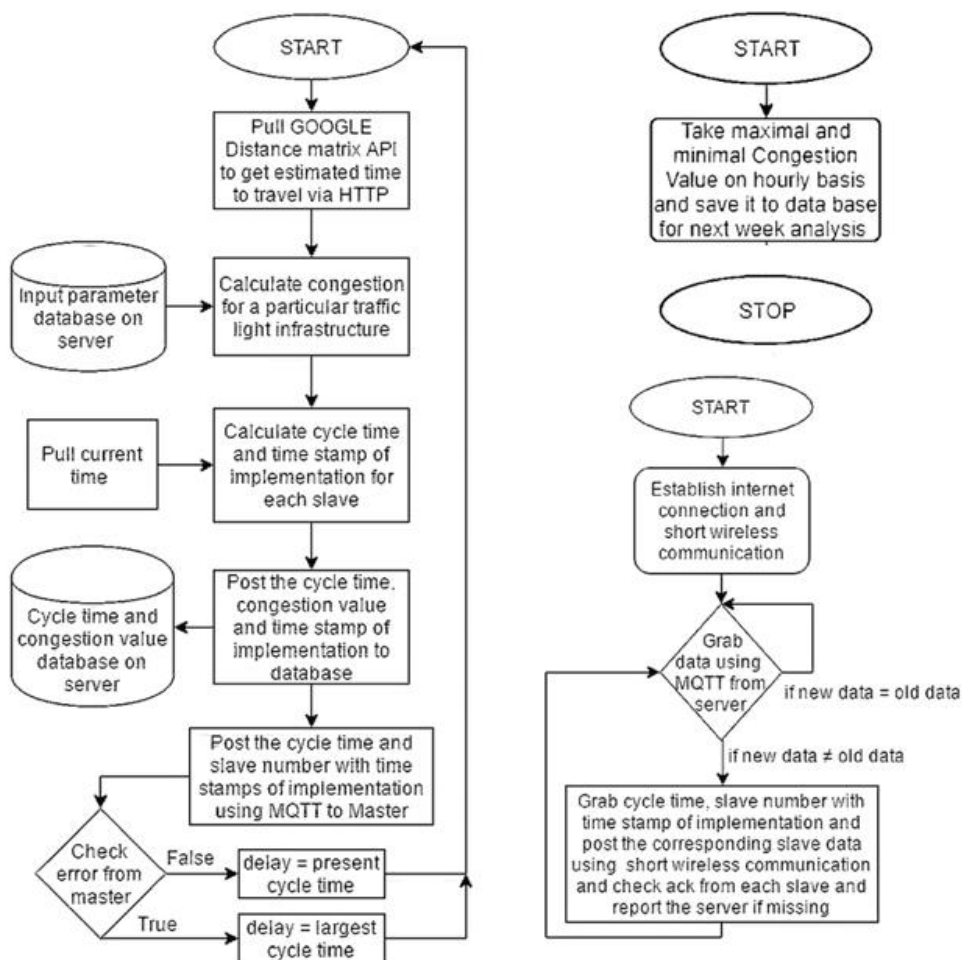
1. Наименование на заболяването, код на заболяването по МКБ 10/ МКБ 11, код по номенклатурата на Orphanet;
2. Епидемиологични данни за заболяването в Република България;
3. Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз;
4. Критерии за диагностициране на заболяването (клиничната находка и потвърждение от генетично изследване);
5. Алгоритми за диагностициране на заболяването - оповавайки се на „Стандарт по очни болести”, Наредба № 36/ 6 от август 2010 г.;
6. Методи за лечение на заболяването;
7. Методи за проследяване на заболяването;
8. Методи за рехабилитация;
9. Методи за профилактика;
10. Данни от клинично проследени пациенти;

На базата на описания алгоритъм се подготвиха документи за включване на заболяването Аниридия в Националния регистър за редките болести.

3.3.3.2 Създаване на модел за общодостъпен национален регистър за редки очни заболявания.

Архитектура и алгоритмичен механизъм на Регистър за пациенти в систематизирана Cloud Система:

- Изграждане на архитектура на локална система за управление на база данни (СУБД) в релационен модел с частични елементи на йерархична структура;
- Дефиниране на полетата в съответните таблици с техните ключове и оптимизиране на типове полета;
- Организиране на Remote система в Cloud;
- Изграждане на Socket механизъм за корекция In time към Cloud Server;
- Изграждане на CRUD (Create Read Update Delete) локална система;
- Конекция в реално време на евента при запис чрез сокет към Cloud Server;
- Запис на данни в Cloud Server, включващ и набор от общи елементи от данни за регистрацията на редки болести;
- Изграждане на Soft Delete механизъм при Delete операция със сетване на нулев флаг, за избягване на физическо изтриване;



Фигура 4. Схематично представяне на стъпките при програмирането на заложения проекто-модел на клиничен регистър за редки очни заболявания

3.3.3.3 Разработване на план за създаване на експертен център за редки очни заболявания в България:

- Сформиране на екип от медицински специалисти в сферата на редките очни заболявания и тяхното обучение;
- Обособяване на материално-техническа база в СБОБАЛ-Варна за изграждане на експертен център за редки заболявания на територията на лечебното заведение;
- Изграждане на мултидисциплинарни екипи - сътрудничество с психолог, Катедрата по медицинска генетика, други експертни центрове и референтни мрежи, доставчици на социални услуги и др.;

- Изготвяне на стандарти за работа с пациенти с редки очни заболявания и организиране на работния процес - разработване и прилагане на добри практики и алгоритми за диагностика, лечение, проследяване и рехабилитация;
- Създаване и поддържане на актуална информационна система за пациентите с редки очни заболявания;
- Дейности по популязиране дейността на експертния център;
- Подготовка и подаване на заявление към Комисията по редки заболявания и Министерство на здравеопазването за обозначение на експертен център по редки очни заболявания;

3.3.4. Клинично изследване - клинични методи за оценка на редки очни заболявания:

В проучването са използвани класически и специални методи за изследване и съвременни високотехнологични методики за микроструктурен анализ на преден и заден очен сегмент, включващи:

- Изследване на зрителна острота и цветоусещане;
 - Биомикроскопия на преден очен сегмент и фундобиомикроскопия (стереоофталмоскопия с +90 D леща);
 - Оптична кохерентна томография (ОСТ) чрез Zeiss Cirrus 5000 HD-ОСТ;
 - Лазер-сканираща конфокална микроскопия на живо с HRT Rostock Cornea module;
 - Изследване на зрителното поле с Humphrey® Field Analyzer 3 (HFA™3);
 - Фотодокументиране на с Zeiss Digital Fundus Camera - Visucam 524 ;
 - Електроретинография (ERG);
 - Попълване на въпросник, подготвен за целите на настоящото проучване (фиг.5).
- При синдромни редки заболявания е необходима мултидисциплинарна екипна работа за проследяване и лечение (например при синдром на Usher е необходимо проследяване от оториноларинголог и невролог, при синдромни дегенерации на ретината е необходимо откриването и проследяване на системно заболяване и др).

Анкетна карта

1. На колко сте години?
а/ до 18 годишна възраст;
б/ между 18-30 годишна възраст;
в/ между 30-45 годишна възраст;
г/ между 45-60 годишна възраст;
2. Вашият пол е:
а/ жена;
б/ мъж;
3. Имате ли рядко генетично заболяване?
а/ да
б/ не
4. Ако отговорът на въпрос 3 е „да“, какво рядко заболяване имате?
а/ рядко очно заболяване
б/ рядко заболяване с очно засягане
в/ друго
5. Какво е вашето рядко заболяване :
.....
6. Кога е поставена вашата диагнозата?
а/ до 8 годишна възраст;
б/ между 9-18 годишна възраст;
в/ между 18-30 годишна възраст;
г/ между 30-45 годишна възраст;
д/ след 60 годишна възраст;
7. Проведено ли е генетично изследване?
а/ да
б/ не
8. Ако отговорът на въпрос 7 е „да“, кой ви насочи и назначи провеждането на генетичното изследване?
а/ лекуващият офталмолог
б/ личният лекар
в/ друг лекар или медицинско лице
г/ не медицинско лице (моля посочете кой е назначил изследването)
.....
9. Какъв бе резултатът от проведеното генетично изследване?
а/ постави се точна диагноза
б/ постави се ориентировъчна диагноза
в/ изследването не бе информативно
г/ друго.....
10. Имате ли близки, роднини (деца, майка, баща, роднини от втора линия) засегнати от същото рядко заболяване като вашето?
а/ да.....
б/ не;
11. Колко време бе необходимо за поставяне на вашата диагноза?
а/ от няколко месеца до 1г;
б/ за период от 1 до 3 години;
в/ за период до 3 до 5 години;
г/ повече от 5 години;
д/ нямам поставена точна диагноза
12. Откъде получавате информация за вашето заболяване и възможности за лечение?
а/ от лекуващия очен лекар
б/ от личния лекар
в/ от пациентска организация
г/ от друго място (.....)
13. Имате ли други придружаващи заболявания (хипертонична болест, захарен диабет, бъбречно заболяване и др.)? Моля отбележете вашето заболяване.
а/ да -
б/ не

Благодарим Ви за отделеното време!

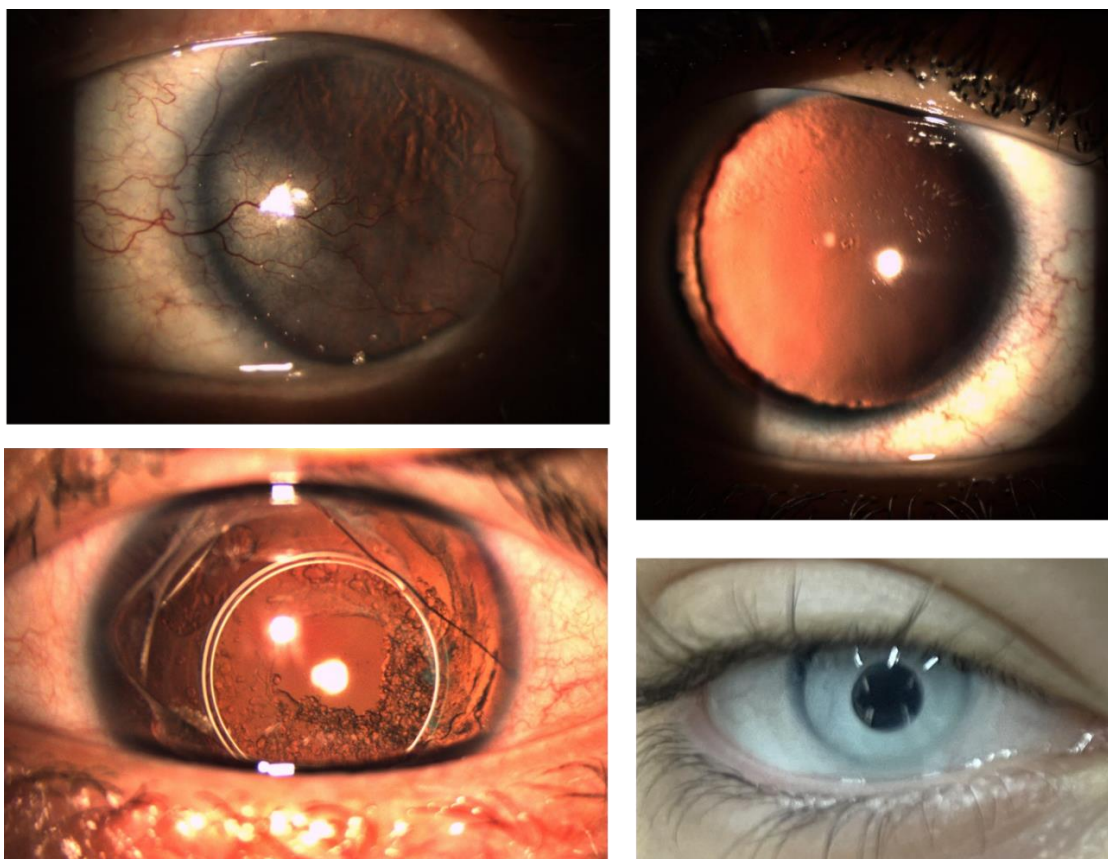
Определяне на зрителна острота

Субективно изследване на зрителната острота с оптимална оптична корекция с помощта на тест проектор.

Биомикроскопия

Биомикроскопията е основен, незаменим и неинвазивен метод в клиничната практика и грижата за очното здраве, позволяващ диагностика, лечение и проследяване. За целите на настоящото проучване се използва биомикроскоп Zeiss SL 220, снабден с LED технология от ново поколение за директно, стабилно осветяване и модул за визуализация и заснемане на изображения, чрез компактна камера и SL софтуерът за изображения с висока разделителна способност.

Извърши се оглед, базиран на анатомичния принцип от повърхностните към дълбоките структури на преден и заден очен сегмент с фотодокументация на установените признаци и отклонения от нормата, потенциално свързани със загуба на зрение (аномалии на предния сегмент, оценка на степента на помътнение на лещата, заболявания на ретината и зрителния нерв, атрофия на макулата и др.).



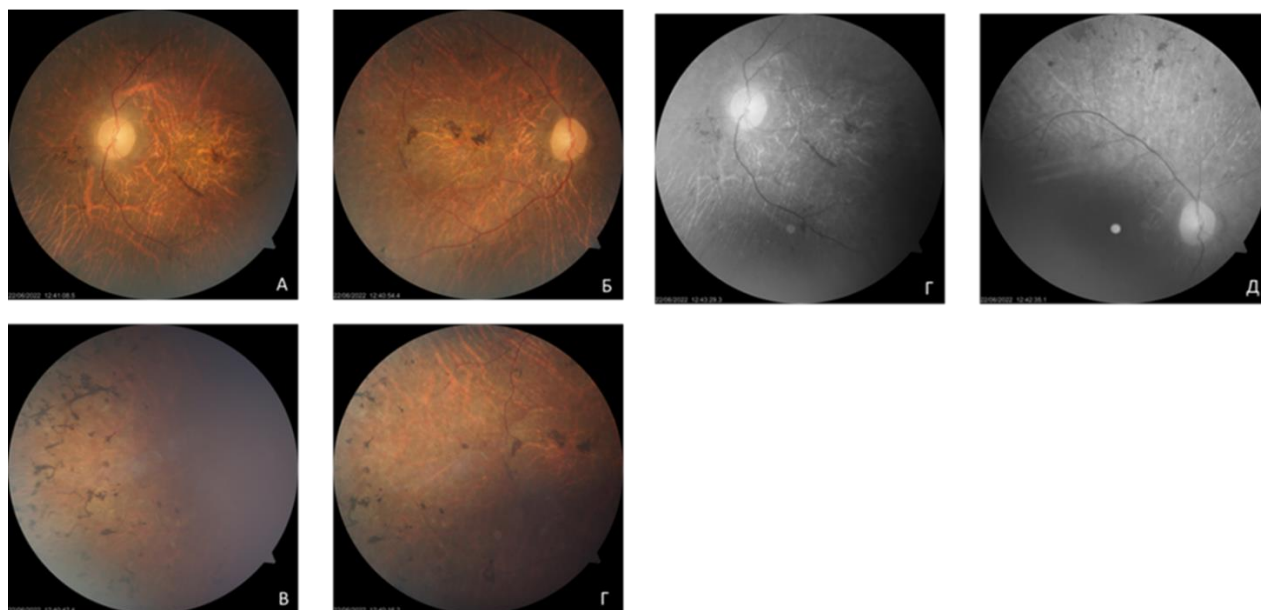
Фигура 6. Фото-изображения на преден очен сегмент на пациенти с аниридия с биомикроскоп Zeiss SL220 с модул за визуализация SL

Стандартна цветна или широкоъгълна фотография на очното дъно :

За документиране и визуализиране на заболяванията на заден очен сегмент в настоящето проучване се използва фундус камера Zeiss Digital Fundus Camera - Visucam 524 с 24-мегапикселов сензор, създаваща детайлни изображения с висока разделителна способност. VISUCAM 524 е цялостна система с множество режими на заснемане на изображения (автофлуоресценция, без червено, червено, синьо) и функция за флуоресцеинова ангиография и индоцианин-зелена ангиография.

Таблица 5. Спецификации на Zeiss Digital Fundus Camera - Visucam 524.

Големина на полето	45° и 30°
Сензор за заснемане	CCD 24-мегапиксела
Режими на заснемане:	Цветни, red-free, сини, червени и автофлуоресцентни изображения на фундуса, изображения на предния сегмент флуоресцеинова ангиография или ICG ангиография
Филтри	автофлуоресцентни изображения, UV/IR бариерни филтри, филтри за сини и зелени снимки;
Работно разстояние	40 mm (око на пациента – предна леща)
Последователност на заснемане	от 1,5 секунди (зависи от енергията на светкавицата)
Диаметър на зеницата	≥ 4,0 mm ≥ 3,3 mm (30° режим на малка зеница)
Монитор	23" TFT (1920 x 1080)



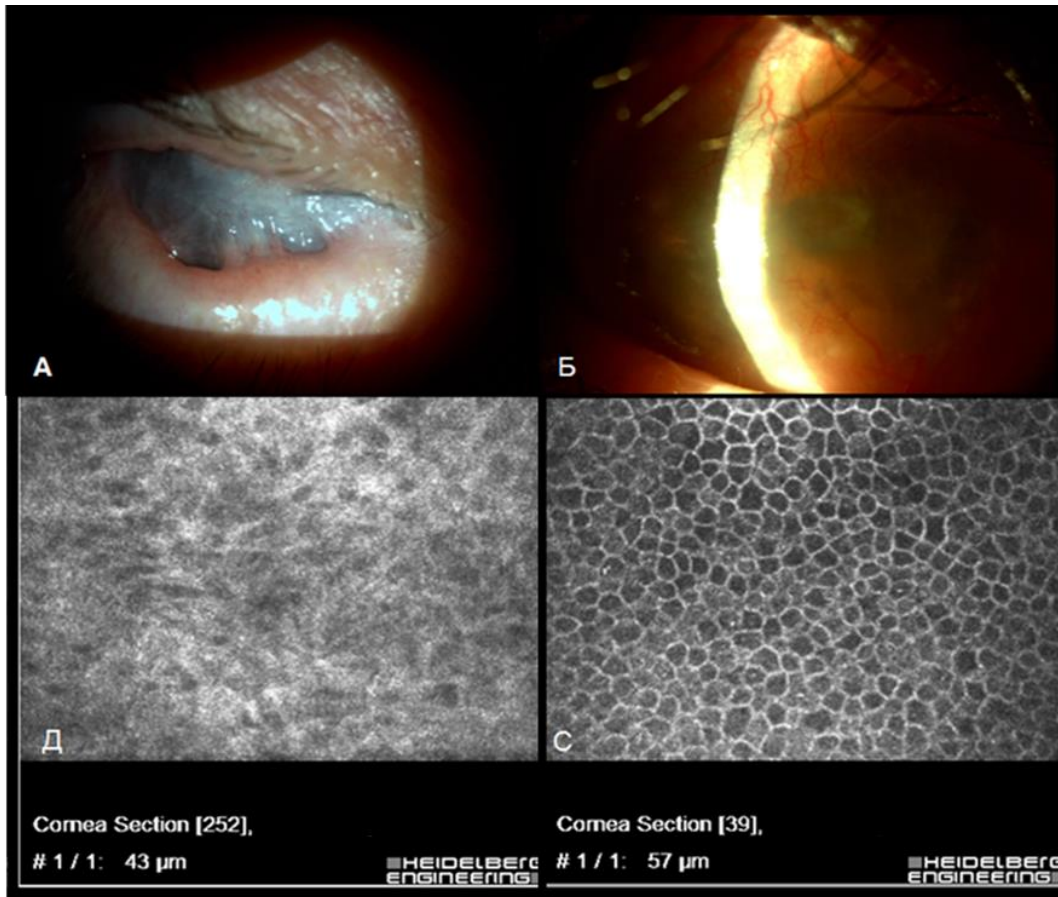
Фигура 7. Фотография на очно дъно с Zeiss Digital Fundus camera - Visucam 524 (А,Б,В,Г и Д) на пациент на 50г. с наследствена ретинална дистрофия.



Фигура 8. Фото-снимки на очното дъно с Zeiss Digital Fundus Camera - Visucam 524 на жена на 30 години с оплаквания от постепенно намаление на зрението на двете очи.

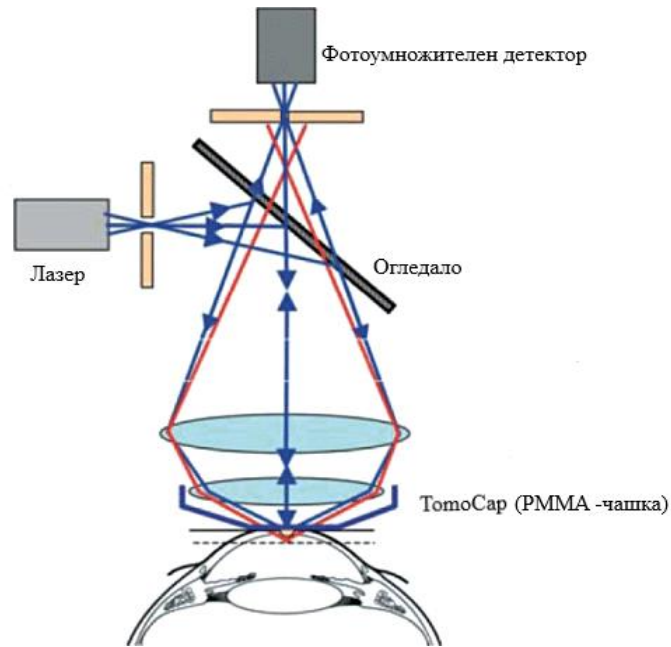
In vivo конфокална микроскопия

В настоящото проучване е използван лазер сканиращ конфокален микроскоп (LSCM) Heidelberg Retina Tomograph с Rostock Cornea Module на Heidelberg Engineering GmbH, Германия за неинвазивно изследване в реално време на роговица и предна очна повърхност.



Фигура 9. Жена на 64 години с тежка форма на очен пемфигоид, постъпваща по повод на намалено зрение на дясно око; А) Дясно око – VOD=PPLC, фотобиомикроскопия на преден очен сегмент преди започване на лечение; Б) Фотобиомикроскопия на преден очен сегмент- 4 месеца след започване на лечението; С) In vivo конфокална микроскопия на роговица, показваща нормални базални епителни клетки; Д) In vivo конфокална микроскопия, показваща метаплазия на роговичния епител

Апаратът работи с инфрачервен лазер клас 1- 670nm диоден лазер, безопасен за изследвания и изследваният и корнеален анализиращ софтуер, чрез които да визуализира клетките и клетъчните слоеве в роговицата. Илюминационната система и обективът имат общи фокусни точки. Оптиката е монтирана хоризонтално, осигурявайки достъп до роговицата когато изследваният обект е във вертикално положение (седнало положение). Предимство на изследването е неговата неинвазивност - необходим е минимален контакт между обектива и роговицата, за да се получи изображение, възможност за повторяемост и краткото време необходимо за генериране на данни (изследването продължава между 5-15 мин.).



Фигура 10. Схематично представяне на конфигурацията на лазер сканиращия конфокален микроскоп HRT-Rostock Cornea Module (Heidelberg Engineering GmbH, Germany).

Алгоритъм на изследването:

1. Въвеждане на данните на изследвания пациент ;
2. Апаратът се позиционира на оптимална височина спрямо изследвания пациент
3. Подготовка с топикална анестезия- двукратно накапване с Alkain (0.5% collyr, Alcon);
4. Върху обектива се поставя еднократен стерилен ТомоСар (PMMA - чашка) от полиметилметакрилат (PMMA - чашка), предварително изпълнен с очен гел (Corneregel) за постигане на имерсия;
5. Следва нулиране на апарата;
6. Поставя се капка очен гел - Corneregel в изследваното око и пациента се позиционира;
7. Изследване на роговицата - Томосар-а се апланира върху роговицата на пациента в зоната която ще се изследва и послойно заснемане.



Фигура 11. LSCM (лазер сканираща конфокален микроскоп) HRT- Rostock Cornea Module (Heidelberg Engineering GmbH, Germany).

Периметрия

Оценката на зрителното поле е важен инструмент в диагностиката и проследяването на пациенти с остри и хронични очни и/или неврологични заболявания. По дефиниция зрително поле е онази част от пространството, която окото възприема при фиксиране на една точка и при неподвижна глава. Границите на нормалното (човешко) зрително поле се простират на 90 градуса темпорално, 60 градуса назално и отгоре и 70 градуса долу. Приблизително 60% от всички нервни влакна в ретината произлизат от централните 30 градуса зрителното поле.

Изследването на зрителното поле за целите на проучването се извърши с автоматичен периметър Humphrey® Field Analyzer 3 (HFA™3) с протокол SITA faster 24-2 - тестващ 54 точки и измерващ зрителното поле 24 градуса темпорално и 30 градуса назално. (фигура 10) Протоколът SITA Fast намалява времето за изследване в сравнение с SITA Standard и позволява извършването на общ скрининг, ранно откриване на глаукома и невро-офталмологични състояния.

Таблица 6. Спецификации на Humphrey® Field Analyzer 3 (HFA™3)

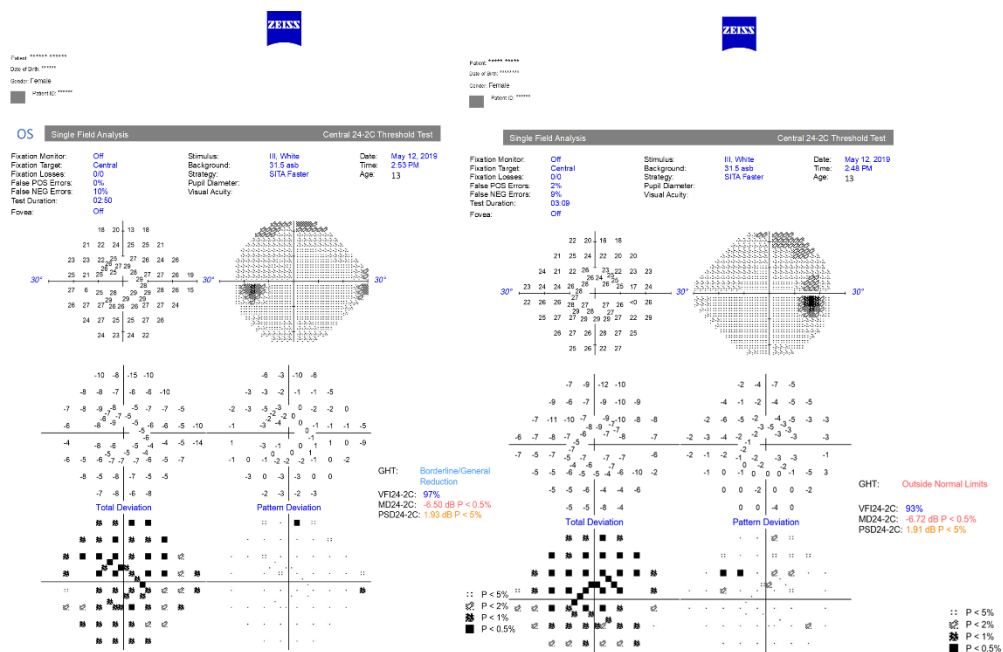
Максимален интензитет	10 000 ASB
Продължителност на стимула	200 ms
Разстояние за тестване на зрителното поле	30 см
Фоново осветление	31,5 ASB
Максимален обхват темпорално	90 градуса (90°)
Динамичен обхват	50 dB
Протоколи	24-2, 30-2, 10-2, 60-4, назална стъпка

Алгоритъм на изследването:

1. Въвеждане на данните на пациента и създаване на профил;
2. При необходимост корекция на зрението (за близо);

3. Инструктиране на пациента за вида и начина на протичане на изследването;
4. Закриване последователно на лявото и дясното око и правилно позициониране на апарата;
5. Стартиране на програмата SITA faster 24-2 (при пациентите с неврологична симптоматика се назначава и неврологична програма за оценка зрителното поле);

Анализираните бяха само достоверни периметрични изследвания - с фалшиво позитивни и фалшиво негативни отговори < 33% и загуба на фиксация < 20%.



Фигура 12. Анализ на изследване от Humphrey® Field Analyzer 3 (HFA™3) с протокол SITA faster 24-2

Електроретинография

Електроретинографията е обективно изследване и измерване на функцията на зрителния анализатор при редица очни заболявания, при некооперативни пациенти, при малки деца и при симулация.

Пациентите с редки очни заболявания на заден сегмент, участващи в настоящото проучване бяха насочени за извършване на това изследване.

Оптическа кохерентна томография

В настоящото проучване пациентите бяха изследвани с помощта на Zeiss Cirrus 5000 HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Дъблин, Калифорния, САЩ), позволяващ неинвазивно, бързо, повтаряемо изследване с висока разделителна способност. Този апарат е базиран на Spectral Domain (SD) OCT технологията, която използва кохерентна интерферометрия и измерва забавянето на обратно отразената светлина.

Проследяване с FastTrac™ намалява артефактите, резултат от движението на очите. Тази функция позволява заснемането на В-скани с най-висока разделителна способност на идентични места от посещение до посещение, като осигурява точна оценка на промяната в целевите патологии.



Фигура 13. Снимка на Zeiss Cirrus 5000 HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Дъблин, Калифорния, САЩ) и външните лещи за изследване на роговица и предна камера

Оптичната кохерентна томография (ОСТ) осигурява изобразяване на напречното сечение на фоторецепторите, пигментния епител на ретината и вътрешните слоеве на ретината, включително слоя на нервните влакна.

Обемните сканирания с висока плътност и с документиране на централната дебелина на ретината осигуряват полезна база за диагностика, проследяване и наблюдение. Аксиалната разделителна способност в тъканта е 5 μm , а максималната скорост на сканиране е 68 000 А-сканирания в секунда. SD OCT работи 65 пъти по-бързо от своите предшественици Time Domain (TD) OCT -устройствата. Благодарение на 2 две външни лещи за преден сегмент (AS) - роговица и предна камера, Cirrus 5000 HD-OCT дава възможност за детайлна оценка на роговица, ирис, цилиарното тяло и преднокамерен ъгъл, в това число и на фини структури като Десцеметова мембрана, трабекуларната мрежа и линията на Швалбе.(112)

Таблица 7. Характеристики на Zeiss Cirrus 5000 HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Дъблин, Калифорния, САЩ)

Характеристики	Параметри
Скорост на А-скан	27 000-68 000 A-scans/sec.
Аксиална разделителна способност	5 μm (в тъкан)
Напречна разделителна способност	15 μm (в тъкан)
Дълбочина на сканиране (А-скан)	2.0 mm (в тъкан), 1024 точки
Източник на светлина	суперлуминисцентен диоден източник (SLD) с дължина на вълната $\lambda = 840 \text{ nm}$
Фиксация	Външна и вътрешна (регулиране на фокуса при вътрешна фиксация -20dsph до +20dsph)

В настоящото проучване при пациентите с редки заболявания на заден сегмент се използваха скениращите протоколи: „Macular cube 512x128” , „Optic disc cube 200x200” и „Angiography 6x6 mm” , а за тези със заболявания на преден очен сегмент : “HD Cornea Analysis”, “Anterior Chamber Analysis”, “Anterior Segment Cube Scan“.

Сканиращ протокол „Macular cube 512x128”

Серия от 128 хоризонтални В-скена, всеки съставен от 512 А-скена и един централен хоризонтален В-скен с HD (high definition) качество. Протоколът предоставя възможност за 3D и ен-фас визуализация на изследваните структури.

Анализен протокол „Macular cube 512x128”

Чрез този скениращ протокол се добива качествена и количествена оценка на ретината-информация за обема на триизмерен куб с размери 6mm/6mm/6mm и за дебелината на ретината в 9-те картографски сектора. Въз основа на сканиране с Macular Cube 512x128 може да се извърши и количествена и качествена оценка на слоя на ганглийните клетки (GCL) плюс вътрешния плексиформен слой (IPL).(фигура 14)

Сканиращ протокол „Optic disc cube 200x200”

Автоматично идентифицира границите на диска на зрителния нерв. Сканиращият протокол генерира данни от 200 В-скенирания с 200 Аскенирания на всеки В-скен.

Анализен протокол „Optic disc cube 200x200”

Оценка на RNFL (перипапиларния слой на нервните влакна) и ONH за двете очи. (Оценката на RNFL се основава на възрастта на пациента, а за ONH параметрите се основава на възрастта на пациента и размера на диска). Карта на дебелината на перипапиларния слой на нервните влакна е топографско изображение на RNFL с форма на пясъчен часовник.(фигура 22-Л)

Сканиращ протокол „Angiography 6x6mm”

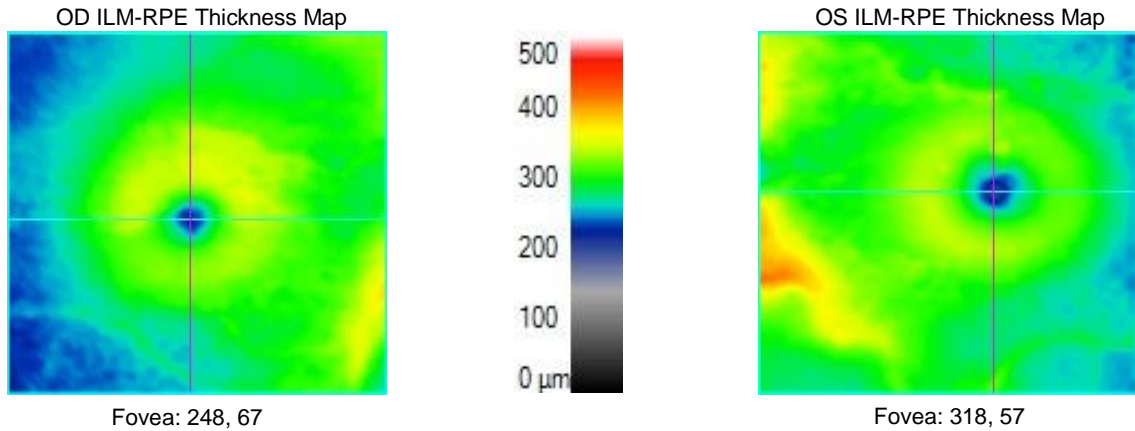
Позволяват визуализация на ретиналната и хороидалната васкуларизация без необходимост от инжектиране на контрастно багрило.

Анализен протокол „Angiography 6x6mm”

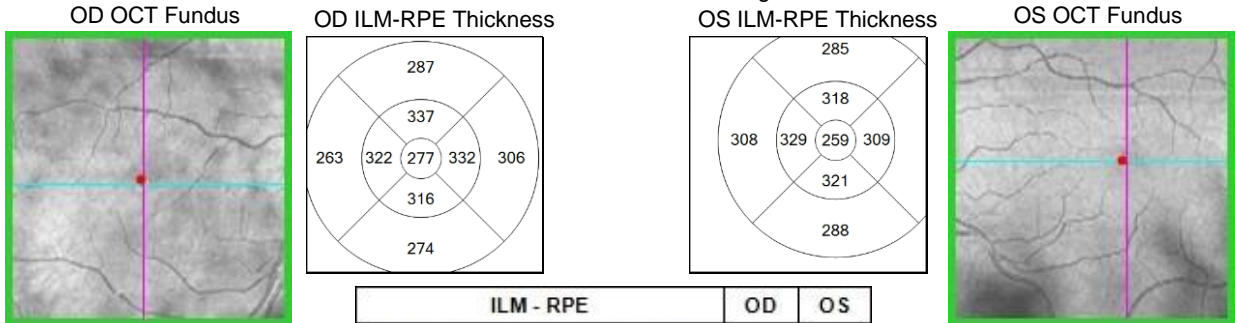
AngioPlex Metrix™ осигурява обективни измервания за наблюдение на перфузията на ретината, включително плътност и перфузия на съдовете и параметри на фовеалната аваскуларна зона (FAZ).(Фигура 22-Й)

Name: **NR** **OD** **OS**
 ID: ***** Exam Date: 08/11/2019 08/11/2019 CZMI
 DOB: ***** Exam Time: 11:09 11:19
 Gender: Unknown Serial Number: 5000-18924 5000-18924
 Technician: , Study Signal Strength: 8/10 10/10

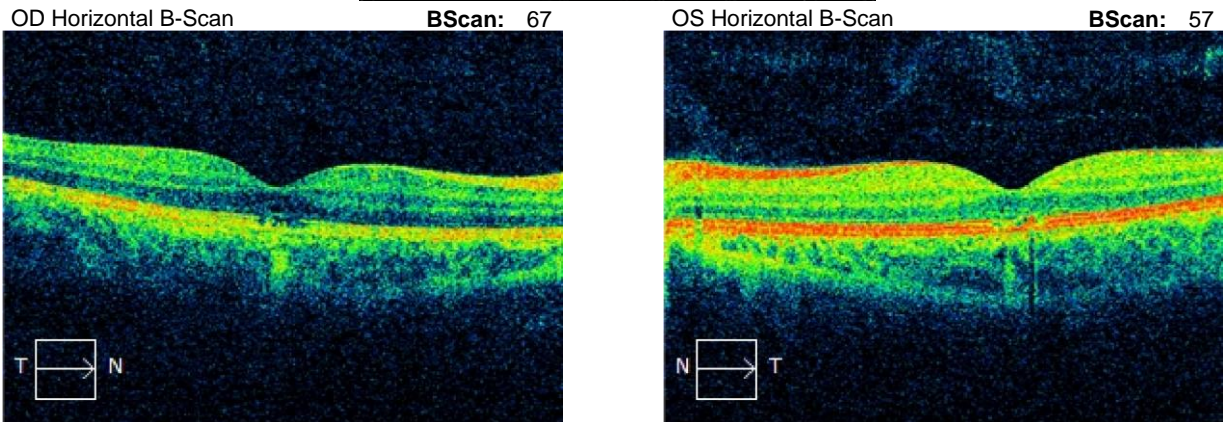
Macula Thickness OU: Macular Cube 512x128 **OD** **OS**



Normative data is not available. Patient age < 18.



ILM - RPE	OD	OS
Thickness Central Subfield (μm)	277	259
Volume Cube (mm^3)	10.4	10.8
Thickness Avg Cube (μm)	290	300



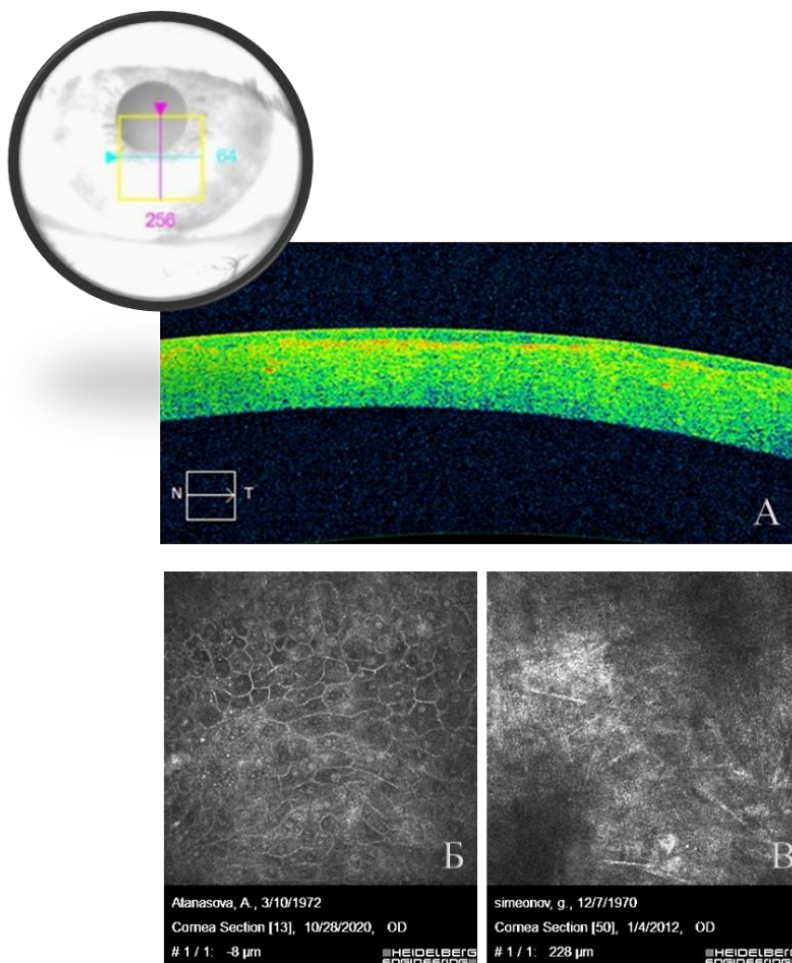
Фигура 14. Анализен протокол „Macular cube 512x128” при дете на 12г. с дистрофия на макулата.

Сканиращ протокол “Anterior Segment Cube Scan“

Режимът генерира обем от данни чрез 4-милиметрова квадратна решетка чрез придобиване на поредица от 128 хоризонтални линии за сканиране, всяка съставена от 512 А-сканирания.

Анализен протокол “Anterior Segment Cube Scan“

Може да се използва за измерване на централната дебелина на роговицата и създаване на 3-D изображение на данните.



Фигура 15. Предно-сегментно OCT (А) и LSCM изображение (Б и В) на роговица при пациент с Латисова дистрофия:

А) Сканиращ протокол “Anterior Segment Cube Scan“ - дифузни, предно-stromални непрозрачности, съответстващи на решетъчните линии;

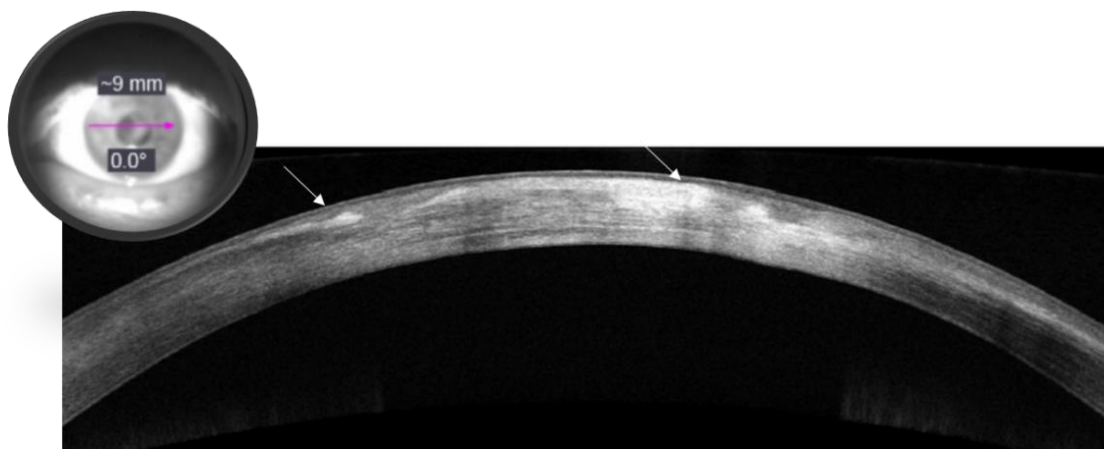
Б) LSCM изображение - нормален роговичен епител; В) LSCM изображение - показва нишки в стромата, съответстващи на решетъчните линии;

Сканиращ протокол “HD Cornea Analysis”

След поставяне на външна леща (фигура 16) се генерира едно сканиране с висока разделителна способност с дълбочина 2,0 mm и дължина 9,0 mm. Сканирането използва 20 В-сканирания, всяко съставено от 1024 А-сканирания. Ъгълът на сканиране е регулируем от -89 до 90 градуса.

Анализен протокол “HD Cornea Analysis”

Генерира се едно изображение, което може да се използва за оценка и документиране на здравето и патологията на роговицата.



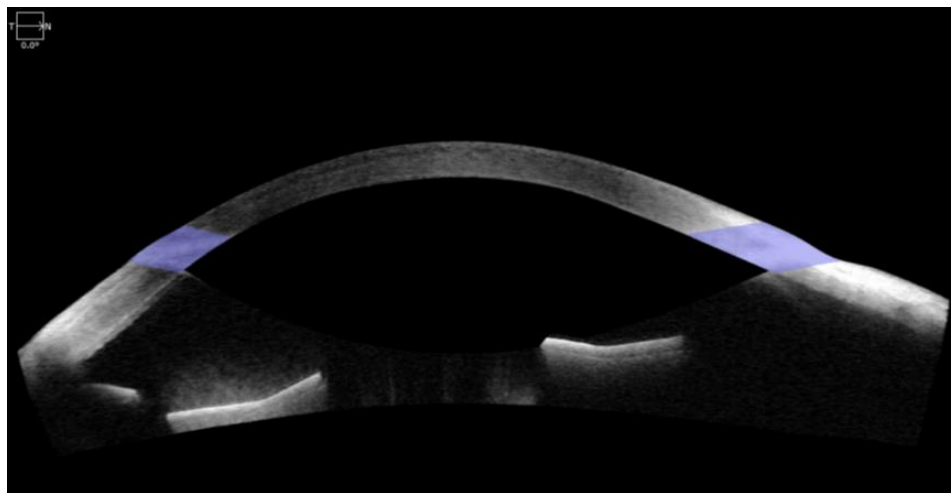
. Фигура 16. AS-OCT протокол “HD Cornea Analysis” при пациент с дистрофия на Salzmann. (↘) показва субепителна лезия с тънък покриващ епител

Сканиращ протокол “Anterior Chamber Analysis”

Този експанзивен 15,5 mm широк изглед на цялата предна камера (B-сканиране на предна камера), помага за идентифициране на пациенти с риск от закритоъгълна глаукома.

Анализен протокол “Anterior Chamber Analysis”

Предоставя изглед на предната камера, което позволява оценка и документиране на състоянието на роговицата в нормаи патология, както и иридокорнеалните ъгли и дълбочината на предната камера.



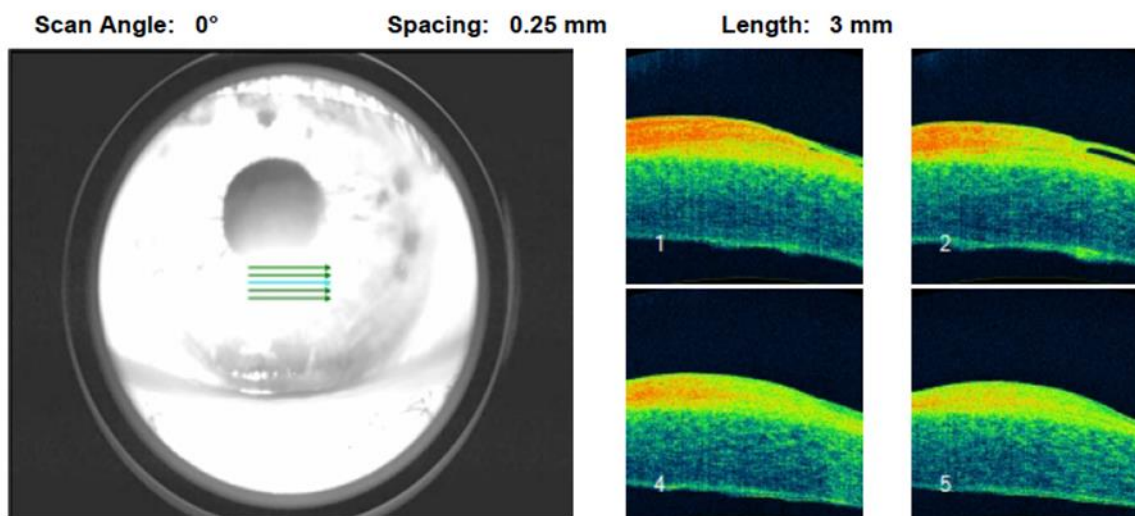
Фигура 17. Анализен протокол “Anterior Chamber Analysis” при пациент с аниридия и инплантирана леща на Morcher .

Сканиращ протокол “Anterior Segment 5 Line Raster”

Това сканиране може да бъде позиционирано на желаното от изследващият място върху роговицата. Има регулируема дължина от 3, 6 или 9 mm, регулируем ъгъл от –89 до 90 градуса и регулируемо разстояние от 0 до 1,25 mm на стъпки от 0,025 mm.

Анализен протокол “AnteriorSegment 5 Line Raster scans”

Генерира миниатюри на изображенията на сканираните линии.



Фигура 18. OCT на роговица - сканиращ протокол “Anterior Segment 5 Line Raster ” при пациент с дистрофия на “Schnyder” – наличие на плътно, хиперрефлексивно отложение субепително и начална строма.

Алгоритъм на изследването с Zeiss Cirrus 5000 HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Дъблин, Калифорния, САЩ):

1. Въвеждане на данните на пациента;
2. Апаратът се наглася на оптималната височина и пациентът се позиционира - брадичката на пациента се поставя на подбрадника в лявата част (маркирана в синьо), за да се сканира дясното око, или в дясната част (маркирана в бяло), за сканиране лявото око. Челото на пациента трябва да осъществява контакт с облегалката за главата. Пациентът се инструктира да се движи с подбрадникаи облегалката за глава на апарата;
3. Центриране на зеничния план на пациента и фокусиране на изображението – мишената за вътрешна фиксация с зелен цвят на черен фон;
4. Бутонът за оптимизиране на изображението спрямо изчисления от нас протокол;
5. Заснемане и записване на резултатите;

Измерване на вътреочното налягане

За целите на проучването пациентите се изследваха с въздушен тонометър NIDEK NT-530T, позволяващ безконтактно измерване на роговична дебелина и вътреочно налягане.

3.3.4.1. Алгоритъм за клинична оценка на рядко заболяване на преден очен сегмент:

Клинична оценка: рядко заболяване на преден очен сегмент		
Оценка	Първо посещение	Последващо посещение (на всеки 1-2 години)
Анамнеза за : <ul style="list-style-type: none">➤ Очни (включително текущи оплаквания);➤ Придружаващи заболявания (включително настояща употреба на лекарства, целенасочена анамнеза за употреба на лекарства с токсичност към предната очна повърхност както и ретинотоксични лекарства);➤ Фамилна анамнеза;		
Етимология :		
Клиничен (очен) преглед: <ul style="list-style-type: none">➤ Най-добра коригирана зрителна острота;➤ Тест за цветно зрение (по избор);➤ Биомикроскопия на преден очен сегмент и фундобиомикроскопия (стереоофталмоскопия с +90 D леща);➤ Вътреочно налягане;		
Апаратни изследвания: <ul style="list-style-type: none">➤ Фотодокументация➤ Оптична кохерентна томография на преден очен сегмент и изследване на заден очен сегмент при намалено зрение (макула и зрителен нерв);➤ In vivo конфокална микроскопия;		
Генетично изследване: <ul style="list-style-type: none">➤ Панелно тестване и/или➤ Секвениране на екзома и/или➤ Секвениране на генома;		
Попълване на специално създадена анкетна карта		

Фигура 19. Клиничен случай 1: дете на 13 години с аниридия и асоциирана с аниридия кератопатия стадий 1 и глаукома.

От клиничния преглед: VOD=0.3, VOS= 0,2 за близо 20/80 add +2,5dsph; TOD= 15,2 mmHg, TOS=14,8 mmHg.

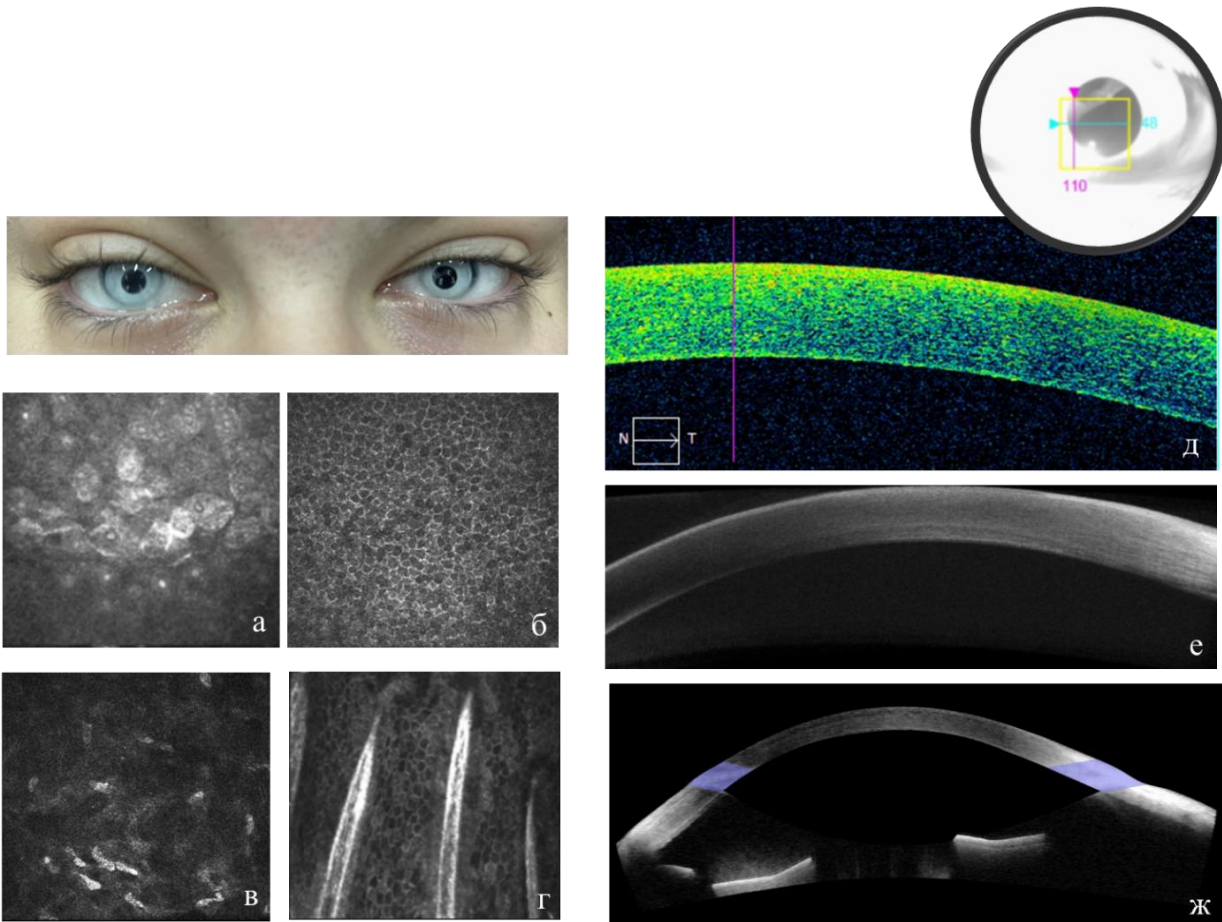
ДО/ЛО – лек хоризонтален нистагъм с ротаторен компонент, успоредни очни оси в първа позиция;

ПОС: клепачи-запазена позиция и подвижност; конюнктивна- норма; роговица – прозрачна; пк- бистра, “Morcher” имплант, ст.тяло – просветлява;

ЗОС: макула - без рефлекс, папила витална, C/D = 0,3

Апаратни изследвания по изготвения протокол:

- LSCM снимки (а,б,в,г) : а) и б) нормален роговичен епител- базални клетки, правилно подредени със светли граници, в) предна строма с единични видими кератоцити; г) тънки видоизменени палисади на Vogt;
- Оптична кохерентна томография: AS-OST (д,е,ж) на роговица- д) анализен протокол “Anterior Segment Cube Scan“, е) „HD Cornea Analysis“, ж)“Anterior Chamber Analysis”; OCT на макула и зрителен диск с анализни протоколи : “Makula cube 512x128”- артефакти резултат от лекия нистагъм, макула без запазен нормален фовеоларен релеф, ONH and RNFL OU Analysis:Optic disk cube 200/200- без данни за значително изтъняване на RNFL по квадранти;





Name: *****

OD OS

ID: *****

Exam Date: 5/12/2019 5/12/2019

OCT Cirrus 5000

DOB: *****

Exam Time: 1:01 PM 1:05 PM

Gender: Female

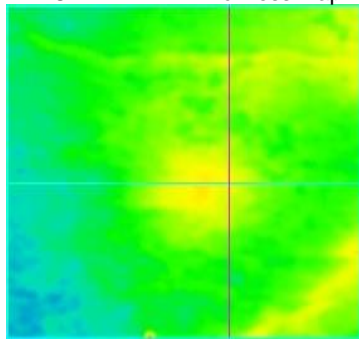
Serial Number: 5000-18924 5000-18924

Technician: , Study

Signal Strength: 7/10 8/10

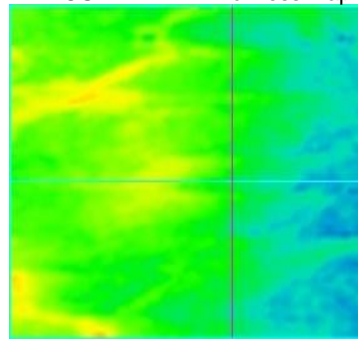
Macula Thickness OU: Macular Cube 512x128 **OD** **OS**

OD ILM-RPE Thickness Map



Fovea: 321, 69

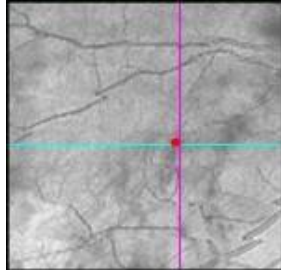
OS ILM-RPE Thickness Map



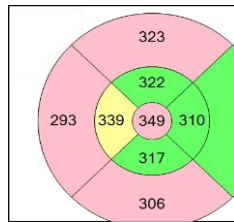
Fovea: 322, 68



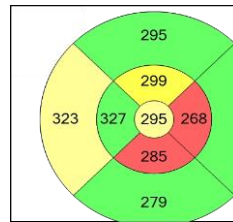
OD OCT Fundus



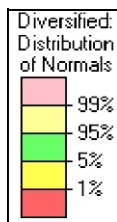
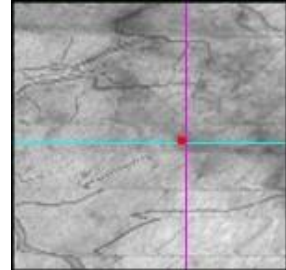
OD ILM-RPE Thickness



OS ILM-RPE Thickness



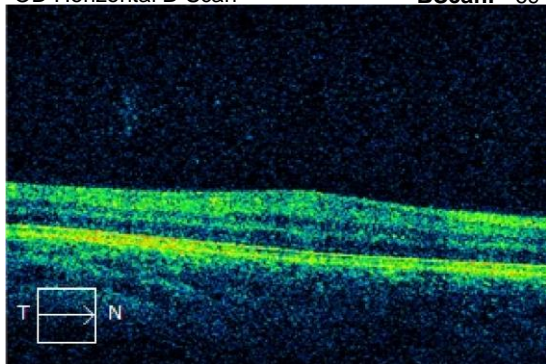
OS OCT Fundus



ILM - RPE	OD	OS
Thickness Central Subfield (µm)	349	295
Volume Cube (mm ³)	11	10.7
Thickness Avg Cube (µm)	305	298

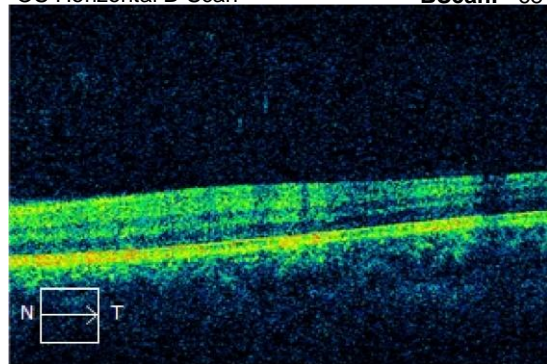
OD Horizontal B-Scan

BScan: 69



OS Horizontal B-Scan

BScan: 68



OCTCIRRUS5000
SW Ver: 11.0.0.29946



Name: *****

OD OS

ID: *****

Exam Date: 5/12/2019 5/12/2019 OCT Cirrus 5000

DOB: *****

Exam Time: 1:03 PM 1:04 PM

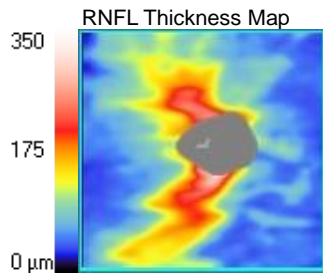
Gender: Female

Serial Number: 5000-18924 5000-18924

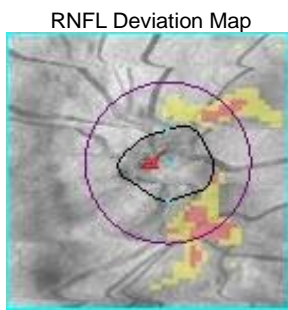
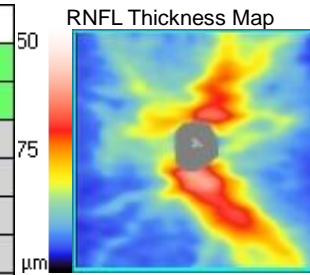
Technician: , Study

Signal Strength: 7/10 8/10

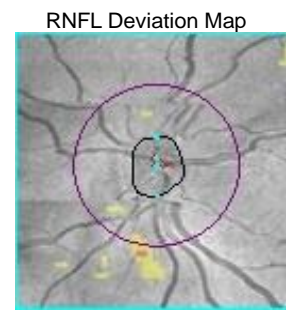
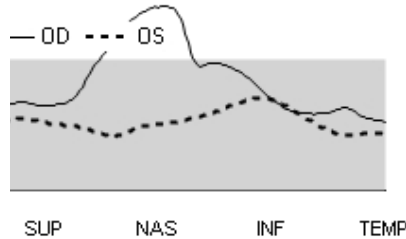
ONH and RNFL OU Analysis: Optic Disc Cube OD OS 200x200



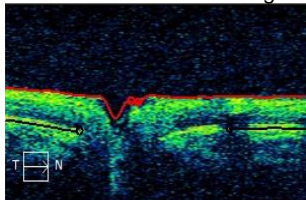
	OD	OS
NFL Thickness	102 μm	103 μm
NFL Symmetry	87%	
Rim Area	2.22 mm ²	1.07 mm ²
Disc Area	2.27 mm ²	1.12 mm ²
average C/D Ratio	0.15	0.22
Optical C/D Ratio	0.11	0.14
Cup Volume	0.001 mm ³	0.011 mm ³



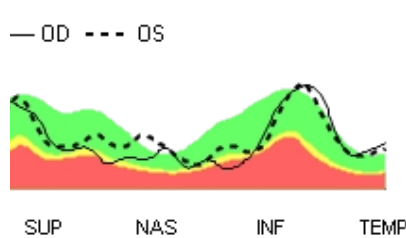
Neuro-retinal Rim Thickness



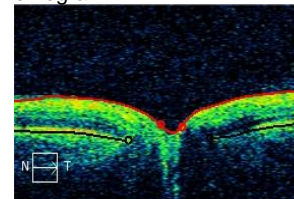
Disc Center(0.36,0.22)mm
Extracted Horizontal Tomogram



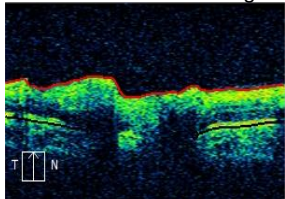
RNFL Thickness



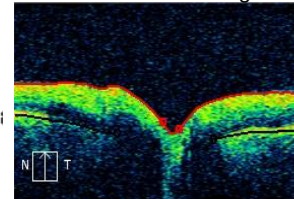
Disc Center(-0.06,0.17)mm
Extracted Horizontal Tomogram



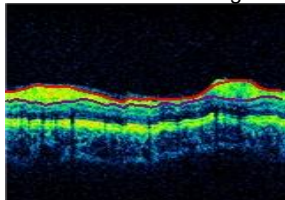
Extracted Vertical Tomogram



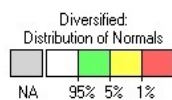
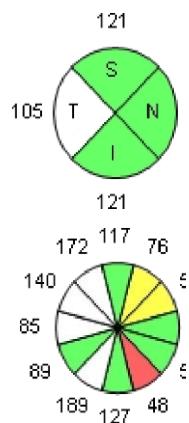
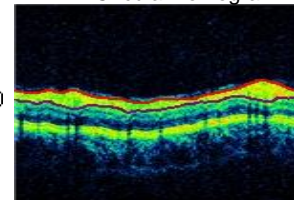
Extracted Vertical Tomogram



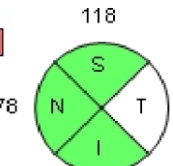
RNFL Circular Tomogram



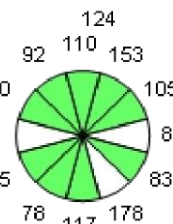
RNFL Circular Tomogram



RNFL Quadrants



RNFL Clock



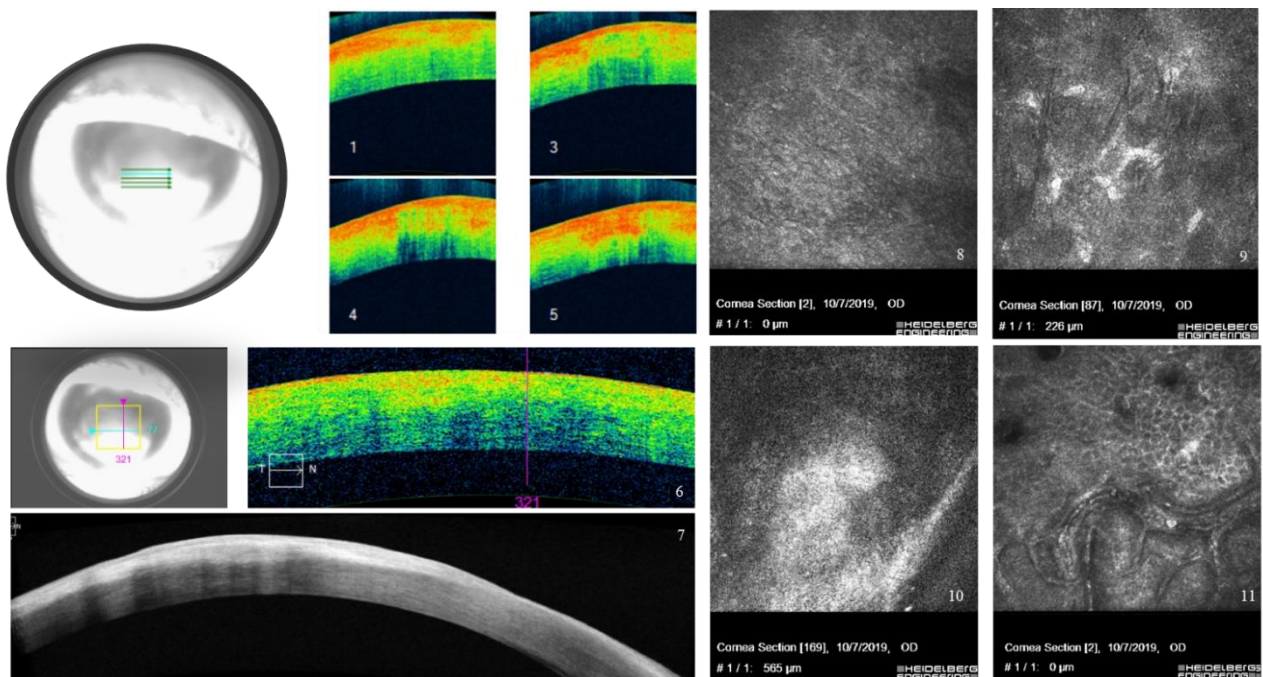
Фигура 20. Мъж на 59г с аниридия и асоциирана с аниридията кератопатия стадии 4, тежка лимбална недостатъчност и глаукома.

От клиничния преглед: VOD= НМ, VOS= 0,02 TOD= 19,2 mmHg, TOS=20,8 mmHg.

ПОС:клепачи-запазена позиция и подвижност, конюнктивна- норма, роговица – намалена прозрачност, пк- бистра, останалите структури не се оглеждат, от b-скан- ретина лежи;

Апаратни изследвания по изготвения от нас протокол:

- LSCM снимки (8,9,10) показващи субепителна фиброза, абнормална предна строма с единични кератоцити и едва видим ендотел; 11) LSCM снимка на лимба -наличие на абнормални конюнктивални съдове и липса на палисадите на Vogt;
- Оптична кохерентна томография: AS-OST (1,3,4,5,6,7) намалена прозрачност, ,наличие на панус; OCT на макула и зрителен диск с анализни протоколи : “Makula cube 512x128”и ONH and RNFL OU Analysis :Optic disk cube 200/200 – не може да бъдат изследвани, поради непрозрачни среди;



3.3.4.1. Алгоритъм за клинична оценка на рядко заболяване на заден очен сегмент:

Изготвеният от нас алгоритъм, следва насоките на Американската офталмологична академия за клинична оценка на пациенти с наследствени дегенерации на ретината.

Клинична оценка: рядко заболяване на заден очен сегмент		
Оценка	Първо посещение	Последващо посещение (на всеки 1-2 години)
Анамнеза за : <ul style="list-style-type: none">➤ Очни (включително текущи оплаквания);➤ Придружаващи заболявания (включително настояща употреба на лекарства, целенасочена анамнеза за употреба на ретинотоксични лекарства);➤ Фамилна анамнеза;		
Етимология :		
Клиничен (очен) преглед: <ul style="list-style-type: none">➤ Най-добра коригирана зрителна острота;➤ Тест за цветно зрение (по избор);➤ Биомикроскопия на преден очен сегмент и фундобиомикроскопия (стереоофталмоскопия с +90 D леща);➤ Вътреочно налягане;		
Апаратни изследвания: <ul style="list-style-type: none">➤ Фотодокументация: цветни снимки на фундуса, автофлуоресценция на фундуса (с къса дължина на вълната с намалено осветление, когато е възможно);➤ Оптична кохерентна томография на заден сегмент с ангиография;➤ Изследване на зрително поле;➤ Елекроретинография;		
Генетично изследване: <ul style="list-style-type: none">➤ Панелно тестване и/или➤ Секвениране на екзома и/или➤ Секвениране на генома;		
Попълване на специално създадена анкетна карта		

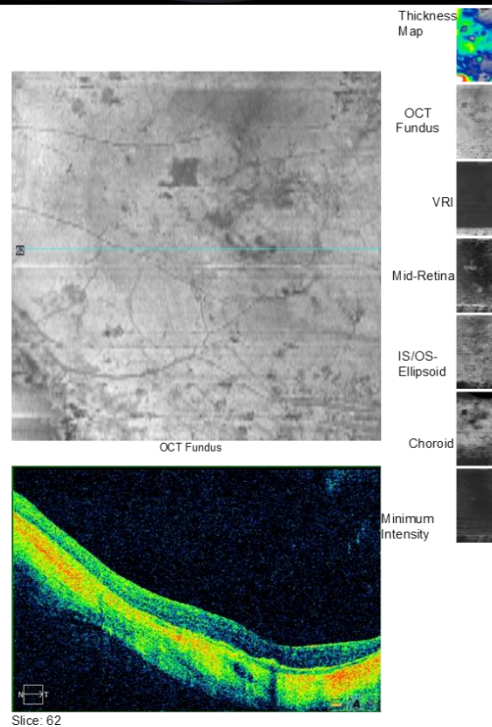
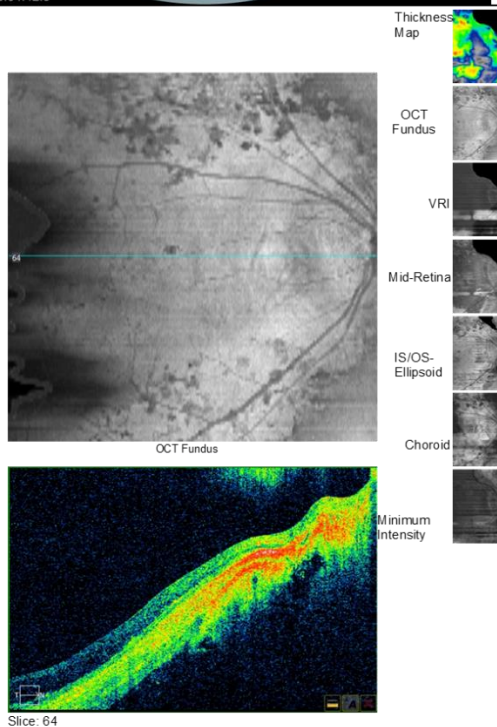
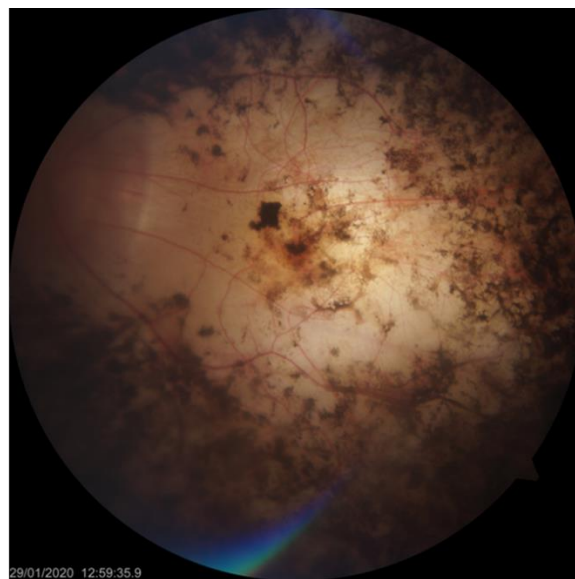
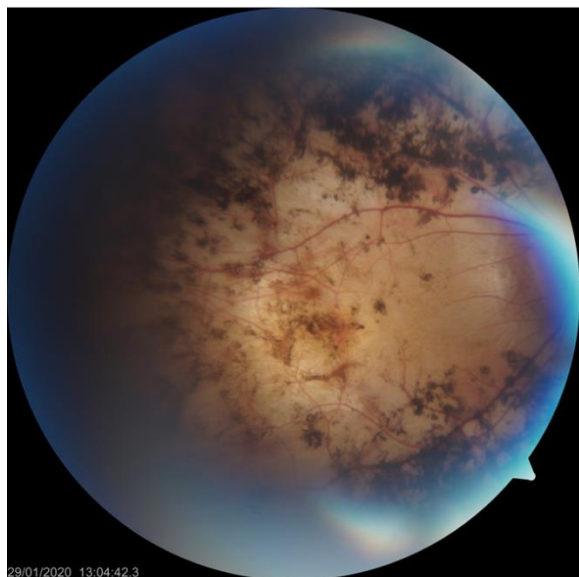
Фигура 21. Клиничен случай 3: мъж на 37г. с клинична диагноза Пигментен ретинит .

От клиничния преглед : VOD= PPLC, VOS= PPLC TOD= 16,2 mmHg, TOS=16,8 mmHg.

ПОС: клепачи-запазена позиция и подвижност, конюнктивна- норма, роговица – прозрачна, пк- бистра, ирис- запазен релеф, зеница- централна,кръгла, леща- прозрачна.

Апаратни изследвания по изготвения от нас протокол:

- Фография на фундус;
- Оптична кохерентна томография: “Makula cube 512x128” и Makula HD21 – атрофия; ONH and RNFL OU Analysis :Optic disk cube 200/200 – не може да бъдат изследвани поради ниско зрение;
- Изследване на зрителното поле не е осъществено поради ниска зрителна острота.





Name: **** *

ID: *****

DOB: *****

Gender: Male

Technician: , Cirrus

Exam Date: 1/29/2020

Exam Time: 12:03 PM

Serial Number: 5000-18924

Signal Strength: 10/10

OCT Cirrus 5000

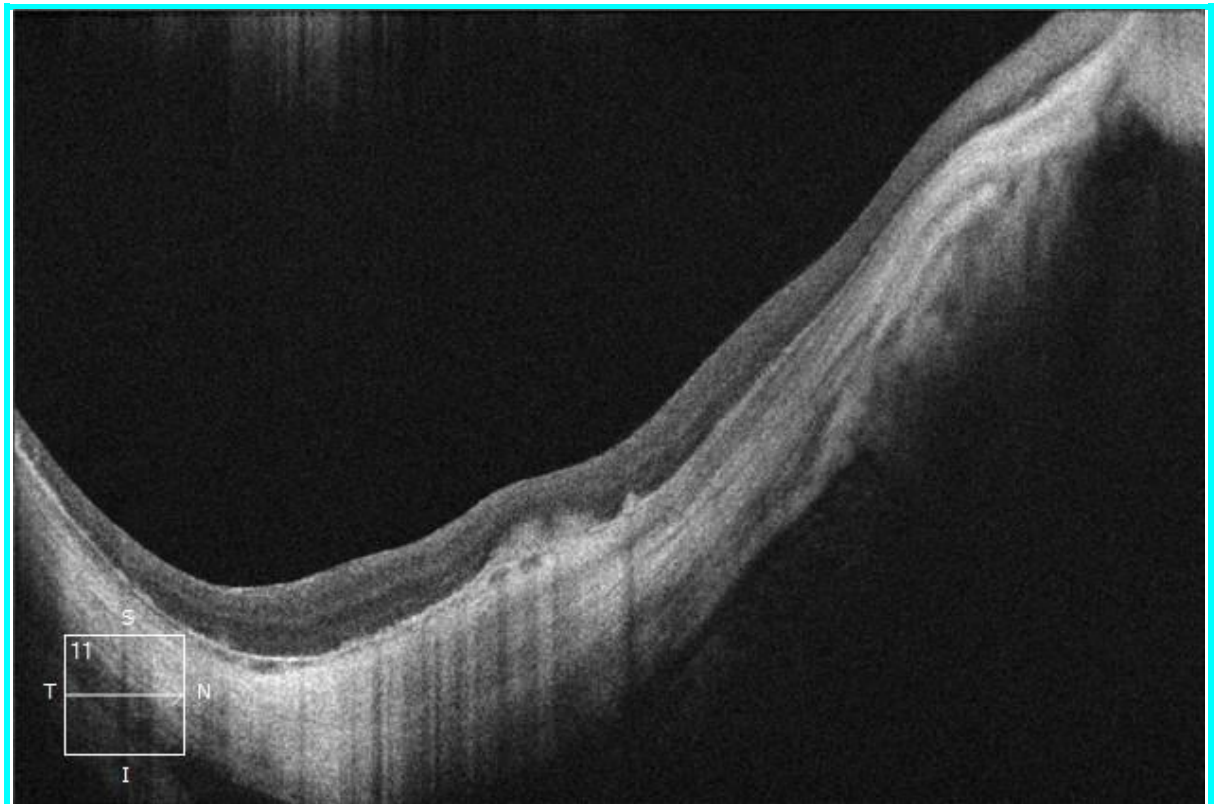
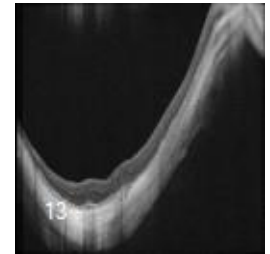
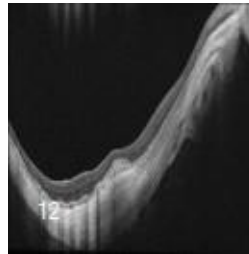
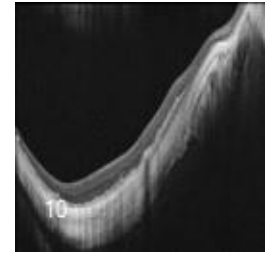
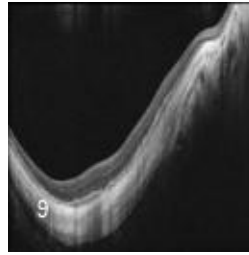
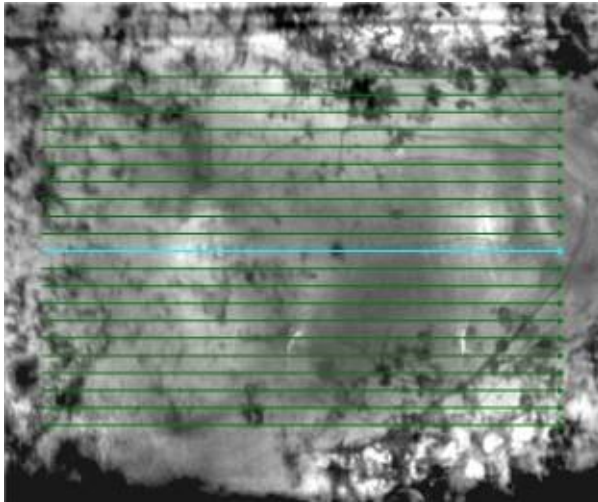
High Definition Images: HD 21 Line

OD ● ○ OS

Scan Angle: 0°

Spacing: 0.3 mm

Length: 9 mm





Name: **** *

ID: *****

DOB: *****

Gender: Male

Technician: , Cirrus

Exam Date: 1/29/2020

Exam Time: 12:05 PM

Serial Number: 5000-18924

Signal Strength: 10/10

OCT Cirrus 5000

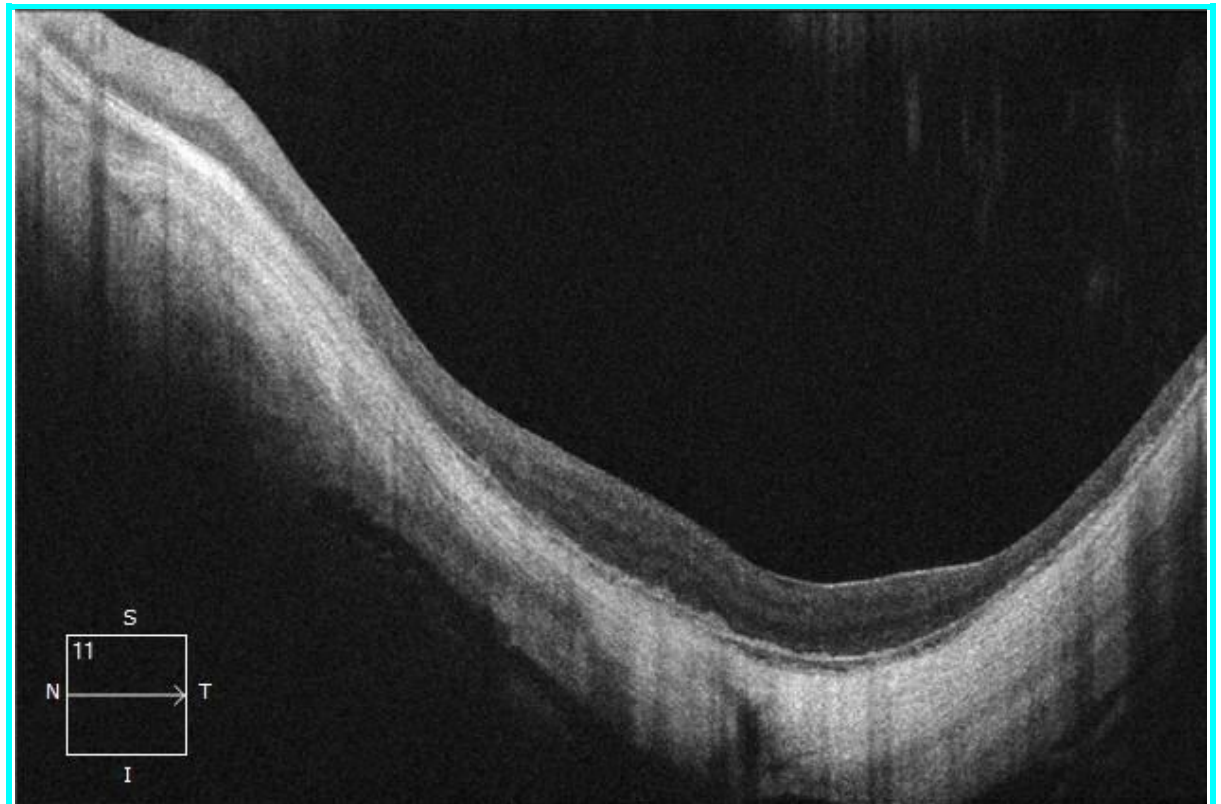
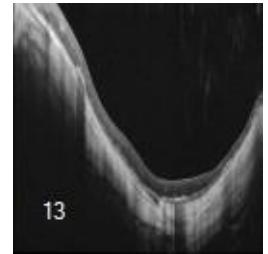
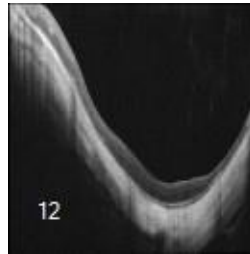
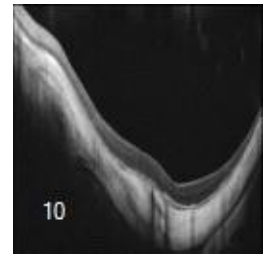
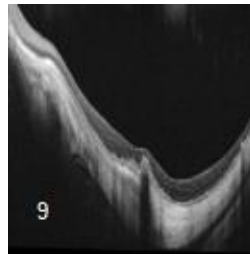
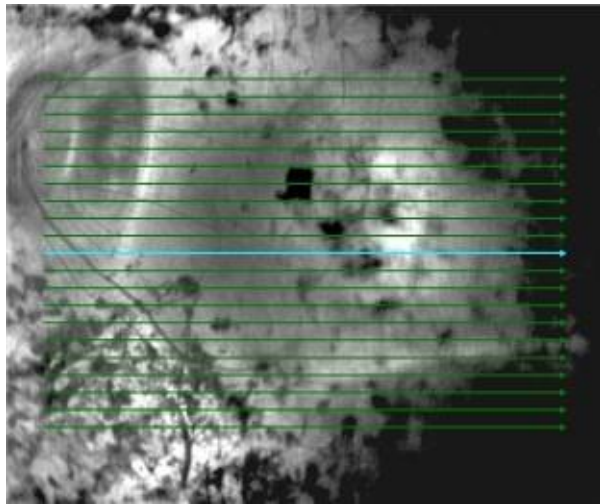
High Definition Images: HD 21 Line

OD OS

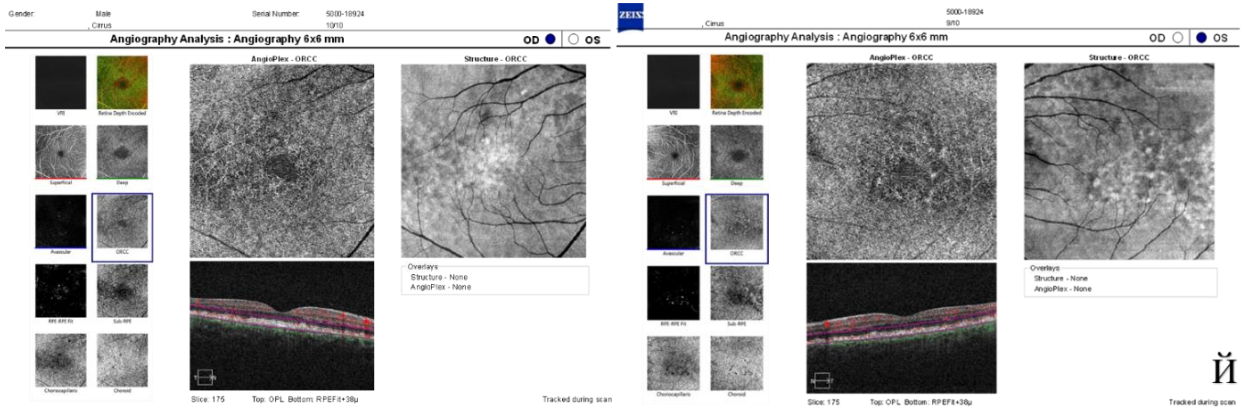
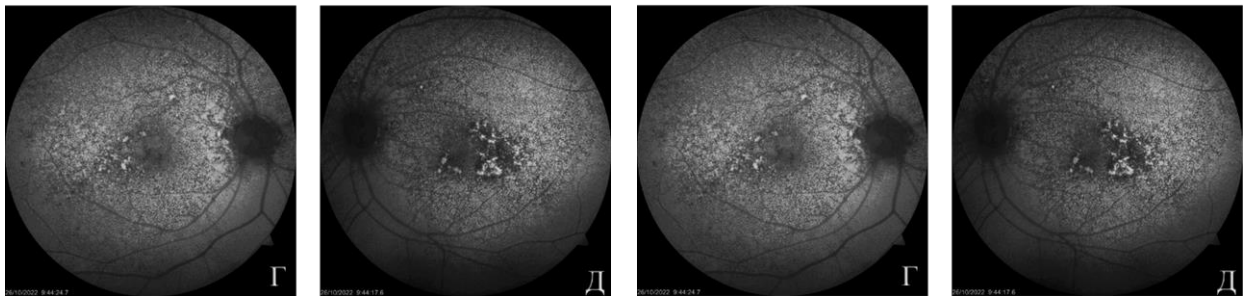
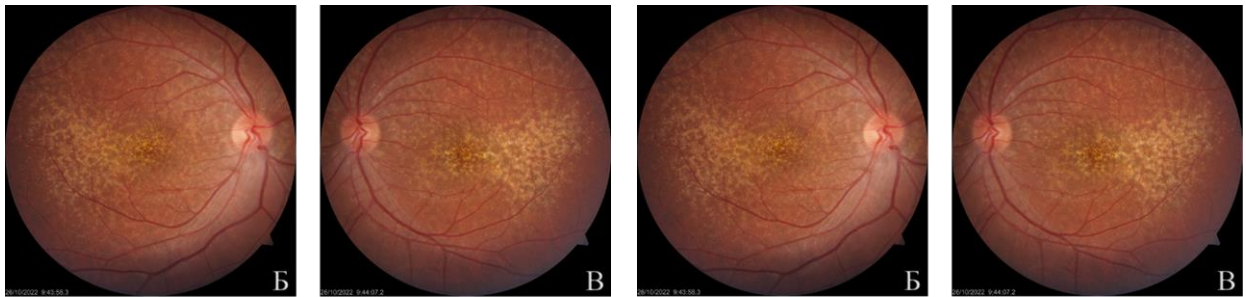
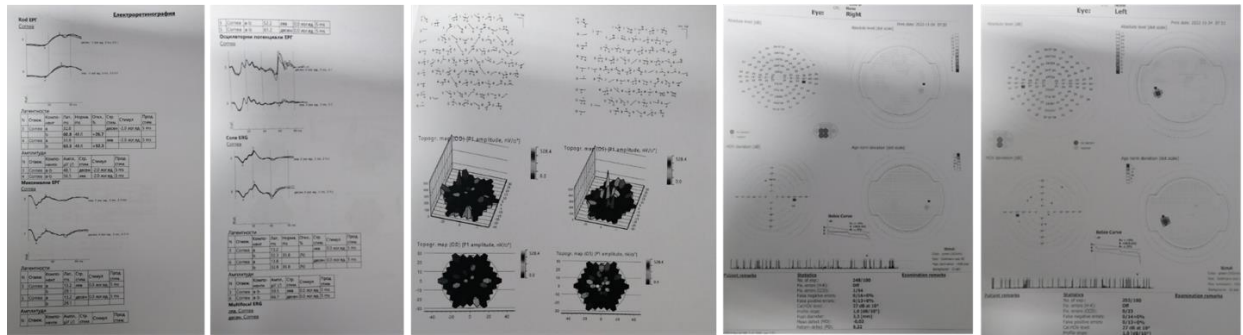
Scan Angle: 0°

Spacing: 0.3 mm

Length: 9 mm



Фигура 22. Клиничен случай 4: мъж на 26 години, постъпил в СБОБАЛ-Варна по повод на главоболие и световъртеж . Данни от клиничен преглед: VOD= 1.0 с +1.00 dsph, VOS= 1.0 с +0.50 dsph, ПОС – норма.А) Електроретинография-слабо намалена адаптация, повече при фотопична стимулация, Б) и В)- цветна фундусова снимка, Е), Ж), З) и И) - флуоресцеинова ангиография; Й) ОСТ-А – на дясно и ляво око, К) протокол Macula HD 21 Liene- „набръчкан“ PRE; Л) нормална дебелина на макулата, ONH и RNFL за дясно и ляво око – норма;

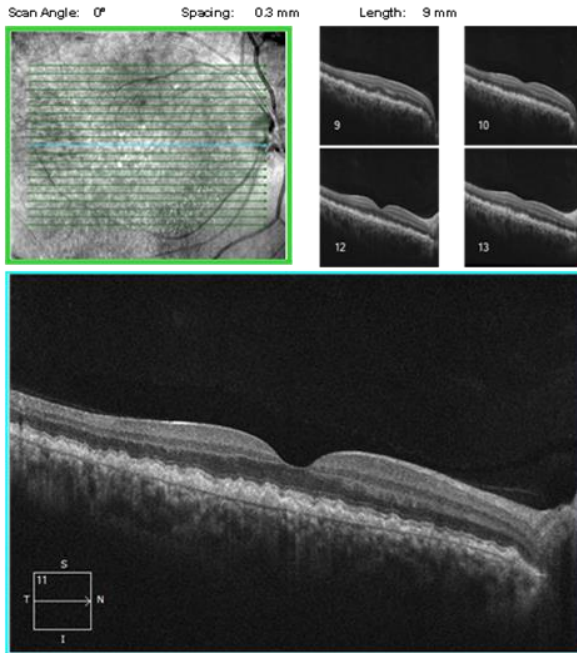




Name: *****
 ID: ***** Exam Date: 10/26/2022 OCT Cirrus 5000
 DOB: ***** Exam Time: 9:00 AM
 Gender: Male Serial Number: 5000-18924
 Technician: Cirus Signal Strength: 10/10

High Definition Images: HD 21 Line

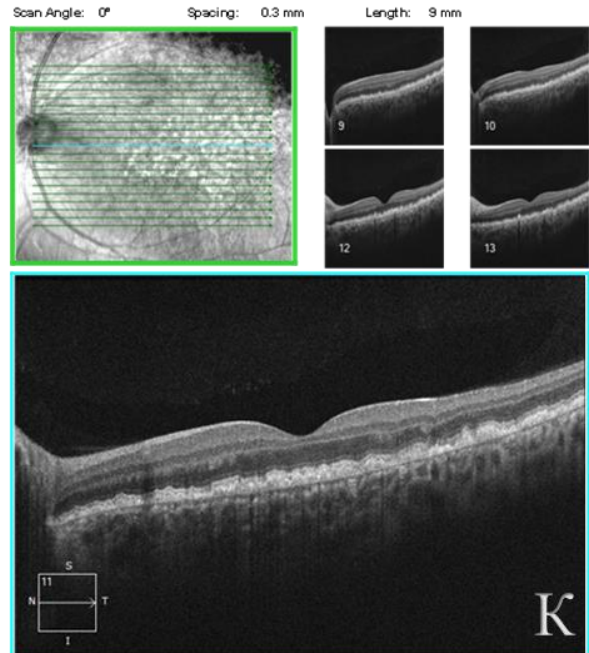
OD ● ○ OS



Name: *****
 ID: ***** Exam Date: 10/26/2022 OCT Cirrus 5000
 DOB: ***** Exam Time: 9:04 AM
 Gender: Male Serial Number: 5000-18924
 Technician: Cirus Signal Strength: 10/10

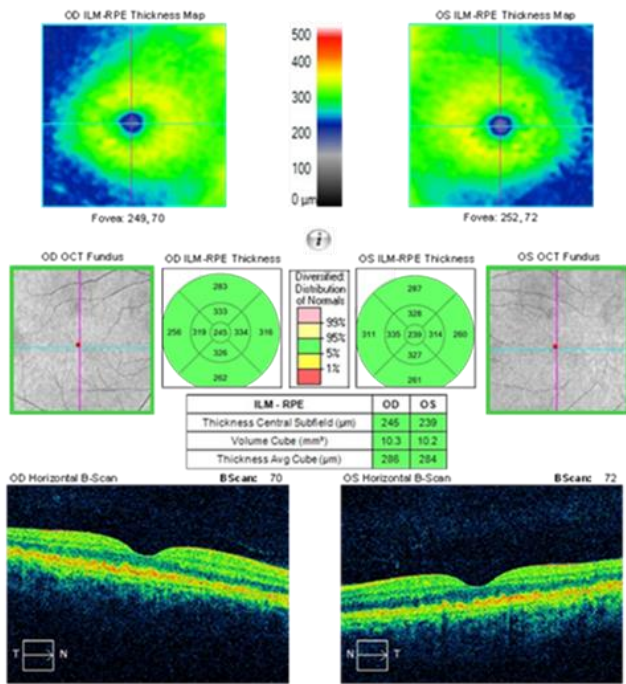
High Definition Images: HD 21 Line

OD ○ ● OS



Macula Thickness OU: Macular Cube 512x128

OD ● ● OS

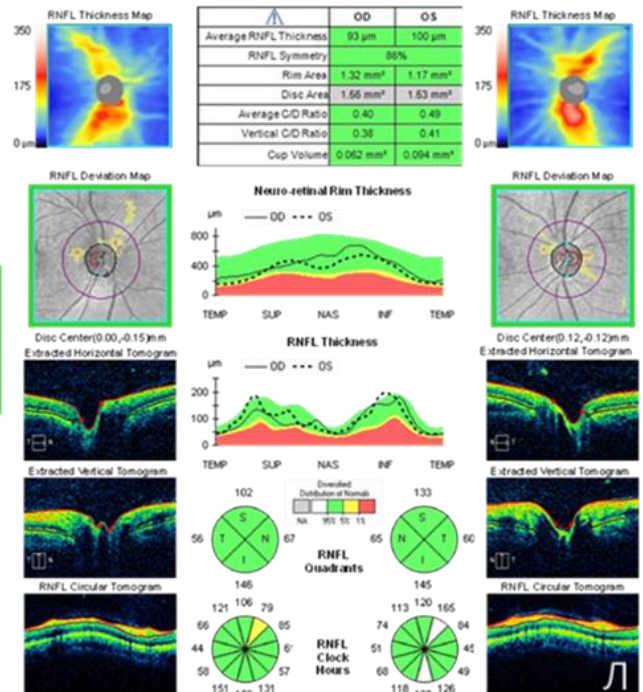


Doctor's Signature

OCT CIRRUS 5000
 SW Ver. 11.0.0.29946

ONH and RNFL OU Analysis: Optic Disc Cube 200x200

OD ● ● OS



Doctor's Signature

OCT CIRRUS 5000
 SW Ver. 11.0.0.29946

Ограничения на проучването

Основните проблеми при проучвания за редки заболявания както и при това проспективно проследяване на пациенти с редки очни заболявания е ограничения размер на извадката с нейната хетерогенност в популацията както и липсата на качествени и количествени данни за сравнение.

Друго ограничение на проучването, е че данните са от сравнително кратък период - от 4 години. Лимитиращ фактор е малкият брой проследени пациенти (поради малкия брой пациенти е невъзможно да се направи точен статистически анализ), липсата на генетично потвърдена диагноза както и непокриването на разходите за диагностика, проследяване и лечение от здравната каса (държавата).

Резултати и обсъждане

1. Преглед на Европейските правила и регистрационни режими за редки заболявания и редки очни болести. Преглед на Националния регистър за редки заболявания.

Регистрите са приоритет на европейско ниво в областта на редките болести и се изпълняват специфични действия в подкрепа на изграждането и поддържането им.(24)

В областта на редките заболявания добре поддържаните и правилно систематизирани регистри са изключително ценни. Има много примери за успешни медицински регистри, които не само са допринесли както за епидемиологичните, така и за клиничните изследвания, но също така са подобрили предоставянето на здравни услуги.

Италия е първата страна на европейско ниво, която въвежда базиран на населението здравен регистър, посветен на РБ.(113) Италианският национален регистър за редки заболявания (Italian National Rare Diseases Registry - NRDR), създаден с министерски указ от 18 май 2001 г., № 279, се управлява от Националния център за редки болести (Centro Nazionale Malattie Rare—CNMR) на Националния институт по здравеопазване (Istituto Superiore di Sanità—ISS). Регистърът е научен и институционален инструмент със значителен потенциал, способен да предостави полезна информация за здравно планиране, епидемиологично наблюдение, подобряване на управлението на редки болести, както на национално, така и на регионално ниво.(113)

Италианският национален регистър за редки заболявания (NRDR) се основава на мрежа (Националната мрежа за редки болести), съставена от акредитирани клинични центрове (с признат опит в областта на РЗ) и регионални регистри, които изпращат данни до NRDR. Цялата система на национално ниво е завършена 10 години по-късно – през 2011г.(113,114) Венето е първият италиански регион, който създава регистър за РЗ. Той е изграден като уеб-базирана система, до която имат достъп различни потребители. Случаите се записват от два различни източника: клиницисти, работещи в експертни центрове, официално определени да диагностицират и обслужват пациенти с редки заболявания, и здравни специалисти, работещи в местните здравни райони. Анализът на данните от регистъра за периода 2002-2012г., включващ 19 547 пациента (североизточна Италия с население 4 900 000) показва, че най-често регистрираните диагнози са от следните нозологични групи: вродени малформации (5,45/10 000), хематологични заболявания (4,83/10 000), очни заболявания (4,47/10 000), заболявания на нервната система (3,51/10 000) и метаболитни нарушения (2,95/10 000).(115)

През 2017 г. първоначалният списък на РЗ, даващ право на напълно безплатна медицинска помощ е актуализиран. В новия списък за РЗ не е изчерпателен – включва 366 заболявания в това число 314 заболявания с индивидуален код и 52 групи и подгрупи от РЗ. Заболяванията са разпределени в 16 групи: (1) инфекциозни и паразитни болести, (2) неоплазми, (3) заболявания на ендокринните жлези, (4) метаболитни заболявания, (5)

имунологични заболявания, (6) заболявания на кръвта и кръвотворните органи, (7) заболявания на нервната система, (8) очни заболявания, (9) заболявания на кръвоносната система, (10) заболявания на дихателната система, (11) заболявания на храносмилателната система, (12) заболявания на пикочно-половата система, (13) кожни заболявания, (14) заболявания на костите и мускулите, (15) вродени малформации, хромозомни и генетични синдроми и (16) перинатални състояния.(115)

С цел да се осигури непрекъснато актуализиране на списъка с редки заболявания с министерски указ от 5 май 2020г. е създадена (Commissione nazionale per l'aggiornamento dei LEA e la promozione dell'appropriatezza nel Servizio sanitario nazionale) Национална комисия за актуализиране на редките заболявания и насърчаване на целесъобразността в Националната здравна служба. Комисията се назначава и председателства от министъра на здравеопазването. В нея взимат участие представители на регионалните институти по здравеопазване, Висшият институт по здравеопазване, Италианската агенция по лекарствата, Министерство на здравеопазването, Министерство на икономиката и финансите и Националната агенция за регионално здравеопазване. На 28ми юли 2020г. започва дейност, като основната ѝ задача е създаване на Национална здравна служба, която да е винаги в крак с технологичните и научни иновации и с нуждите на гражданите. Франция е друга европейска държава с изградена национална система, събираща и обработваща данните от експертни центрове - Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR). Френските пациенти влизат в регистъра чрез центъра, в който получават грижи. BNDMR използва номенклатурата на Orphanet за редките заболявания, съгласно препоръките на Европейската комисия (116) Данните се събират с уеб приложението VaMaRa или чрез други съвместими файлове.(117) Към 17 юни 2021 г. VaMaRa е разгърната в 2125 експертни центъра за редки болести от 2223 (95%) в 81 различни здравни институции. Тя има за цел да състави хомогенна колекция от данни на базата на минималния набор от национални данни за редки болести (SDM-MR), за да документира грижите и здравословното състояние на пациенти с редки заболявания във френските експертни центрове и да оцени по-добре ефекта от националните програми. SDM-MR е приет на национално ниво във Франция през 2013 г. и всяка година подлежи на промяна. Състои се от 60 елемента структурирани в 13 групи: информирано съгласие, идентификация на пациента (болнична, анонимна), административна информация, фамилна анамнеза, витален статус, наблюдение (данни за лечебното звено/болница/център/), наблюдение (медицинска консултация, генетична консултация, посещение по проучване, др.), история на заболяването, диагноза, потвърждение на диагнозата, лечение, пренатални и неонатални данни (ако е приложимо), проучване (при участие, ако е приложимо).(118) Съвързането на данните от BNDMR с данните от националната система за здравни данни (SNDS) дава възможност да се генерират медико-икономически анализи: оценка и описание на тежестта на рядкото заболяване, оценка на разходите за редки заболявания, описания на пътища за грижа за пациентите и др.(119)

На този етап национални или международни регистри, които са създадени и поддържани от изследователи, асоциации на пациенти, обществени институции или фармацевтични

компании, са налични само за някои от заболяванията. Поради липсата на надеждни епидемиологични данни за много РЗ е невъзможно да се оцени истинската тежест на тези състояния на световно ниво.(120)

Според доклад на Orphanet за регистрите на редките болести към декември 2021 има 812 регистри, като 97 работят на европейско ниво, 76 са глобални, 561 национални и 78 регионални.(121) Франция има общо 132 регистъра за редки заболявания (5 от които са регистри за офталмологични заболявания), Германия има общо 116 регистъра (2 от които са регистри за офталмологични заболявания и 5 от които са регистри за системни заболявания с очно засягане), Испания има общо 46 регистъра за редки болести (2 от които са офталмологични регистри за редки болести), а Румъния в момента има само два национални регистъра за редки болести, нито един, от които не е посветен на очни заболявания. По-голяма част от регистрите са създадени в академични институции, малък брой се управляват от пациентски организации, фармацевтични или биотехнологични компании.

За да се постигне необходимото повишаване на оперативната съвместимост на колекциите от данни в регистрите, Платформата на ЕС за РЗ разработи и започна интеграция на първия практически инструмент - „Набор от общи елементи от данни за регистрация на редки болести“. Стъпвайки на френския SDM-MR, базисните данни са групирани в 8 групи или 16 елемента, включвайки лични данни на пациента, диагноза, история на заболяването, лечение, участие/я в проучване/ия, усложнения.(122) Всяка една от 24-те европейски референтни мрежи има за цел да развие и поддържа свой общоевропейски регистър, който да е съвместим с регистрите във всяка една от останалите мрежи.(таблица 8)

Според доклада на Orphanet към декември 2021г. в България има 11 регистъра, но нито един от тях не е за рядко очно заболяване.(таблица 9)

Местните епидемиологични данни за редки заболявания в нашата страна на практика липсват. Създадените регистри за много малък брой редки състояния на болнично ниво и/или към експертните центрове и пациентските асоциации за редки болести са недостатъчни за генерирането на необходимата здравна информация. Ето защо, за да се определи дали едно заболяване е рядко или не в България се използва базата данни на Orphanet. Тя е предпочитан инструмент за вземане на решения пред други научни бази данни, тъй като е изрично спомената в директивата за трансграничното здравеопазване на ЕС.(123)

Таблица 8. Набор от общи елементи от данни за регистрация на редки болести, според Европейската платформа за регистрация на редките заболявания

Група	Елемент №	Елемент име	Елемент описание	Кодиране	Коментар
1. Идентификационен номер	1.1	Псевдоним	Псевдоним на пациента	Поредица	JRC осигурява инструмент за псевдонимизация към регистрите
2. Персонална информация	2.1	Дата на раждане	Дата на раждане на пациента	Дата (dd/mm/yy)	
	2.2	Пол	Пол на пациента	Жена/мъж/неопределен/ фетус	
3. Статус на пациента	3.1	Статус на пациента	Жив или починал	Жив/ починал/изгубен за проследяване/ отказал се	Ако е починал да се отговори на 3.2
	3.2	Дата на смърта	Дата на смърта на пациента	Дата (dd/mm/yy)	
4. Алгоритъм на лечение	4.1	Първа визита в специализиран център	Дата на първа визита в специализиран център	Дата (dd/mm/yy)	
5. История на заболяването	5.1	Възраст	Възраст при поява на първи симптоми	Аntenатално/при раждане/дата (dd/mm/yy)/неопределено	
	5.2	Възраст при диагностицирането	Възраст при поставяне на диагнозата	Аntenатално/при раждане/дата (dd/mm/yy)/неопределено	
6. Диагноза	6.1	Диагноза на рядкото заболяване	Диагноза, поставена от специализирания център	Orpha код (силно препоръчително) Alpha код (ICD-9 код/ICD-9 CM код/ ICD-10 код)	
	6.2	Генетична диагноза	Генетична диагноза, поставена от специализирания център	Международна класификация на мутациите (HGVS) (силно препоръчителна) HGNS/OMIM код, Фенотип (HPO), Генотип (HGVS)	
	6.3		Недиагностициран случай	Как е описан недиагностицираният случай	
7. Проучване	7.1	Споразумение за контакт с изследователски цели	Информирано съгласие на пациентите за изследователски цели	Да/Не	Ако ДА да се отговори на 7.4
	7.2	Съгласие за отказ на данните	Информирано съгласие на пациентите нейните/неговите данни да бъдат отказани за други изследователски цели	Да/Не	
	7.3	Биологична проба	Биологичната проба на пациента е налична	Да/Не	
	7.4		Биологичната проба съхранена в биобанка	Да (да се използва линк)/Не	
8. Увреждане	8.1	Класификация на функционалност/инвалидизация	Инвалидизация на пациента според Международната за функционалност и инвалидизация	Инвалидизация/Точки	

Създаването на единен национален регистър на редките болести в България е заложено като приоритетна цел на Националната програма за редки болести (2009 – 2013), но практическото му реализиране е многократно отлагано във времето. В края на програмата са създадени експертни центрове по редки болести (124), които по данни на Националния център за обществено здраве и анализи (НЦОЗА) към 01 май 2022г. наброяват 20.

Таблица 9. Регистри на редките болести в България, според доклада на Orphanet от декември 2021г

Bulgaria (11 registries)		
ENGLISH LABEL OF THE REGISTRY/COHORT	COVERAGE	AFFILIATION
Bulgarian cystic fibrosis patient registry – contributes to the EURO CARE CF registry	National	Public
Bulgarian registry of patients with hereditary angioedema	National	Public
Duchenne and Becker muscular dystrophy and spinal muscular atrophy patient registries in Bulgaria – part of the TREAT-NMD network	National	Private non profit
National registry of patients with Wilson disease - BG	National	Private non profit
National registry of patients with Wilson disease - BG	National	Private non profit
National registry of patients with Wilson disease - BG	National	Private non profit
National registry of patients with Phenylketonuria - BG	National	Private non profit
National registry of patients with Primary immunodeficiencies (PID) - BG	National	Private non profit
National registry of patients with Thalassemia major- BG	National	Private non profit
National registry of patients with Wilson disease - BG	National	Private non profit
The Bulgarian registry of monogenic disorders	National	Public

През 2015 г. започва да функционира Национален регистър на пациентите с редките заболявания в изпълнение разпоредбите на Наредба № 16 от 30.07.2014 г. на МЗ. Информация за данните в него се предоставя от Националния център по обществено здраве и анализи въз основа на Закона за достъп до обществена информация, вътрешни правила за осигуряване на достъп до обществена информация и подаване на заявление за достъп до този вид данни. В заявлението се попълват трите имена, наименование и адрес на седалището на заявителя, описва се исканата информация, както и предпочитаната форма на достъп до нея.

По гореспоменатата наредба (Наредба № 16 от 30.07.2014 г. на МЗ), експертните центрове подават и актуализират информацията за пациенти с рядко заболяване в Националния регистър за редки заболявания. До февруари 2023г. в него са вписани едва 1570 пациенти с 71 редки заболявания. От тях само 116 пациента са регистрирани през последните 4 години.(таблица 10) За съжаление поради липсата на експертен център за редки очни заболявания няма регистрирани пациенти с редки очни заболявания.

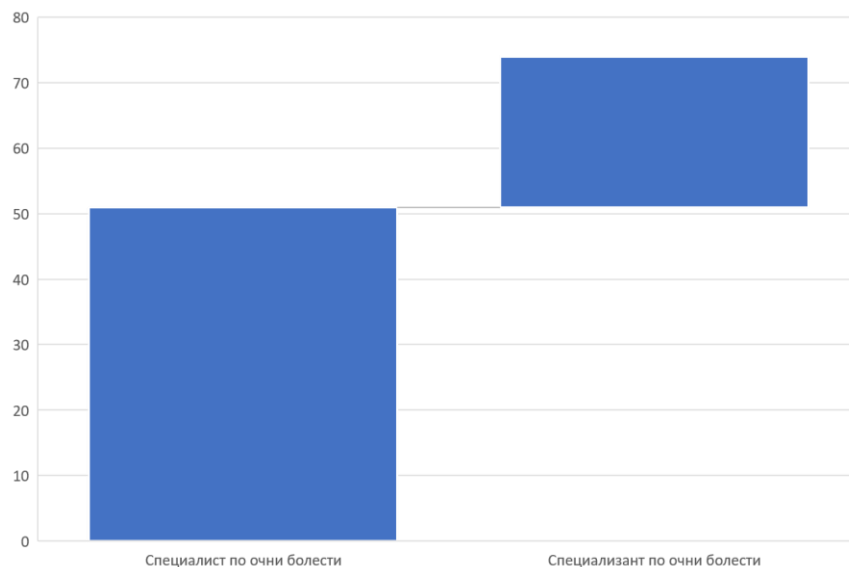
За да бъде разкрит експертен център за дадено рядко заболяване е необходимо първо самото рядко заболяване да бъде вписано в Списъка с редки заболявания на Р.България.

	Диагноза	Всичко регистрирани пациенти			2023 г.	2022 г.	2021 г.	2020 г.	2019 г.
		Общо	Живи	Починали					
Персистираща хиперинсулинемична									
1	хипогликемия на кърмачето	16	16	0	0	0	0	2	2
2	Бета таласемия майор	136	136	0	0	0	0	0	0
3	Нефамилна хипогамаглобулинемия	13	13	0	0	0	1	1	0
4	Жена с кариотип 46,XY	2	2	0	0	0	0	0	0
Обикновен променлив имунодефицит с преобладаващи нарушения в									
5	имунорегулаторните Т-клетки	14	14	0	0	0	0	0	1
6	Остра интермитентна (чернодробна) порфирия	24	22	2	0	0	0	0	0
7	Имунодефицит, неуточнен	28	27	1	0	0	0	5	4
8	Вроден дефицит на фактор VIII - Хемофилия А	119	118	1	0	0	0	0	0
9	Първична белодробна хипертония	19	17	2	0	0	0	0	0
10	Вроден дефицит на фактор IX - Хемофилия В	25	25	0	0	0	0	0	0
11	Синдром на Eisenmenger	10	10	0	0	0	0	0	0
12	Прогресивна системна склероза	1	1	0	0	0	0	0	0
13	Порфирия вариетата	22	22	0	0	2	0	0	0
14	Акромегалия и хипофизарен гигантизъм	144	142	2	0	0	0	0	0
15	Наследствена копропорфирия	1	1	0	0	0	0	0	0
16	Еритропоетична протопорфирия	3	3	0	0	0	0	0	0
17	Вродена еритропоетична порфирия	1	1	0	0	0	0	0	0
18	Порфирия кутана тарда	88	88	0	0	2	0	0	0
19	Синдром на Di George	12	12	0	0	0	2	1	1
Други обикновени променливи имунодефицитни състояния									
20	Атаксия-телеангиектазия [синдром на Louis-Var]	4	4	0	0	0	0	0	0
21		12	12	0	0	1	0	0	1
22	Селективен дефицит на имуноглобулин А [IgA]	22	22	0	0	0	1	1	4
Тежък комбиниран имунодефицит с ниско или нормално съдържание на В-клетки									
23		1	1	0	0	0	0	0	0
24	Преходна хипогамаглобулинемия при деца	5	5	0	0	1	0	0	0
25	Други уточнени имунодефицити	25	25	0	0	2	0	1	11
Тежък комбиниран имунодефицит с ниско съдържание на Т- и В-клетки									
26		2	1	1	0	0	0	0	0
Имунодефицит с преобладаващ дефект на антитела, неуточнен									
27		5	5	0	0	0	0	0	0
28	Синдром на хиперимуноглобулин Е [IgE]	7	7	0	0	0	1	2	0
Обикновен променлив имунодефицит с преобладаващи отклонения в броя и функцията на В-клетките									
29		4	4	0	0	1	0	0	1
Функционални нарушения на полиморфно-ядрените неутрофили									
30		7	7	0	0	0	1	0	0
Дискордантно свързване на камерите с									
31	артерните	31	31	0	0	0	0	0	0
32	Междукामерен септален дефект	105	104	1	0	0	0	0	0
33	Предсърднокамерен септален дефект	41	41	0	0	0	0	0	0
34	Удвоен изходен отвор на дясната камера	12	12	0	0	0	0	0	0
35	Отворен дуктус артериозус	37	37	0	0	0	0	0	0
36	Синдром на хипопластичното дясно сърце	9	9	0	0	0	0	0	0
37	Вродена стеноза на аортната клапа	22	22	0	0	0	0	0	0
38	Удвоен камерен входен отвор	20	20	0	0	0	0	0	0
39	Коарктация на аортата	25	25	0	0	0	0	0	0
40	Дефицит на аденозиндезаминаза [ADA]	1	1	0	0	0	0	0	0
41	Други комбиниран имунодефицити	2	2	0	0	0	0	0	0
Обикновен променлив имунодефицит, неуточнен									
42		6	6	0	0	0	0	0	2
Имунодефицит, свързан с други уточнени значители дефекти									
43		2	1	1	0	0	0	0	0
44	Идиопатична нефамилна дистония	16	16	0	0	0	0	0	3
45	Идиопатична орофациална дистония	1	1	0	0	0	0	0	0
46	Наследствена хипогамаглобулинемия	4	4	0	0	0	1	0	1
47	Хорея на Huntington	6	6	0	0	1	0	0	0
48	Дефекти в системата на комплемента	10	10	0	0	0	0	0	0
Селективен дефицит на имуноглобулин М									
49	[IgM]	2	2	0	0	0	0	0	0
Дефицит на главния хистокомпабилен комплекс клас II									
50		1	1	0	0	0	0	0	0
51	Атрезия на белодробната артерия	6	6	0	0	0	0	0	0
Други вродени аномалии на сърдечната преграда									
52		1	1	0	0	0	0	0	0
53	Хипопитuitarизъм	178	177	1	0	0	1	13	15
54	Болест на von Willebrand	9	9	0	0	0	0	0	0
Вроден дефицит на други фактори на кръвосъсриването									
55		10	10	0	0	0	0	0	0
56	Общ артериален трункус	5	5	0	0	0	0	0	0
Тотално аномално вливане на белодробните вени									
57		5	5	0	0	0	0	0	0
58	Аортопулмонален септален дефект	3	3	0	0	0	0	0	0
59	Синдром на Cushing с хипофизарен произход	71	71	0	0	0	0	0	1
60	Синдром на Turner	31	31	0	0	0	1	2	2
Синдроми на вродени аномалии, свързани предимно с нисък ръст - синдром на Prader-Willi									
61		20	20	0	0	0	0	2	0
62	Анемия на Fanconi	1	1	0	0	0	0	0	0
Селективен дефицит на подкласове на имуноглобулин G [IgG]									
63		5	5	0	0	0	0	1	2
64	Болест на Фабри	21	21	0	0	0	0	0	0
65	Болест на Wilson	55	53	2	0	0	0	0	1
66	Хемохроматоза	2	2	0	0	0	0	0	0
Имунодефицит, свързан със значителни дефекти, неуточнен									
67		1	1	0	0	0	0	0	0
68	Спастична крива шия	12	12	0	0	3	3	4	0
69	Блефароспазъм	7	7	0	0	1	1	1	1
Имунодефицит с повишен имуноглобулин М									
70	[IgM]	1	1	0	0	0	1	0	0
Други имунодефицитни състояния с преобладаващ дефект на антитела									
71		1	1	0	0	1	0	0	0

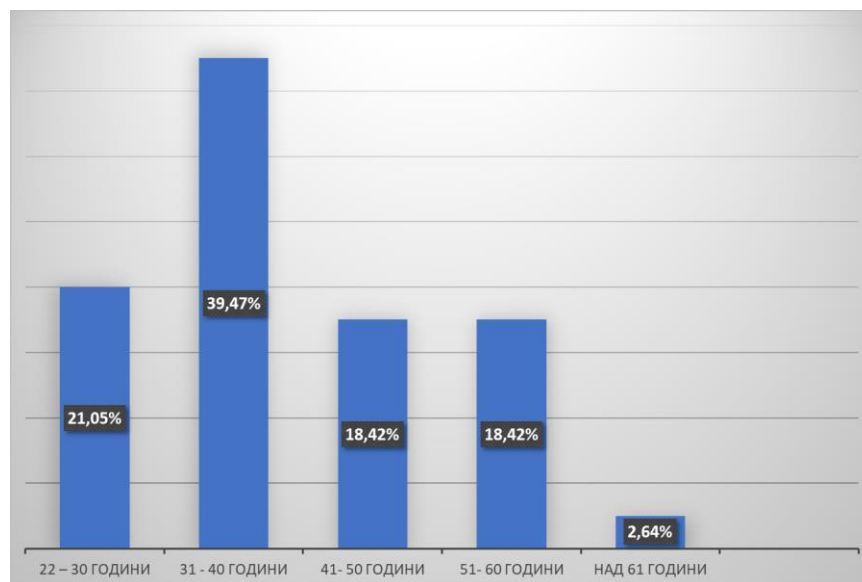
Таблица 10. Извадка от Националния регистър за редки заболявания на Р.България, отразяваща броя регистрирани пациенти и заболявания от създаването на списъка до 2023г, както и включените пациенти с редки заболявания през последните 4 години

2. Оценка на познанията за редките болести сред офталмолозите.

Във входа на проучването се обработиха и анализираха 74 въпросника, попълнени от 51 специалисти по очни болести (средна възраст $39,5 \pm 4,4$ години) и 23 специализанта по очни болести (средна възраст $26,6 \pm 2,1$ години), работещи и обучаващи се на територията на България (фигура 23 и фигура 24).

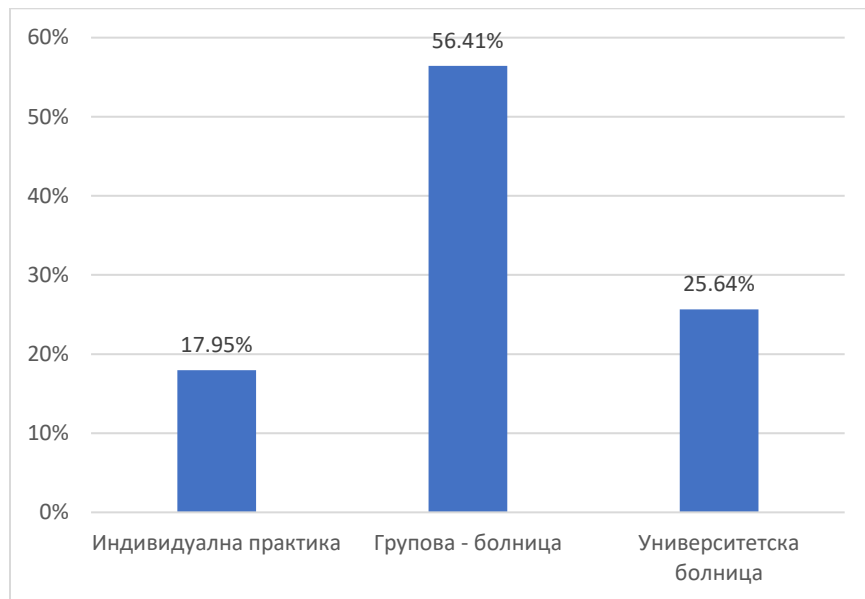


Фигура 23. Схематично представяне на извадката от специалисти и специализанти по очни болести, попълнили въпросника в настоящото проучване



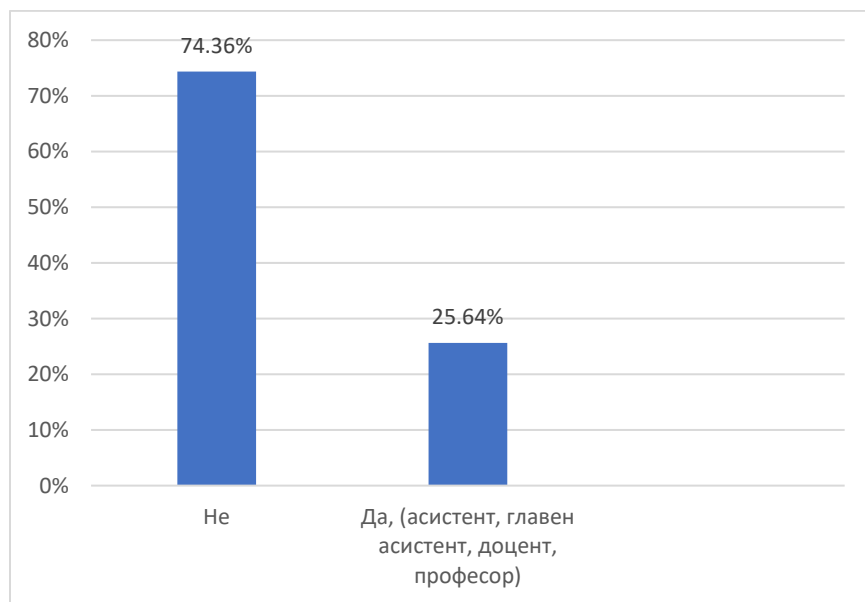
Фигура 24. Процентно представяне на попълнените въпросника според годините.

Над 80% от участниците работят в групова практика-болница и университетска болница, а 17,96% - в индивидуална практика (фигура 25).



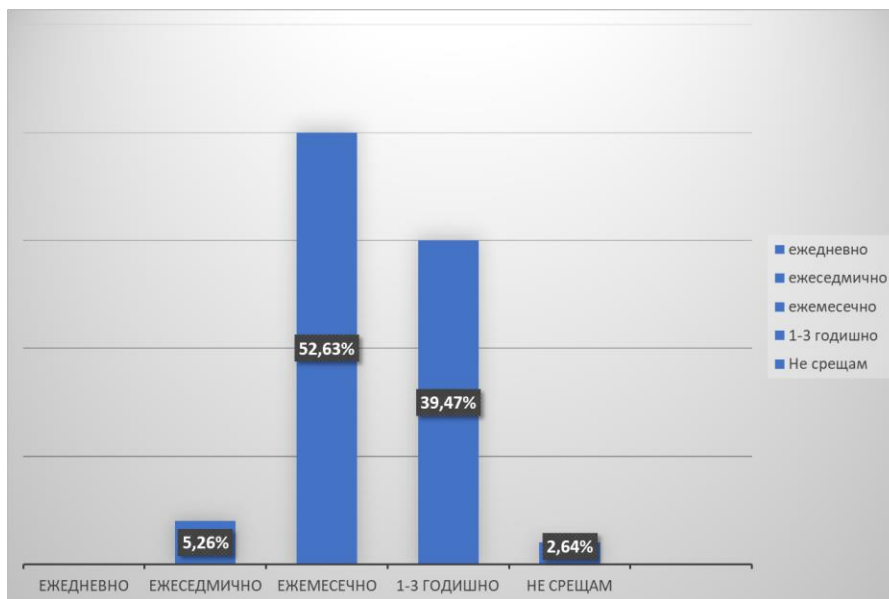
Фигура 25. Разпределение на попълнителяте въпросника според практиката, в която работят.

74,36% от попълнителяте въпросника нямат академична афилиация, а 25,65% - имат такава (фигура 26).



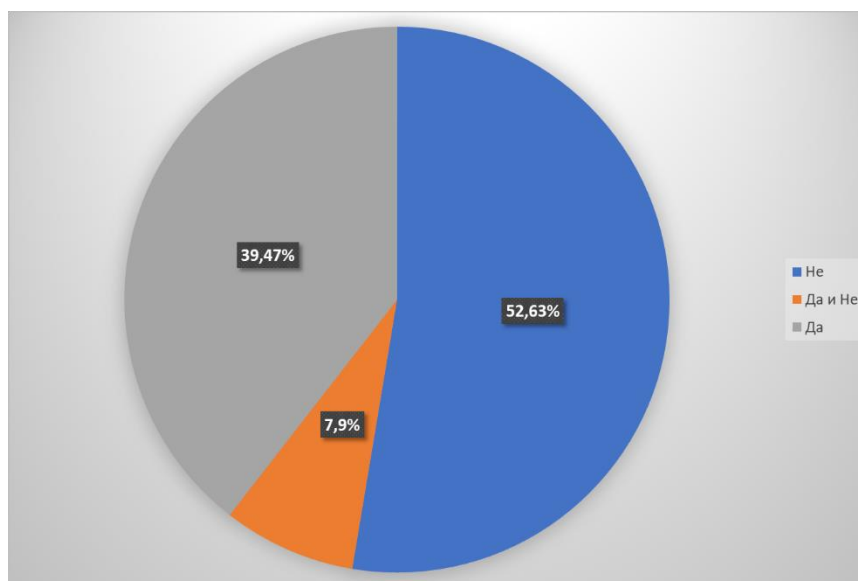
Фигура 26. Процентно разпределение според академичната афилиация. на участниците попълнили изготвения в хода на проучването въпросник.

Близо половината от участниците - 52,63% са посочили ,че срещат ежемесечно пациент с рядко очно заболяване, 39,47% - 1-3 пъти годишно и едва 2,64% - не срещат такива пациенти в практиката си (фигура 27).



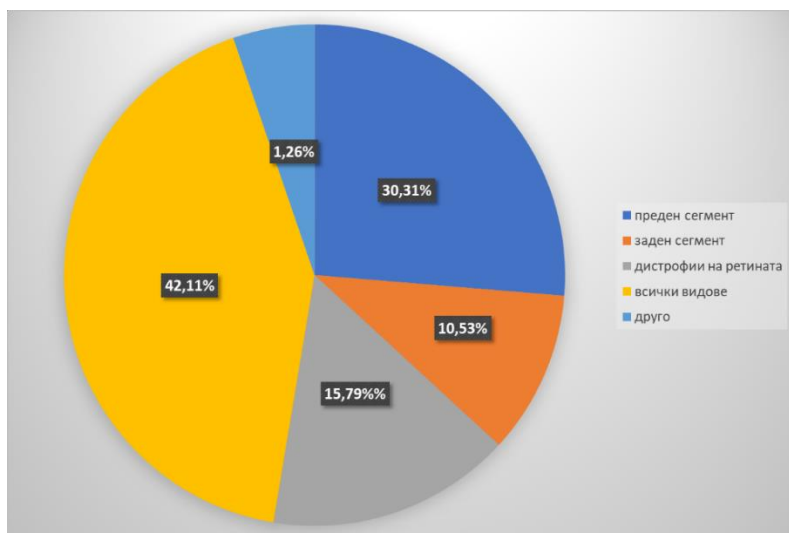
Фигура 27. Графично представяне на отговорите на въпроса “ Колко често срещате редки заболявания във вашата практика?”

Над половината от участниците са посочили, че не лекуват и реферират пациенти с редки очни заболявания. 7,9% са добавили отговор „и да и не“, а 39,47% са посочили че лекуват редки очни заболявания (фигура 28).



Фигура 28. Процентно разпределение на отговорите на въпроса „Лекувате ли редки заболявания?“

От лекуващите редки очни заболявания - 42,11% са посочили, че лекуват всички видове редки заболявания, 30,31% - заболявания на преден очен сегмент, 10,53% са отбелязали, че лекуват редки очни заболявания на заден очен сегмент, 15,79% - дистрофии на ретината, а 1,26% - друго, посочвайки заболявания обхващащи и преден и заден очен сегмент както и комплексни състояния (фигура 29).



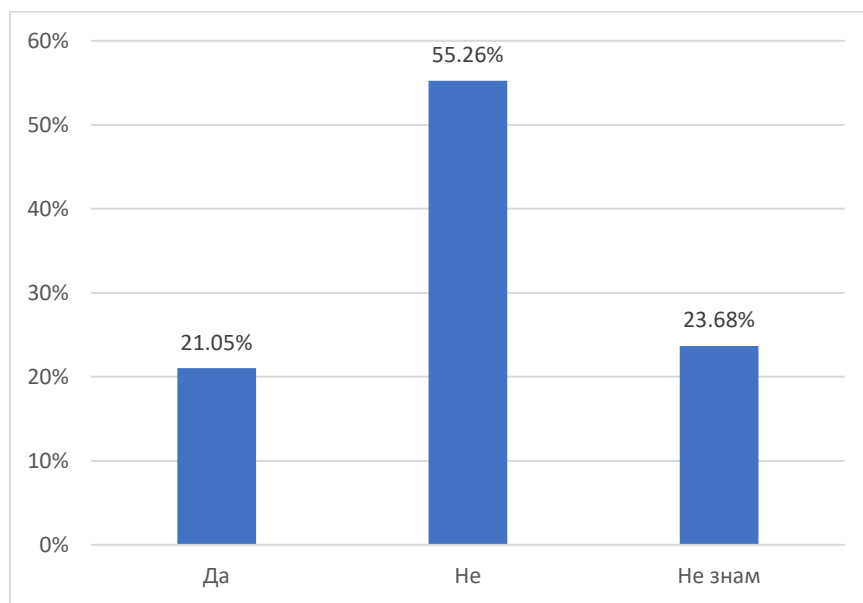
Фигура 29. Схематично представяне на вида редки заболявания, който попълнилите въпросника очни лекари лекуват.

Отговорилите на въпроса „Ако НЕ лекувате редки заболявания към кого ги реферирате?“ са посочили, че насочват пациентите към друг колега, специалист по очни болести - 63,33% , към специалист по редки заболявания – 26,67% , а 10% са оградрили отговор друго и са допълнили лекар със специалност медицинска генетика, Катедра по медицинска генетика към МУ-Варна, Катедра по медицинска генетика към МУ- София. (фигура 30)



Фигура 30. Процентно разпределение на отговорилите на въпроса „Ако НЕ лекувате редки заболявания към кого ги реферирате?“

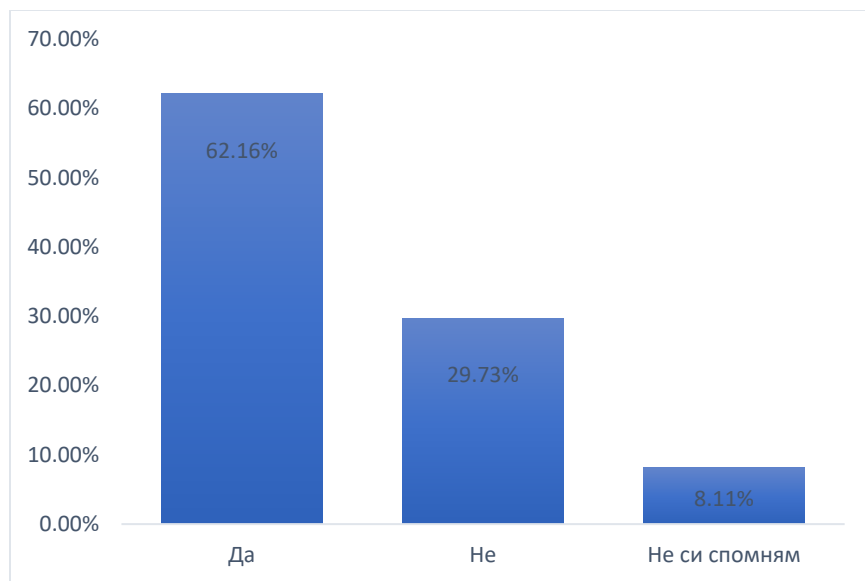
Според 55,26% от попълнените въпросника в България няма референтен център по редки очни заболявания, за 21,05% има такъв референтен център, а 23,68% не знаят дали съществува такъв (фигура 31).



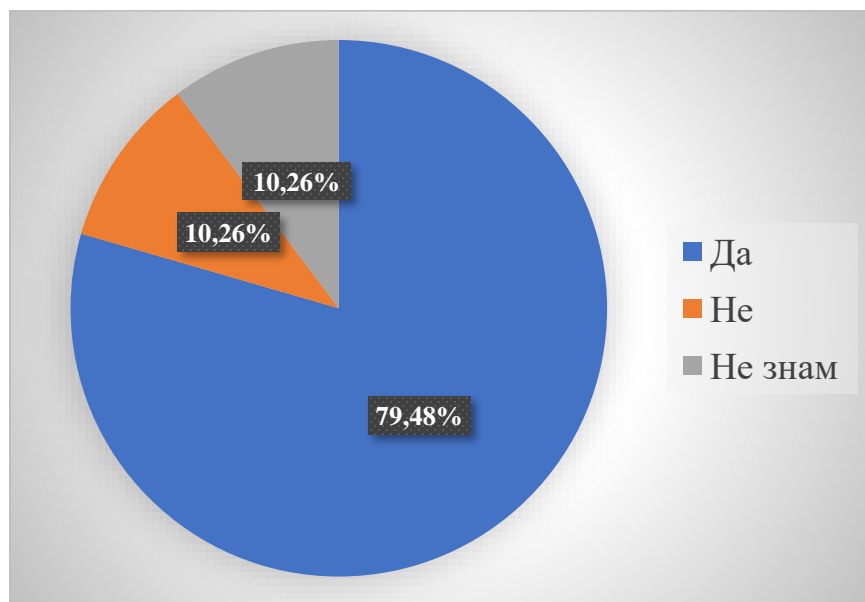
Фигура 31. Разпределение на отговорите на въпроса „Има ли в България референтен център за редки очни заболявания?“

В същото време на отвореният въпрос „Към кой референтен център се обръщате ако имате нужда от професионална консултация“, отговорилите са посочили, че реферират пациентите към СБОБАЛ-Варна, УМБАЛ Александровска болница -гр.София, Катедра по медицинска генетика-гр.Варна, Катедра по медицинска генетика-гр.София и името на конкретен специалист.

Близо 60% - 62,16% от специалистите и специализанти по очни болести споделят, че по време на обучението си са имали специфични занятия/лекции, посветени на профилактика, диагностика и лечение на редки заболявания (фигура 32), но над 70% (79,48%) от взелите участие във въпросника смятат, че това обучението не е достатъчно (фигура 33).

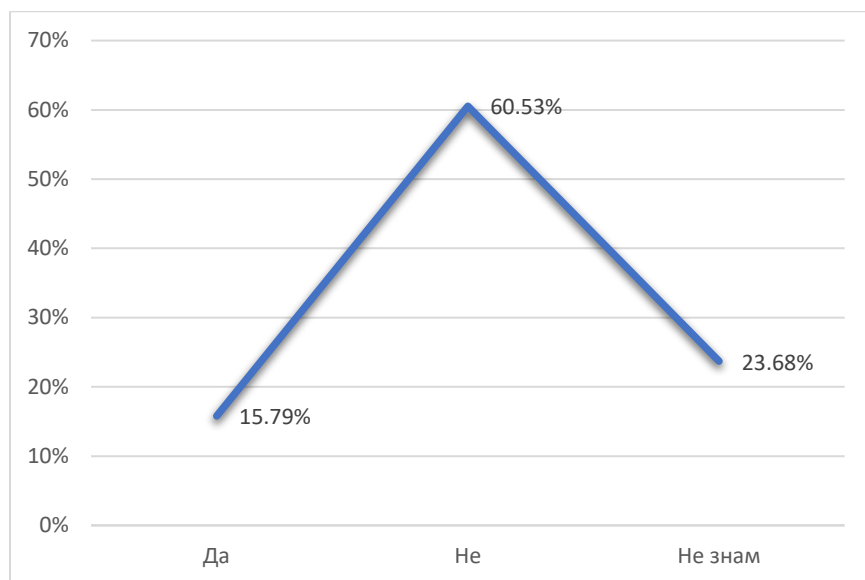


Фигура 32. Анализ на отговорите на въпроса : По време на обучението си имали ли сте специфични занятия/лекции, посветени на профилактика, диагностика и лечение на редки заболявания?*

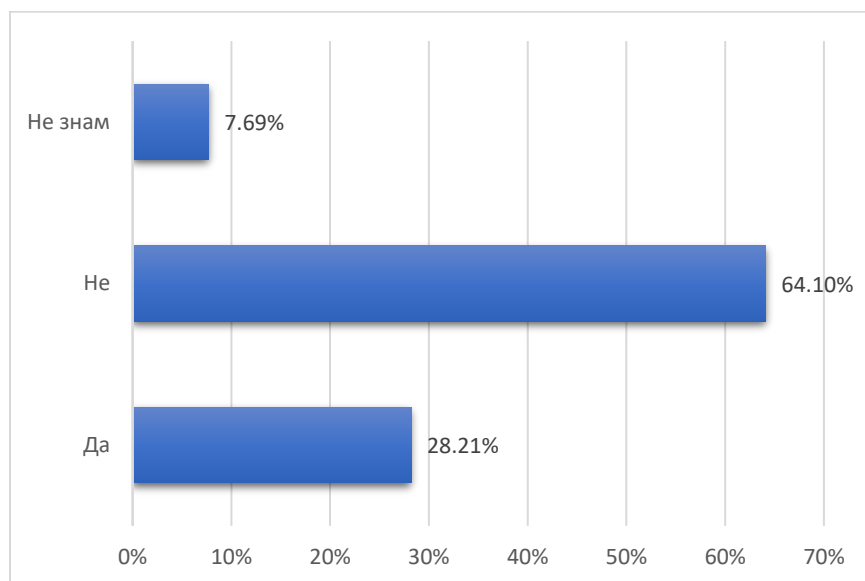


Фигура 33. Процентно разпределение на отговорите на въпроса: „Смятате ли, че обучението по медицина НЕ включва достатъчно занятия по профилактика диагностика и лечение на редки заболявания?“

За над 60 % от попълнените въпросника (съответно 60,53% и 64,10%), българските лекари и офталмолози не получават професионална подготовка за профилактика диагностика и лечение на редки заболявания (фигура 34 и фигура 35).

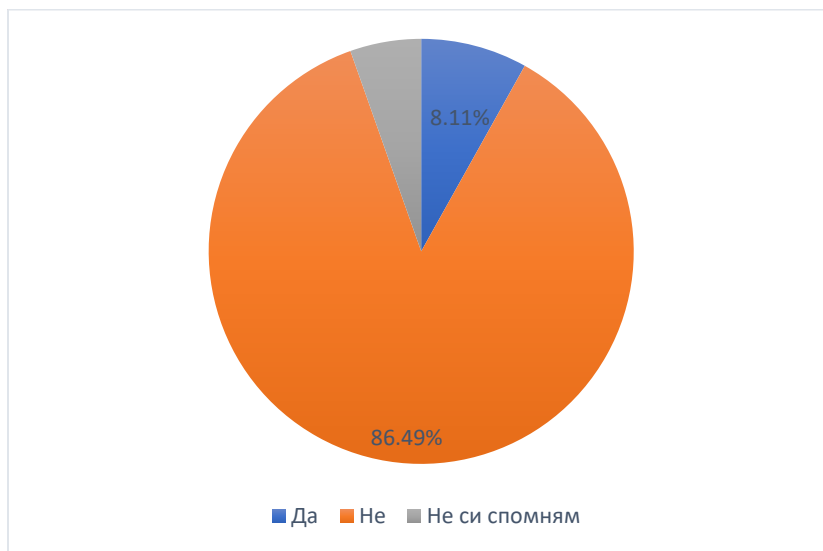


Фигура 34. Процентно разпределение на отговорилите на въпроса „Смятате ли че българските лекари получават професионална подготовка за профилактика, диагностика и лечение на редки заболявания?“



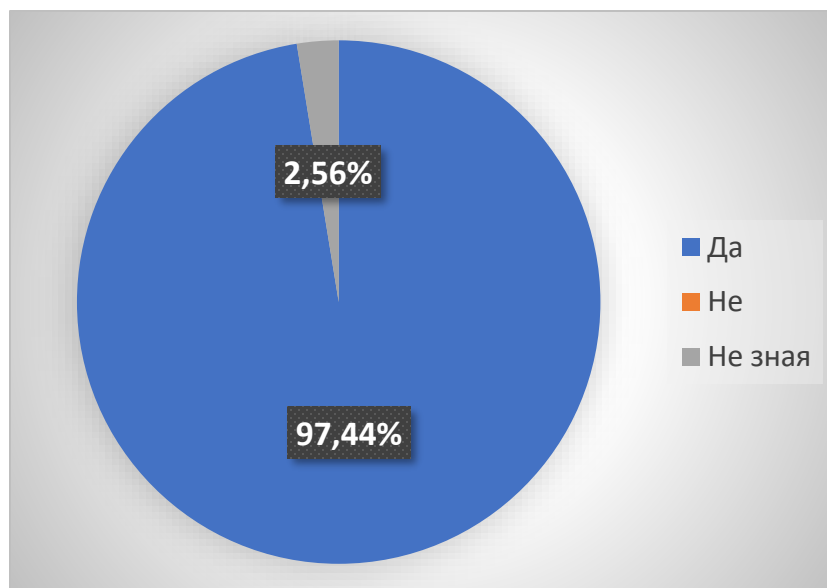
Фигура 35. Процентно разпределение на отговорилите на въпроса „Смятате ли че българските офталмолози получават професионална подготовка за профилактика диагностика и лечение на редки заболявания?“

Анализът на въпросниците сочи, че над 80% от попълнените въпросниците са отговорили, че не са имали шанс за специализирано следдипломно обучение за профилактика, диагностика и лечение на редки заболявания. (фигура 36)



Фигура 36. Представяне в схематичен вид резултатите от отговорите на въпроса „Имали ли сте шанс за специализирано следдипломно обучение за профилактика, диагностика и лечение на редки заболявания?“

Анализът на изготвените в настоящото прочуване въпросници относно информираността за редките очни заболявания на специалисти и специализанти по очни болести, показва почти единодушен положителен отговор на участниците за необходимостта от създаването на регистър за редките очни заболявания - 97,44% отговарят с „Да“ на въпроса „Има ли нужда от регистър на редките очни заболявания в България?“ (фигура 37). Едва 2,56% са отговорили с „не зная“ и нито един не е посочил отговор "Не".



Фигура 37. Процентно разпределение на отговорите на въпроса ” Има ли нужда от регистър на редките очни заболявания в България?“

Въпросникът дава ориентировъчна оценка за познанията на българските офталмолози относно редките заболявания. Резултатите по отношение професионалната подготовка за профилактика, диагностика и лечение на редки заболявания в нашето проучване са сходни с резултатите от проучване проведено в Полша сред 165 медицински специалисти – 64,10% от анкетираните офталмолози и специализанти по очни болести, попълнили въпросника и над 90% от анкетираните медицински специалисти в Полша, определят подготовката за редките заболявания по време на обучението си за недостатъчна.(15) Професионалните умения, необходими за подобряване на управлението на редките болести, изискват придобиване на нови клинични квалификации. За съжаление над 80% от анкетираните от нас офталмолози и специализанти по очни болести са споделили, че не са имали шанс за специализирано следдипломно обучение в тази област. Близко половината от анкетираните срещат ежемесечно пациент с рядко очно заболяване и пак същият процент – не лекува пациентите с рядко очно заболяване, а ги реферират -към болнично заведение, конкретен специалист.

Няма анкетиран, който да е на мнение, че няма нужда от регистър за редките очни заболявания. Вярваме, че създаването на добре функциониращ регистър би спомогнало за качествено събиране на данни, така необходими в тази област на медицината.

3. Клинична оценка на редки очни заболявания по класификацията на Orphanet.

За целите на настоящото проучване за периода 2017-2022г. в СБОБАЛ-Варна са проследени проспективно 39 пациенти с рядко очно заболяване. Пациентите участващи в проучването са с редки заболявания на зрителния анализатор според класификацията на Orphanet. И са разпределени в следните групи :

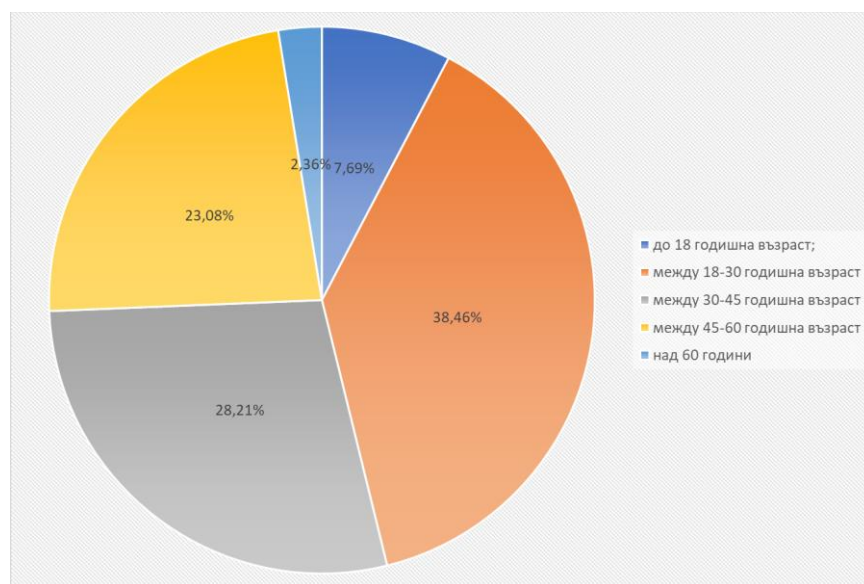
- Първа група: Невро-офталмологични заболявания - един пациент със синдром на Usher;
- Втора група: Редки заболявания на предния очен сегмент- пет пациента с аниридия, един с Наследствена вродена ендотелна дистрофия, един пациент с дистрофия на Шнайдер, един с дистрофия за Salzmann, 1 със задна полиморфна дистрофия, 3-ма с с дистрофия „Map-dot-fingerprint”, 6-ма с дистрофия на Fuchs, 5-ма с латисова дистрофия;
- Трета група: Редки заболявания на задния очен сегмент- шест пациента с пигментен ретинит, три пациента с Болест на Щаргард, 2-ма с болест на Best, 2-ма – с дистрофия на макулна;
- Четвърта група: Увеити - един с пациент с Vogt-Koyanagi-Harada ;
- Пета група: Заболявания обхващащи повече от една структура- един пациент с очен пемфигуит.

Таблица 11. Разпределение на пациентите по диагноза, брой и пол.

Диагноза	брой	пол	
		мъже	жени
Първа група: Невро-офтамологични заболявания	1	1	
Втора група: Редки заболявания на предния очен сегмент	23	6	17
Трета група: Редки заболявания на задния очен сегмент	13	10	3
Четвърта група: Увеити	1	1	
Пета група: Заболявания обхващащи повече от една структура	1		1

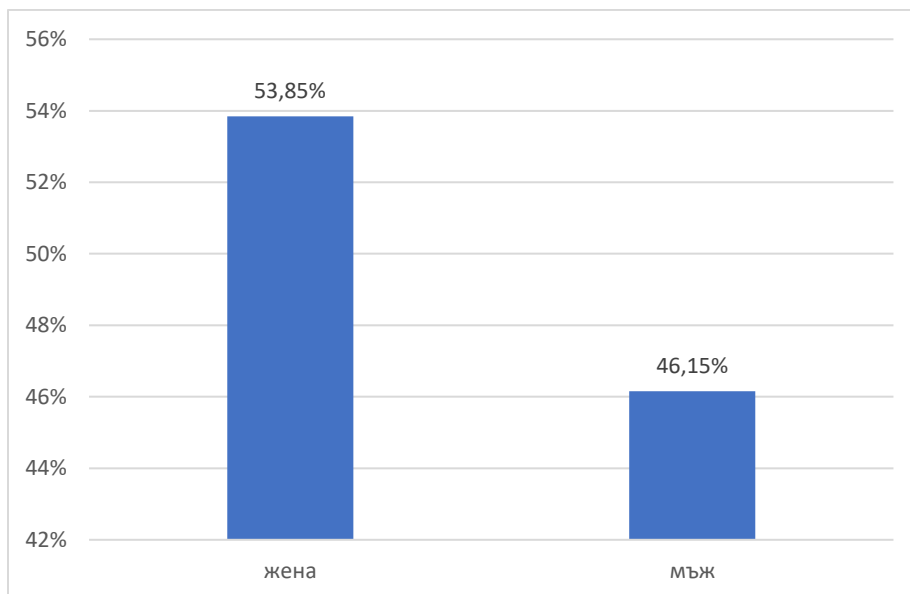
Трима от проследените пациентите са деца под 18 годишна възраст. Прегледите и анкетното проучване се извършваха с присъствието на родител.

Средната възраст на прослените пациенти е 37 г. , като най- младият пациент е на 12години, а най-възрастният на 62 години (фигура 38).



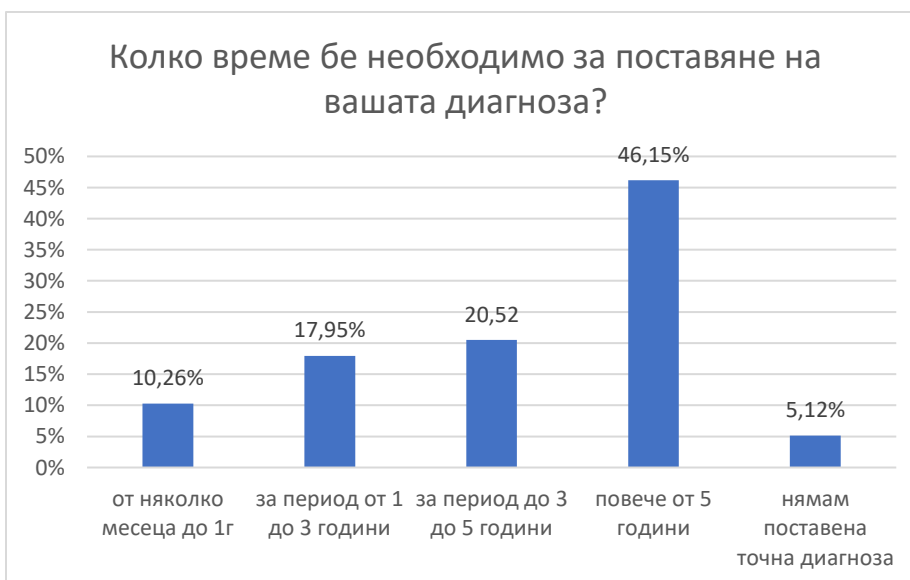
Фигура 38. Процентно разпределение на пациентите по години

Женският пол превалира във втора група - редки заболявания на преден очен сегмент, а мъжкият във трета група - редки заболявания на заден очен сегмент.

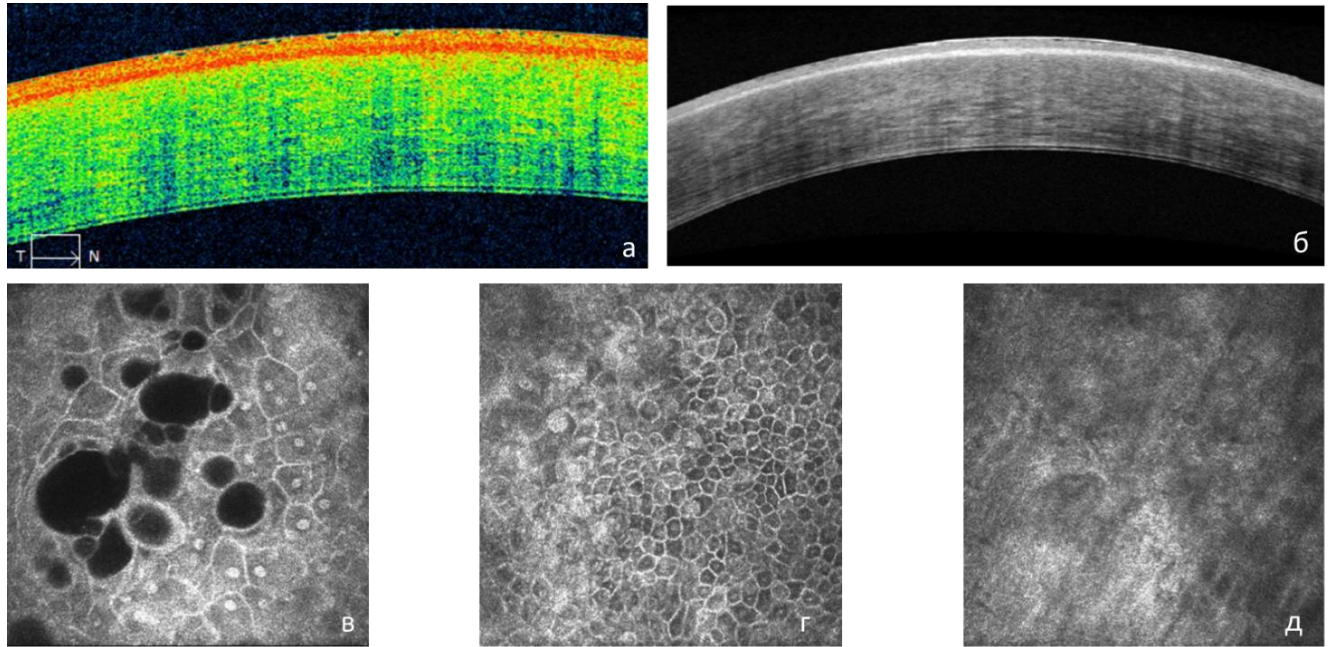


Фигура 39. Процентно разпределение на анкетираните по пол

Забавянето на диагнозата е съществен проблем при пациентите с редки заболявания. Резултатите от проведената от нас анкета относно времевата линия за поставяне на диагноза (била то и само клинична) са аналогична на изследването на Eurordis, проведено в 17 европейски страни за осем редки заболявания (фигура 40). Данните от това проучване посочват, че поставянето на неточна диагноза е довела до безполезна медицински интервенции при 16% от участниците, неподходящо медицинско лечение - при 33%, а 10% са получили психологическа помощ поради предположение, че симптомите са психосоматични.(24) От участниците в нашето проучване само при един установихме извършване на ненужно хирургично лечение поради погрешно поставена водеща клинична диагноза.(фигура 41)

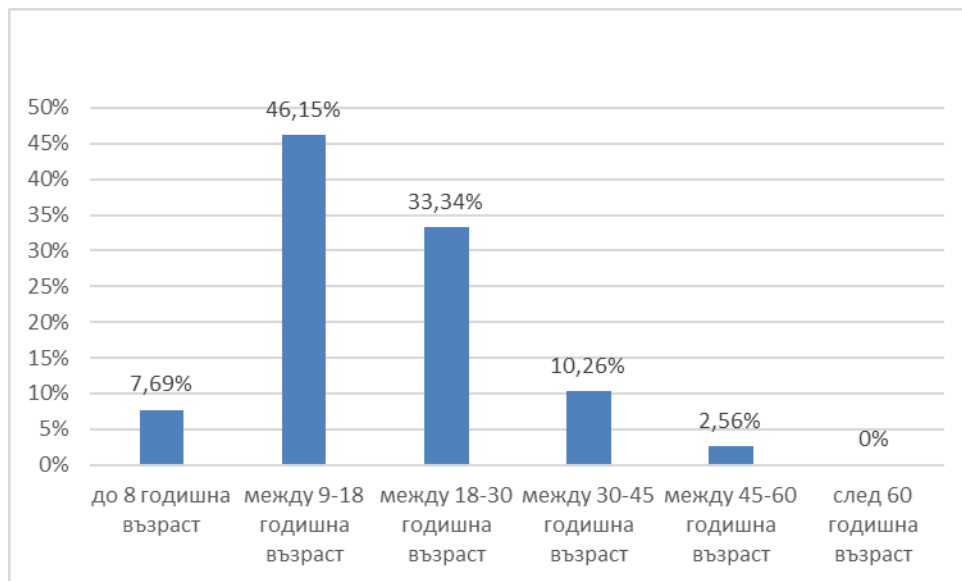


Фигура 40. Процентно разпределение на отговорите на въпроса “Колко време бе необходимо за поставяне на вашата диагноза?”



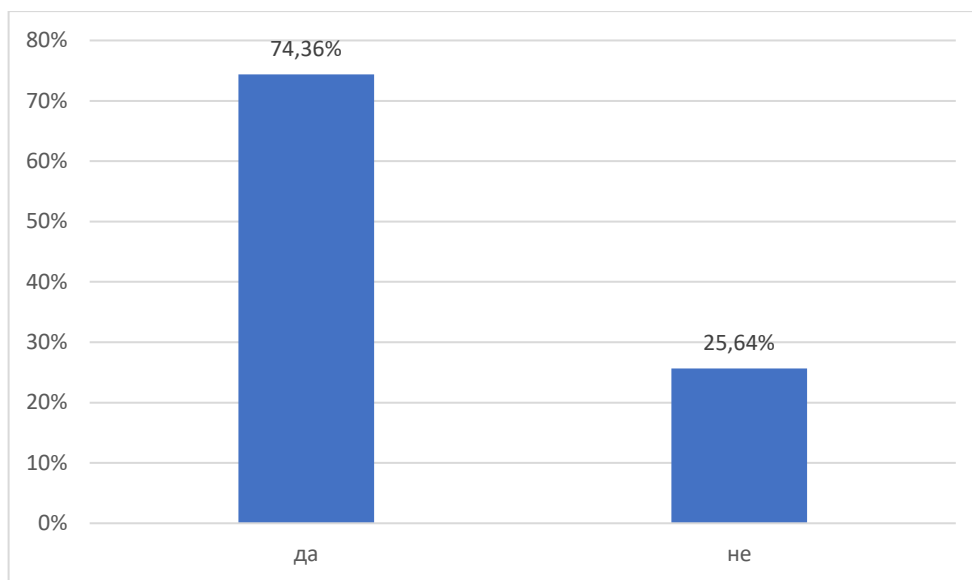
Фигура 41. OCT-AS (а и б) и снимки от LSCM (в,г,д) на дете на 9 години с Вродена наследствена ендотелна дистрофия (CHED), постъпващо в клиниката за трето мнение след провеждано терапевтично и хирургично лечение под друга водеща диагноза.а) и б) -епителни кисти, удебелен епителен слой с подлежаща видима мембрана на Боуман, увеличена дебелина на стромата и на Десцетова мембрана; в) базални епителни клетки и хиперрефлексивни граници;хиперфлуоресцентни ядра на повърхностните клетки ; г) базални епителни клетки; д)абнормалан строма.

Над 50% от проследените и анкетирани пациенти са посочили, че диагнозата на заболяването им е поставена до навършване на 18 годишна възраст. (фигура 42)



Фигура 42. Процентно разпределение на отговорите на въпроса: „Кога е поставена вашата диагнозата?“

Близо 74% от попълнилите анкетата пациенти посочват, че имат близки, роднини, засегнати от същото заболяване (фигура 43). В същото време 33% от респондерите смятат, че нямат рядко генетично заболяване (фигура 44).



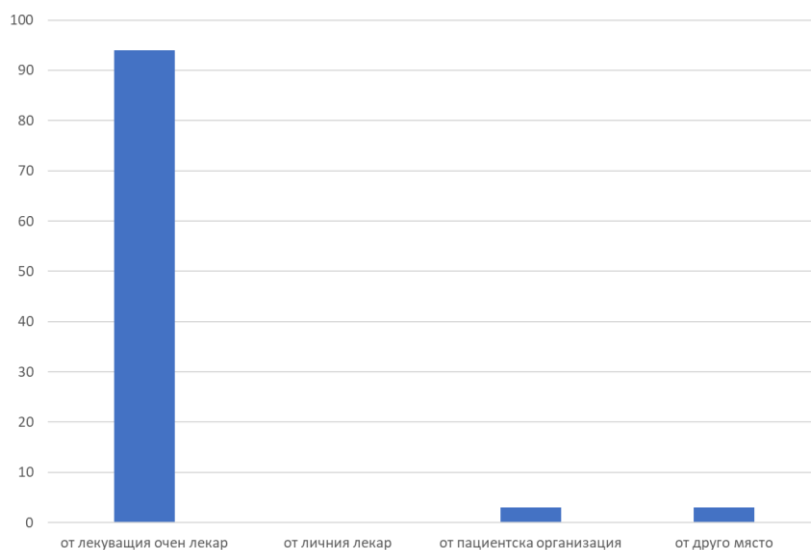
Фигура 43. Процентно разпределение на отговорите на въпроса“ Имате ли близки, роднини (деца, майка, баща, роднини от втора линия) засегнати от същото рядко заболяване като вашето?“



Фигура 44. Графично представяне в проценти на отговорите на въпроса „Имате ли рядко генетично заболяване?“

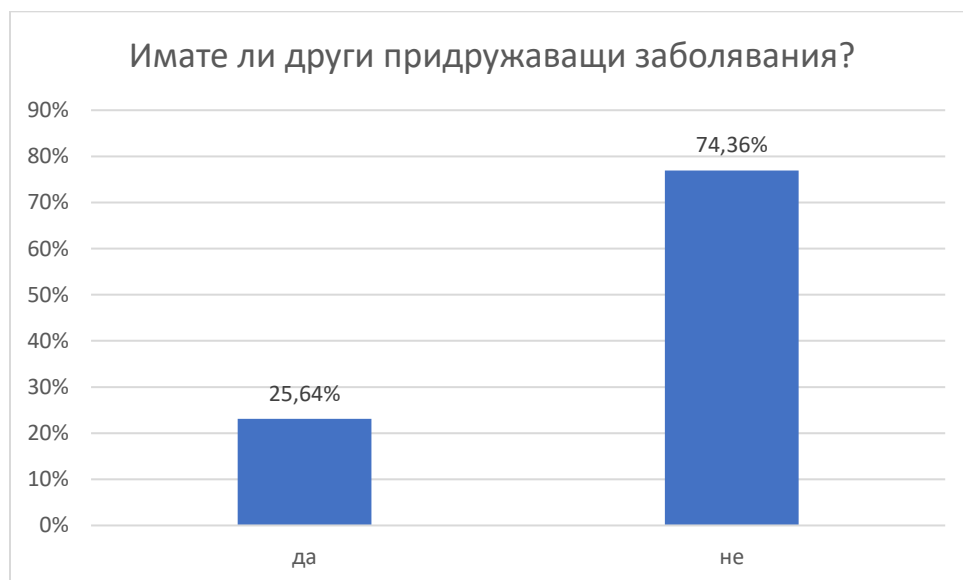
За съжаление само един от проследените пациенти в настоящото проучване е с генетично доказана диагноза, след насочване от лекуващия офталмолог за извършване на генетично изследването, а при двама - клиничната диагноза е работна.

Над 90% от участващите в анкетата посочват ,че получават информация за своето заболяване от лекуващия очен лекар. (фигура 45)



Фигура 45. Процентно разпределение на отговорилите на въпроса:“ Откъде получавате информация за вашето заболяване и възможности за лечение?“

Придружаващи заболявания са посочили 23% от проследените пациенти.(фигура 46)



Фигура 46. Процентно разпределение на отговорилите на въпроса: “Имате ли придружаващи заболявания?“

Анализът на попълнените от пациентите с рядко очно заболяване анкети показва, че често пациентите не знаят точната си диагноза, а при 46,15% е било необходимо повече от 5 години за поставянето ѝ.

Благодарение на научно - технологичния прогрес, днес е възможно извършването на голяма гама от изследвания на тъканно, молекулно и биохимично ниво както и визуализация и точна топографска локализация на увредата. Анализът на данните от проследените пациенти по изготвените от нас алгоритми ни дава основание да приемем, че микроструктурния анализ на редките очни заболявания с високотехнологична апаратура подпомага и допълват клиничната диагноза, особено в случаите когато липсва генетично изследване и генетично потвърдена диагноза, спомага за проследяването и позволява да се извърши оценка на проведено лечение.

Само един от проследените в настоящият труд пациентите е с генетично потвърдена диагноза. Управлението на редките очни заболявания не трябва да се ограничава до клинична оценка - пациентите трябва да бъдат насърчавани да се подлагат на генетично изследване за потенциална гена идентификация, което би им позволило участие в изпитвания за лечение с гена терапия.

4. Създаване на модел за регистрация на рядко очно заболяване – Аниридия.

Списъкът на редките болести в България се утвърждава и изменя от Министерство на здравеопазването в това число от Министъра на здравеопазването, по препоръка на Комисията по редки болести.

Първият официалният списък на редките болести е обнародван през ноември 2015г. с Министерска заповед РД-01-277/27.11.2015г. Първоначално съдържа 116 редки заболявания, кодирани на базата на МКБ-10. С министерска заповед РД-01-92 от 30 март 2016г. се добавят още 18 нозологични единици към списъка.(125) До началото на 2020г. - в този списък са включени едва 142 заболявания.(77) (таблица 12)

Таблица 12. Редки заболявания, включени в националния списък на редките заболявания със заповед на министъра на здравеопазването на Република България за периода 2015-2020г.

Рубрика по МКБ	Код по МКБ/ код съгласно базата данни "Орфанет"	Заболяване
2015г.		
Таласемия	D56.1	Бета-таласемия
	Код съгласно базата данни "Орфанет" - ORPHA231214	Таласемия майор
	Код съгласно базата данни "Орфанет" -ORPHA231222	Таласемия интермедия
Придобита хемолитична анемия	D59.5	Пароксизмална нощна хемоглобинурия
Други апластични анемии	D61.0	Конституционна апластична анемия
	Код съгласно базата данни "Орфанет" - ORPHA84	Анемия на Фанкони
	Код съгласно базата данни "Орфанет" - ORPHA 124	Синдром на Blackfan-Diamond
Други анемии	D64.4	Конгенитална дизеритропоетична анемия

Вроден дефицит на фактор VIII	D66	Вроден дефицит на фактор VIII
Вроден дефицит на фактор IX	D67	Вроден дефицит на фактор IX
Други нарушения на кръвосъсирването	D68.0	Болест на Von Villebrand
	D68.2	Вроден дефицит на други фактори на кръвосъсирването
Пурпура и други хеморагични състояния	D69.3	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
Имунодефицит преобладаващ недостиг на антитела	D80.0	Наследствена хипогамаглобулинемия
	D80.1	Нефамилна хипогамаглобулинемия
	D80.2	Селективен дефицит на имуноглобулин А [IgA]
	D80.3	Селективен дефицит на подкласове на имуноглобулин G [IgG]
	D80.4	Селективен дефицит на имуноглобулин M [IgM]
	D80.5	Имунодефицит с повишен имуноглобулин M [IgM]
	D80.6	Дефицит на антитела с близки до нормата имуноглобулини или с хиперимуноглобулинемия
	D80.7	Преходна хипогамаглобулинемия при деца
	D80.8	Други имунодефицитни състояния с преобладаващ дефект на антитела
D80.9	Имунодефицит с преобладаващ дефект на антитела неуточнен	
Комбинирани имунодефицитни състояния	D81.0	Тежък комбиниран имунодефицит с ретикулна дисгенезия
	D81.1	Тежък комбиниран имунодефицит с ниско съдържание на Т- и В-клетки
	D81.2	Тежък комбиниран имунодефицит с ниско или нормално съдържание на В-клетки
	D81.3	Дефицит на аденозиндезаминаза (ADA)
	D81.4	Синдром на Nezelof
	D81.5	Дефицит на пурин-нуклеозид-фосфорилаза (PNP)
	D81.6	Дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас I
	D81.7	Дефицит на главния хистокомпатибилен комплекс клас II
	D81.8	Други комбинирани имунодефицити
D81.9	Комбиниран имунодефицит, неуточнен	
Имунодефицит, свързан с други значителни дефекти	D82.0	Синдром на Wiskott-Aldrich
	D82.1	Синдром на Di George
	D82.2	Имунодефицит с къси крайници
	D82.3	Имунодефицит като резултат от наследствен дефект, предизвикан от вируса Epstein-Barr
	D82.4	Синдром на хиперимуноглобулин E (Ig E)
	D82.8	Имунодефицит, свързан с други уточнени значителни дефекти
D82.9	Имунодефицит, свързан със значителни дефекти, неуточнен	
Обикновен променлив имунодефицит	D83.0	Обикновен променлив имунодефицит с преобладаващи отклонения в броя и функцията на В-клетките
	D83.1	Обикновен променлив имунодефицит с преобладаващи нарушения в имунорегулаторните Т-клетките
	D83.2	Обикновен променлив имунодефицит с автоантитела към В и Т-клетките
	D83.8	Други обикновени променливи имунодефицитни

		състояния
	D83.9	Обикновен променлив имунодефицит, неуточнен
Други имунодефицити	D84.0	Дефект на функционалния антиген-1 [LFA-1] на лимфоцитите
	D84.1	Дефекти в системата на комплемента
	D84.8	Други уточнени имунодефицити
	D84.9	Имунодефицит, неуточнен
Хипопаратиреоидизъм	E20.0	Идиопатичен хипопаратиреоидизъм
Хиперфункция на хипофизата	E22.0	Акромегалия и хипофизарен гигантизъм
	E22.1	Хиперпролактенемия
	E22.8	Други хиперфункции на хипофизата
Хипофункция и друга разстройство на хипофизата	E23.0	Хипопитуитаризъм
	E23.2	Безвкусен диабет
Синдром на Кушинг	E24.0	Синдром на Cushing с хипофизарен произход
Други разстройства на надбъбречните жлези	E27.1	Първична недостатъчност
Разстройства на обмяната на ароматните аминокиселини	E70.0	Класическа фенилкетонурия
Други разстройства на обмяната на аминокиселините	E72.2	Разстройства в метаболитния цикъл на уреята
Други разстройства на обмяната на въглехидратите	E74.0	Болест на натрупването на гликоген - Болест на Помпе
	E75.2	Други сфинголипидози — Болест на <i>homo</i> . Болест на Фабри, Болест на Ниeman — Пик тип С
Разстройства на обмяната на сфинголипидите с други нарушения на натрупване на липидите	Код съгласно базата данни "Орфанет" - ORPHA355	Болест на Гоше
	код съгласно Базата данни "Орфанет" ORPHA324;	Болест на Фабри
	код съгласно Базата данни "Орфанет" ORPHA646	Болест на Ниeman — Пик тип С
Разстройства на обмяната на глюкозаминогликаните	E76.1	Мукополизахаридоза, тип II
	E76.2	Други мукополизахаридози
Разстройства на минералната обмяна	E83.0	Разстройства на обмяната на медта — Болест на Уилсон — Коновалов
	E83.3	Разстройства на обмяната на фосфора
Кистозна фиброза	E84.0	Кистозна фиброза с белодробни прояви
	E84.1	Кистозна фиброза с чревни прояви
	E84.8	Кистозна фиброза с други прояви
Амилоидоза	E85.1	Наследствена фамилна амилоидоза с невропатия
Първични мускулни увреждания	G71.0	Мускулна дистрофия
	G71.1	Миотонични увреждания
Други болести на гръбначния мозък	G95.0	Сирингомелия и сирингобулбия
Други форми на белодробно сърце	I27.0	Първична белодробна хипертония
Болест на Crohn [регионален ентерит]	K50.0	Болест на Crohn на тънкото черво
	K50.1	Болест на Crohn на дебелото черво
Серопозитивен ревматоиден артрит	M05.0	Синдром на Felty
Юношески (ювенилен)	M08.0	Юношески ревматоиден артрит

артрит	M08.1	Юношески анкилозиращ спондилит
	M08.2	Юношески артрит със системно начало
	M08.3	Юношески полиартрит (серонегативен)
	M08.4	Юношески пауциартикуларен артрит
Възлеет полиартериит наследствени състояния	M30.0	Възлеет полиартериит
Други некротизиращи васкулопатии	M31.3	Грануломатоза на Wegener
Дисеминиран лупус еритематодес	M32.1	Дисеминиран lupus erythematoses с увреждане на други органи или системи
	M32.8	Други форми на дисеминиран lupus erythematoses
Дерматополимиозит	M33.0	Ювенилен дерматомиозит
	M33.1	Други дерматомиозити
	M33.2	Полимиозит
Системна склероза	M34.0	Прогресивна системна склероза
	M34.1	Синдром CR(E)ST
Други вродени аномалии на нервната система	Q07.0	Синдром на Арналд-Киари
Вродени аномалии на сърдечните камери съобщителните отвори	Q20.0	Общ артериален трункус
	Q20.1	Удвоен изходен отвор на дясната камера
	Q20.3	Дискордантно свързване на камерите с артериите
	Q20.4	Удвоен камерен входен отвор
Вродени аномалии на сърдечната преграда	Q21.0	Междукामерен септален дефект
	Q21.2	Предсърдно намерен септален дефект
	Q21.4	Аортопулмонален септален дефект
	Q21.8	Други вродени аномалии на сърдечната преграда (Синдром на Eisenmenger)
Вродени аномалии на пулмоналната и трикуспидалната клапа	Q22.6	Синдром на хипопластичното дясно сърце
Вродени аномалии на аортната и митралната клапа	Q23.0	Вродена стеноза на аортната клапа
Вродени аномалии на големите артерии	Q25.0	Отворен дуктус артериозус
	Q25.1	Коарктация на аортата
	Q25.5	Атрезия на белодробната артерия
Вродени аномалии на големите вени	Q26.2	Тотално аномално вливане белодробните вени
	Q26.3	Частично аномално вливане белодробните вени
Булозна епидермолиза	Q81.0	Епидермолизис булоза симплекс
	Q81.1	Епидермолизис булоза леталис
	Q81.2	Епидермолизис булоза дистрофика
Други уточнени синдрома на вродени аномалии засягащи няколко системи	Q87.1	Синдроми на вродени аномалии, свързани предимно с нпсък ръст — синдром на Prader-Willi
Синдром на Turner	Q96.0	Кариотип 45,X
	Q96.1	Кариотип 46,X iso (Xq)
	Q96.2	Кариотип 46,X със структурно абнормална полова хромозома, различна от iso (Xq)
	Q96.3	Мозаицизъм, 45,X/46, XX или XY
	Q96.4	Мозаицизъм, 45,X/друга клетъчна линия (линии) с абнормална полова хромозома
	Q96.8	Други варианти на синдрома на Turner
2016г.		
Анемия, дължаща се ензимни нарушения	D55.0	Анемия, дължаща се на недостиг на глюкозо- б-фосфат

		дехидрогеназа
Други наследствени хемолитични анемии	D58.0	Наследствена сфероцитоза
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA822	Болест на Minkowski-Chauffard
Други нарушения на кръвосъсирването	D68.2	Вроден дефицит на други фактори на кръвосъсирването
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA335	Дефицит на фибриноген
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA325	Вроден дефицит на фактор II
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA326	Вроден дефицит на фактор V
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA327	Вроден дефицит на фактор VII
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA328	Вроден дефицит на фактор X
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA329	Вроден дефицит на фактор XI
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA330	Вроден дефицит на фактор XII
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA331	Вроден дефицит на фактор XIII
Разстройства на обмяната на порфирина и билирубина	E80.0	Наследствена еритропоеична порфирия
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA79277	Вродена еритропоеична порфирия
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA79278	Еритропоеична протопорфирия
	E80.1	Порфирия кутанеа тарда
	E80.2	Други порфирии
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA79273	Вродена копропорфирия
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA79473	Порфирия вариегата
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA79276	Остра интермитентна порфирия
Разстройства минералната обмяна	E83.1	Разстройстаксехрохроматоза
Други интерстициални белодробни болести с фиброза	J84.1	Други интерстициални белодробни болести с фиброза
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - ORPHA 2032	Идиопатична белодробна фиброза
2017г.		
Факоматози неклассифицирани другаде	Q85.1 Код съгласно базата данни „Орфанет“ - 805	Туберозна склероза
2019г.		
Спинална мускулна атрофия и сродни синдроми	G12.0 Код съгласно базата данни „Орфанет“ - 83330	Детска спинална мускулна атрофия тип 1
	G12.1	Други спинални мускулни атрофии

	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - 83418	Спинална мускулна атрофия тип 2
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - 83419	Спинална мускулна атрофия тип 3
2020г.		
Пурпура и други хеморагични състояния	D69.1 Код съгласно базата данни „Орфанет“ - 849	Тромбастения на Гланцман
Разстройства на обмяната на аминокиселините с разклонена верига и на мастните киселини	E71.1 Код съгласно базата данни „Орфанет“ - 35	Пропионова ацидемия
Болест на Хънтингтън	G10	Болест на Хънтингтън
Дистония	G24.3	Спастична крива шия
	G24.4	Идиопатична орофациална дистония
	G24.5	Блефароспазъм

Комисията по редки заболявания в България е административен орган, подпомагащ министъра на здравеопазването и директора на Националния център по обществено здраве и анализи. В нейната юрисдикция са дейности, определени с Наредба №16 от 2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания като: отправя предложения до директора на Националния център за обозначение на експертни центрове и референтни мрежи за редки заболявания, изразява становища до министъра на здравеопазването по предложения за включване на заболявания в списъка на редките заболявания, установени в Република България, извършва оценка на дейността на експертните центрове и референтни мрежи за редки заболявания както и на дейността на Националния регистър на пациентите с редки заболявания и др.(126)

Следвайки алгоритъма за регистрация на рядко заболяване и с покрепата на Асоциация Аниридия България се попълниха и подадоха документи за вписване на заболяването Аниридия в националния списък за редки заболявания.(приложение 1)

През ноември 2022г. Министърът на здравеопазването даде положителна резолюция на одобреното от Комисията за редки заболявания заявление за включване на заболяването Аниридия в Националния регистър за редки болести. (таблица 13)

Таблица 13. Списък на редките заболявания добавени ноември 2022г. към установения списък на редките заболявания от 2015г.

Рубрика по МКБ	Код по МКБ/ код съгласно базата данни "Орфанет"	Заболяване
Атипични вирусни инфекции на централната нервна система	A81.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 204	Спорадична форма на болест на Кройцфелд-Якобс
	A81.8 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 280397	Фамилно прионово заболяване, наподобяващо болестта на Алцхаймер
	A81.8 Код съгласно базата данни „Орфанет“356	Синдром на Герстман-Щрауслер-Шайнкнер
Други нарушения в кръвосъсирването	D68.4 / Код съгласно базата данни „Орфанет“73274	Придобита хемофилия
Функционални нарушения на полиморфно-ядрените неутрофили	D71 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 379	Хронична (в детската възраст) грануломатозна болест
Неинсулинозависим захарен диабет	E11.9 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 552	Моногенен захарен диабет
Други разстройства на ендокринната секреция на панкреаса	E 16.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 657	Персистираща хиперинсулинемична хипогликемия на кърмачето
Хипералдостеронизъм	E26.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 235936	Първичен хипералдостеронизъм
Разстройства на обмяната на ароматните аминокиселини	E70.3 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 167	Албинизъм. Синдром на Chediak-Higashi
Други разстройства на обмяната на аминокиселините	E72.4 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 664	Орнитин транскарбамилазен дефицит
Други разстройства на обмяната на въглехидратите	E74.4 / Код съгласно базата данни „Орфанет“765	Дефицит на пируват дехидрогеназа
Разстройства на обмяната на сфинголипидите и други нарушения на натрупването на липидите	E75.2 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 77293	Болест на Ниeman – Пик тип В
	E75.2 / Код съгласно базата данни „Орфанет“2770	Болест на Насу-Хакола
	E75.5 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 75233	Болест на Уолман
Разстройства на обмяната на липопротеините и други липидемии	E78.6 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 2388	Хорея – акантоцитоза
Амилоидоза	E85.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 32960	Периодичен синдром, свързан с рецептора за тумор-некротизиращия фактор (TRAPS)
	E85.8 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 330001	Транстиретин-свързана амилоидоза с нормална последователност (див тип)
Други разстройства на обмяната на веществата	E88.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ - 528	Вродена генерализирана липодистрофия – синдром на Berardinelli-Seip
	E88.8 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 557056	Спастична атаксия – дизартрия
Наследствени атаксии	G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“1177	Ранна малкомозъчна атаксия със запазени рефлекси
	G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“1177	Ранна малкомозъчна атаксия със запазени рефлекси

G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“95	Атаксия на Friedreich
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 96	Friedreich подобна атаксия
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“139485	AP атаксия при CoQ дефицит
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“1188	Синдром на атаксия – глухота – умствена изостаналост
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 453521	AP спиноцеребеларна атаксия, SCA, тип 17, SCAR17
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“412057	SCAR16
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 352403	SCAR14
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 404481	AP церебеларна атаксия – епилепсия – интелектуален дефицит
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 404499	SCAR15
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 404493	SCAR23
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 284282	SCAR12
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 284271	SCAR11
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 363429	AP церебеларна атаксия – пирамидни белези – нистагъм – окуломоторна атаксия синдром
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 95434	SCAR4
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 363432	SCAR18
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 324262	SCAR13
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 98	Синдром на Charlevoix-Saguenay (код по МКБ-10 G11.1, Orpha код 98)
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 95433	SCAR3
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 83472	Церебеларна атаксия – интелектуален дефицит – оптична атрофия – кожна симптоматика синдром
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 1171	Синдром на CAPOS
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 1174	Церебеларна атаксия – ектодермална дисплазия синдром
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 284324	SCAR7
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 88637	4H синдром
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 1186	Синдром на Ohaha, спиноцеребеларна атаксия с начало в кърмаческа възраст
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 559	Синдром на Marinesco-Sjögren
G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 2579	Синдром на Furukawa-Takagi-Nakao

	G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 2589	Миоклонус – церебеларна атаксия – нарушение на слуха синдром
	G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 88628	AP задностълбцова атаксия и retinitis pigmentosa
	G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 448251	SCAR19
	G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 98773	SCA21
	G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 101109	SCA28
	G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 1955	SCA34
	G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 247765	X свързана церебеларна атаксия
	G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 1175	X свързана прогресивна церебеларна атаксия
	G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 85297	X свързана спиноцеребеларна атаксия тип 3
	G11.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 85292	X свързана спиноцеребеларна атаксия тип 4
	G11.3 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 100	Атаксия телеангиектазия
	G11.3 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 370109	Атаксия-телеангиектазия варианти
	G11.3 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 251347	Атаксия-телеангиектазия подобни заболявания
	G11.8 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 99	АД спиноцеребеларни атаксии
Спинална мускулна атрофия и сходни синдроми	G12.2 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 90020	Амиотрофична латерална склероза в съчетание с паркинсонизъм и деменция
Болест на Паркинсон	G20 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 391411	Атипичен ювенилен паркинсонизъм
	G20 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 2828	Ювенилна Паркинсонова болест (PARK2, PARK6, PARK7, PARK23, PARK12, PARK3, PARK10, PARK13, PARK5)
	G20 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 363654	X-свързан паркинсонизъм със спастицитет синдром
	G20 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 2379	Паркинсонизъм с ранно начало и интелектуални затруднения
	G20 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 411602	Автозомно-доминантна Паркинсонова болест с късно начало
	G20 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 171695	Паркинсоново-пирамиден синдром
Други дегенеративни болести на базалните ганглии	G23.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 306674	PARK9
	G23.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 240103	Прогресивна супрануклеарна парализа – кортикобазален синдром
	G23.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 240085	Прогресивна супрануклеарна парализа – паркинсонизъм
	G23.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 240094	Прогресивна супрануклеарна парализа – чиста акинезия с фрийзинг феномени
	G23.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 683	Прогресивна супрануклеарна парализа

	G23.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 99750	Атипична прогресивна супрануклеарна парализа
	G23.1 Код съгласно базата данни „Орфанет“ 240071	Класически прогресивна супрануклеарна парализа
	G23.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 240112	Прогресивна супрануклеарна парализа – прогресивна нефлуентна афазия
	G23.2 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 98933	Мултисистемна атрофия – паркинсонизъм
Дистония	G24.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 376724	Идиопатична фамилна дистония
	G24.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 199351	PARK14 свързани заболявания
	G24.2 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 98806	Идиопатична нефамилна дистония
Болест на Алцхаймер	G30.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 1020	Болест на Алцхаймер с ранно начало и автономно-доминантно унаследяване (EOAD)
Други дегенеративни болести на нервната система,	G31.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 275864	Поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция
	G31.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 275872	Фронтотемпорална деменция в съчетание с болест на двигателния неврон
	Код съгласно базата данни „Орфанет“ - 98535	Фронтотемпорална дегенерация с деменция
	G31.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 293848	Фронтотемпорална деменция – вариант на дясна темпорална атрофия
	G31.0 / Код съгласно базата данни	Логопенична прогресивна афазия
	G31.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 95432	Първична прогресивна афазия
	G31.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 100070	Прогресивна нефлуентна афазия
	G31.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 100069	Семантична деменция
	G31.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 454887	Кортикобазален синдром
	G31.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 54247	Задна кортикална атрофия
	G31.8 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 178509	Паркинсонизъм с алвеоларна хиповентилация и депресия
	Друга форма на остра дисеминирана демиелинизация	G36.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 71211
Епилепсия	G40.3 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 280620	Синдром на Ramsay Hunt
Увреждания на нервните коренчета и плексуси	G54.8 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 65250	Периневрални кисти на Тарлов с неврологична симптоматика
Наследствена и идиопатична невропатия	G60.2 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 64753	Атаксия с окуломоторна апраксия тип 1-4
Миастения гравис и други увреждания на нервно-мускулната система	G70.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 589	Миастения гравис
	G70.2 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 98914	Конгенитален миастенен синдром тип 1a
Първични мускулни увреждания	G71.8 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 29478, 399086	Дистални миопатии
Разстройства на вегетативната /автономната/ нервна система	G90.3 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 227510	Мултисистемна атрофия – церебеларен тип

	G90.3 Код съгласно базата данни „Орфанет“ 102	Мултисистемна атрофия
Други болести на зрителния нерв и зрителните пътища	H47.2 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 104	Наследствена оптична невропатия на Лебер
Други форми на белодробно сърце	I27.2 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 70591	Хронична тромбоемболична белодробна хипертония
Други некротизиращи васкулопатии	M31.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 54057	Тромботична тромбоцитопенична пурпура
	M31.6 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 397	Гигантоклетъчен артериит
Вродени аномалии (пороци на развитието) на предния сегмент на окото	Q13.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 250923	Аниридия
Други остеохондродисплазии	Q78.0 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 666	Остеогенезис имперфекта
Други хромозомни аберации, неклассифицирани другаде	Q99.1 / Код съгласно базата данни „Орфанет“ 242	46,XY пълна гонадна дисгенезия

За първи път в списъка за редки заболявания в България се включва рядко очно заболяване и по-точно две редки очни заболявания – Аниридия и Наследствена оптична невропатия на Лебер.

Включването на тези 2 заболявания въз основа на подадените заявления с разписани алгоритми за диагностика и лечение е стъпка към заплащането от страна на държавата на необходимите диагностични изследвания (в т.ч. генетичната диагностика) и терапия (за Наследствена оптична невропатия на Лебер се очаква одобрение от страна на ЕМА).

Включването на рядко очно заболяване е основната стъпка в създаването на експертен център за съответното заболяване.

4. Разработване на план за създаване на експертен център за редки очни заболявания в България.

По данни на Министерство на здравеопазването и Националния център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА) към 1 май 2022г. на територията на страната ни са регистрирани 20 експертни центрове по редки болести.(127) (таблица 14) Настоящем само 7 от тях са одобрени за участие в 5 от 24-рите европейските референтни мрежи: ERN EuroBloodNet (ЕРМ за редки хематологични болести) - 2 центъра, ERN EURO-NMD (Европейска референтна мрежа по невромускулни заболявания) - 1 център, Endo-ERN (ЕРМ за редки ендокринни заболявания) - 2 центъра, MetabERN (Европейска референтна мрежа по наследствени метаболитни нарушения) - 1 център и ERN RND (Европейска референтна мрежа по неврологични заболявания) - 1 център. В 4 от европейските референтни мрежи има 4-ма пациентки застъпника, представители на страната ни – съответно по един в ERN-EYE (Европейска референтна мрежа по очни болести), ERN-LUNG (Европейска референтна мрежа по белодробни заболявания), ERN EURO-NMD и ERN RND.(46) (таблица 1)

Таблица 14. Експертни центрове по редки болести в България.

Име	Контакт	Болести
Експертен център по коагулопатии и редки анемии	УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, Варна Ръководител: доц. д-р Валерия Калева Телефон: 052 978 321	<ul style="list-style-type: none"> –Вроден дефицит на фактор VIII, МКБ-10 код D66, Orpha код 98878 –Вроден дефицит на фактор IX, МКБ-10 код D67, Orpha код 98879 –Болест на фон Вилебранд, МКБ-10 код D68.0, Orpha код 903; 166078 –Вроден дефицит на други фактори на кръвосъсирването, МКБ-10 код D68.2, Orpha код 325; 326; 327; 328; 329; 330; 331; 335 –Бета-таласемия майор, МКБ-10 код D56.1, Orpha код 231214 –Таласемия интермедия, МКБ-10 код D56.1, Orpha код 231222 –Конгенитална дисеритропоетична анемия, МКБ-10 код D64.4, Orpha код 65; 98869 (тип 1), 98873 (тип 2), 98870 (тип 3) –Синдром на Blackfan-Diamond, МКБ-10 код D61.0, Orpha код 124 –Анемия на Fanconi, МКБ-10 код D61.0, Orpha код 84 –Дефицит на Г6ФД, МКБ-10 код D55.0, Orpha код 362 –Наследствена сфероцитоза, МКБ-10 код D58.0, Orpha код 822 –Пароксизмална нощна хемоглобинурия, МКБ-10 код D59.5, Orpha код 447
Експертен център по генетични неврологични и метаболитни заболявания	УМБАЛ „Александровска“, Клиника по Нервни болести Ръководител: проф. Ивайло Търнев Телефон: 02 9230 670	<ul style="list-style-type: none"> –Прогресивна мускулна дистрофия тип Emery-Dreifuss, МКБ-10 код G71.0, Orpha код 261 –Прогресивна мускулна дистрофия тип пояс-крайник, МКБ-10 код G71.0, Orpha код 263 –Болест на Ниман-Пик тип С, МКБ-10 код E75.2, Orpha код 646 –Болест на Гоше, МКБ-10 код E75.2, Orpha код 77259; 77260; 77261 –Болест на Уилсън, МКБ-10 код E83.0, Orpha код 905 –Фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия, МКБ-10 код G71.0, Orpha код 269 –Дистални миопатии, МКБ-10 код G71.8, Orpha код 602 –Болест на Помпе, МКБ-10 код E74.0, Orpha код 365 –Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен, МКБ-10 код G71.0, Orpha код 98896 –Прогресивна мускулна дистрофия тип Бекер, МКБ-10 код G71.0, Orpha код 98895 –Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия, МКБ-10 код E85.1, Orpha код 85447

		<ul style="list-style-type: none"> –Детска спинална мускулна атрофия, I тип [Werdnig-Hoffman], МКБ-10 код G12.0, Orpha код 83330 –Други наследствени спинални мускулни атрофии, МКБ-10 код G12.1, Orpha код 83418, 83419
<p>Експертен център по вродени сърдечни малформации на пациенти под и над 18-годишна възраст</p>	<p>МБАЛ „НКБ“ ЕАД, София Ръководител: проф. д-р Марио Станкев Телефон: 02 9211 211</p>	<ul style="list-style-type: none"> –Общ артериален трункус, МКБ-10 код Q20.0 –Удвоен изходен отвор на дясната камера, МКБ-10 код Q20.1 –Дискордантно свързване на камерите с артериите, МКБ-10 код Q20.3 –Удвоен камерен входен отвор, МКБ-10 код Q20.4 –Междукамерен септален дефект, МКБ-10 код Q21.0 –Предсърдно камерен септален дефект, МКБ-10 код Q21.2 –Аортопулмонален септален дефект, МКБ-10 код Q21.4 –Синдром на Eisenmenger, МКБ-10 код Q21.8 –Синдром на хипопластичното дясно сърце, МКБ-10 код Q22.6 –Вродена стеноза на аортната клапа, МКБ-10 код Q23.0 –Отворен дуктус артериозус, МКБ-10 код Q25.0 –Коарктация на аортата, МКБ-10 код Q25.1
<p>Експертен център по белодробна артериална хипертония</p>	<p>МБАЛ „НКБ“ ЕАД, София Ръководител: проф. д-р Марио Станкев Телефон: 02 9211 211</p>	<ul style="list-style-type: none"> –Атрезия на белодробната артерия, МКБ-10 код Q25.5 –Тотално аномално вливане на белодробните вени, МКБ-10 код Q26.2 –Частично аномално вливане на белодробните вени, МКБ-10 код Q26.3 –Първична белодробна хипертония, МКБ-10 код I27.0 –Белодробна хипертония, свързана със системна склероза
<p>Експертен център по дистонии</p>	<p>МБАЛНП „Св. Наум“ ЕАД, София Ръководител: акад. Иван Миланов Телефон: 02 9702 300</p>	<ul style="list-style-type: none"> –Идиопатична нефамилна дистония, МКБ-10 код G24.2, Orpha код 1866 –Спастична крива шия, МКБ-10 код G24.3, Orpha код 1866 –Идиопатична орофациална дистония, МКБ-10 код G24.4, Orpha код 1866 –Блефароспазъм, МКБ-10 код G24.5, Orpha код 1866 –Идиопатична фамилна дистония, МКБ-10 код G24.1, Orpha код 1866
<p>Експертен център по първични имунни дефицити</p>	<p>УМБАЛ „Александровска“, София Ръководител: проф. д-р Елисавета Наумова Телефон: 02 9230 690</p>	<ul style="list-style-type: none"> –Първични имунни дефицити

	<p>E-mail: umbal.alexandrovska@gmail.com immunology@abv.bg</p>	
<p>Експертен център по болест на Фабри</p>	<p>УМБАЛ „Александровска“, София Ръководител: проф. д-р Емил Паскалев Телефон: 02 9230 539 E-mail: emilpaskalev@abv.bg</p>	<p>–Болест на Фабри, МКБ-10 код E75.2, Orpha код 324</p>
<p>Експертен център по наследствени метаболитни заболявания на черния дроб</p>	<p>УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София Ръководител: доц. Анета Иванова Телефон: 02 8510 814, 02 9522 018 E-mail: anetaivanova99@abv.bg</p>	<p>–Порфирия вариегата, МКБ-10 код E80.2, Orpha код 79473 –Вродена еритропоеична порфирия, МКБ-10 код E80.0, Orpha код 79277 –Еритропоеична протопорфирия, МКБ-10 код E80.0, Orpha код 79473 –Вродена копропорфирия, МКБ-10 код E80.2, Orpha код 79273 –Порфирия кутанеа тарда, МКБ-10 код E80.1, Orpha код 443062 –Остра интермитираща порфирия, МКБ-10 код E80.2, Orpha код 79276 –Разстройства на обмяната на желязото, МКБ-10 код E83.1</p>
<p>Експертен център по коагулопатии и вродени анемии</p>	<p>СБАЛХЗ, София Ръководител: проф. Тошко Лисичков Телефон: 02 9701 235 E-mail: t.lissitchkov@abv.bg</p>	<p>–Хемофилия А, МКБ-10 код D66, Orpha код 98878 –Хемофилия Б, МКБ-10 код D67, Orpha код 98879 –Болест на фон Вилебранд, МКБ-10 код D68.0, Orpha код 903; 166078 –Сидеробластни анемии, МКБ-10 код D64, Orpha код 1047 –Хемоглобинопатии, МКБ-10 код D58, Orpha код 466066; 2131; 90039; 93616 –Хемохроматоза, МКБ-10 код E83.1, Orpha код 79230; 225123; 139491 –Конгенитална дисеритропоеична анемия, МКБ-10 код D64.4, Orpha код 85 –Таласемия, МКБ-10 код D56.1, Orpha код 231214; 231222</p>
<p>Експертен център по редки заболявания в педиатрията</p>	<p>СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД, София Ръководител: проф. Радка Тинчева Телефон: 02 8154 240</p>	
<p>Експертен център по хорей на Хънтингтън</p>	<p>МБАЛНП „Св. Наум“ ЕАД, София</p>	<p>–Хорей на Хънтингтън, МКБ-10, Orpha код 399</p>

МБАЛНП „Св. Наум“ ЕАД, София	Ръководители: акад. Иван Миланов, проф. Венета Божинова Телефон: 02 9702 300 (222) E-mail: ubalnp@yahoo.com	
Експертен център по редки ендокринни болести	УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, Варна Ръководител: проф. д-р Виолета Йотова Телефон: 052 978 804, 052 302 889 E-mail: vecred1@gmail.com	–Хиперинсулинемична хипогликемия, код по МКБ-10 E16, Orpha код 276608 –Гонадна дисгенезия, код по МКБ-10 Q99.1, Orpha код 242
Експертен център по Хипопитуитаризъм, Синдром на Кушинг с хипофизарен произход, Акромегалия и хипофизарен гигантизъм	УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, София Ръководители: проф. д-р Сабина Захариева, доц. д-р Атанаска Еленкова Телефон: 02 895604 E-mail: zacharieva67@gmail.com atanaskae@gmail.com	–Хипопитуитаризъм, код по МКБ-10 E23.0, Orpha код 90695 –Синдром на Кушинг с хипофизарен произход, код по МКБ-10 E24.0, Orpha код 553 –Акромегалия и хипофизарен гигантизъм, код по МКБ-10 E22.0, Orpha код 963
Експертен център по редки заболявания – кистозна фиброза (муковисцидоза)	Лечебно заведение: УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, София Ръководител на центъра: проф. д-р Пенка Переновска Дата на обозначаване: 08.04.2019 г. Контакти: тел. <u>02 9230 810</u>	
Експертен център по редки заболявания – муковисцидоза, кистозна фиброза	Лечебно заведение: УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, Варна Ръководител на центъра: д-р Иван Христов Дата на обозначаване: 08.04.2019 г. Контакти: тел. <u>052 302 851</u>	
Експертен център за диагноза, лечение и проследяване на пациенти с болест на Wilson	Лечебно заведение: СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД, София Ръководител на центъра: д-р Елена Лазарова Дата на обозначаване: 13.10.2020 г. Контакти: тел. <u>02 8154 326/327</u>	

<p>Експертен център за диагноза, лечение и проследяване на пациенти с болест на Crohn</p>	<p>Лечебно заведение: СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД, София Ръководител на центъра: д-р Елена Лазарова Дата на обозначаване: 13.10.2020 г. Контакти: тел. <u>02 8154 326/ 327</u></p>	
<p>Експертен център за диагноза, лечение и проследяване на пациенти с други разстройства на обмяната на аминокиселините с разклонена верига</p>	<p>Лечебно заведение: СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД, София Ръководител на центъра: проф. д-р Радка Тинчева Дата на обозначаване: 11.03.2021 г. Контакти: тел. <u>02 8154 326/ 327</u></p>	
<p>Експертен център по редки заболявания - наследствена фамилна транстиретинова амилоидоза</p>	<p>Лечебно заведение: УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София Ръководител на центъра: доц. д-р Мариана Господинова Дата на обозначаване: 11.03.2021 г. Контакти: тел. 02/9521887; e-mail: <u>amyloidcentre@gmail.com</u></p>	
<p>Експертен център по редки заболявания – хемофилия, вродени коагулопатии, тромбоцитопении и тромбоцитопатии, редки анемии и други редки доброкачествени хематологични заболявания</p>	<p>Лечебно заведение: УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, София Ръководител на центъра: проф. Добрин Константинов Дата на обозначаване: 15.06.2021 г. Контакти: тел. <u>02 9307036</u>; e-mail: <u>sbaldohz@sbaldohz.com</u></p>	

СБОБАЛ -Варна е високотехнологична база, отговаряща на критериите за изграждане на функционален експертен център за редки очни заболявания.

Този труд е първата и най-съществена крачка към създаването на експертен център за редки очни заболявания и заявяване на желанието ни за участие в ERN-EYE. Възможността за осигуряване на мултидисциплинарен екип и на базата на създадения модел за регистрация на рядко заболяване - Аниридия и алгоритъм за изграждане на експертен център е в ход подаването на документи към Комисията за редки заболявания за разкриването на Експертен център за Аниридия. Подготвянето на самооценка и подаването на заявление, съгласно наредба №16 от 2014 на МЗ са началните документи за стартиране на този процес.

5. Създаване на модел за общодостъпен национален регистър за редки очни заболявания в България

На базата за направения анализ и натрупани данни, уповавайки се на Европейската платформа за регистрация на рядко заболяване, създадохме проекто-модел на регистър за редки очни заболявания в СБОБАЛ- гр.Варна. Целите на този модел са създаване на база от повторяеми данни, която да послужи за подпомагане регистрацията на редки очни заболявания в Националния списък за редки очни заболявания, за подобряване на диагностика и лечението, клиничните изпитвания и създаването на добри практики.

На първи етап ще стартира регистър за 2 редки очни заболявания, който по-късно ще бъде разширен, обхващайки всички редки очни заболявания. За тази цел ще бъде създаден шаблон - досие, базиран на облак, персонализиран според изискванията на отделното заболяване, включващ демографски данни, клинична история, диагнози, лекарства, медицински и хирургични процедури, тестове и резултати от изследвания, изображения и друга документация, която може да е необходима за отделното състояние. Това ще даде възможност за изграждане на обща платформа за всички офталмолози, работещи в частни, държавни болници, научни структури и др., за записване и докладване на случаи на редки очни заболявания. Платформата, обединяваща информацията за пациенти с редки очни заболявания, ще спомогне и за проектиране на стратегии за профилактика, данни за планиране на здравни услуги и грижа.

Дискусия

Редките болести са глобален проблем, признат от ООН, приоритет на здравните политики на държавите в световен мащаб. Поради своята рядкост, експертизата и познанията за тях са разпокъсани и оскъдни.

В резултат на направения задълбочен анализ на литературата за редките заболявания можем да заключим ,че:

- над 400 милиона души страдат от рядко заболяване в световен мащаб;
- 72% от редките заболявания имат генетичен произход;
- 70% от генетичните редки заболявания започват в детството;
- 8 години е средното време, необходимо на пациенти с редки заболявания да получат точна диагноза;
- над 90% от редките заболявания нямат одобрено от FDA лечение.(128,129)

Липсата на специфични здравни политики за РЗ и недостигът на експертен опит водят до забавено диагностициране и затруднен достъп до здравни грижи. Това от своя страна води до допълнителни физическо и психологическо страдание за пациентите и техните семейства.

През 2009 г. Съветът на Европейския съюз, публикува препоръки към държавите членки, с цел да насърчи и подобри достъпа на пациенти с редки заболявания до висококачествена диагностика, грижи, лечение, социална подкрепа и информация.

Националните планове за редки болести предоставят важни насоки за подобряване на грижите, но прилагането на плановете е неравномерно в различните страни.

В свое проучване през 2017г. Safiyya Dharss и сътрудници анализират националните програми и политика за редките болести на 11 страни, включително и България. Те установяват, че Франция и Германия са сред страните с най-високи разходи за здравеопазване и с добре разработен национален план за редки болести, който се прилага на национално ниво. Сред 11-те изследвани страни, Франция и Германия имат централизирано национално финансиране, добър достъп до лечение, стабилни изследователски инициативи, координирани мрежи и трансгранично сътрудничество за редките заболявания. Обединеното кралство и Канада имат сходни здравни структури и национален план за редки болести, които са в етап на изпълнение. България и Турция имат одобрени проекти, сравними нива на разходи за здравеопазване, но техните планове са с ограничено изпълнение. Аржентина, Мексико и Бразилия имат сходни разходи за здравеопазване спрямо брутният вътрешен продукт (БВП), но националните програми за редки болести очакват развитие или са в много ранен етап на изпълнение.(64)

Франция има над 600 центъра, които координират изследванията, обучават здравни специалисти в областта на редките болести и улесняват диагностицирането на тези заболявания.

В Германия през март 2010 г. Министерство на здравеопазването съвместно с Министерство на образованието и изследванията (BMBF) и Алианса на хроничните редки

болести, основава Национален алианс за действие за хора с редки болести - NAMSE. NAMSE се състои от Управителен комитет и четири работни групи – по 4-рите направления „управление на информацията“, „диагностика“, „грижи/центрове/мрежи“ и „изследвания“.

В съответствие с препоръките на Европейския съвет, Германия публикува Национален план за редки болести през август 2013 г., който включва 52 политически предложения за насочване и структуриране на действията в контекста на редките болести в рамките на германската здравна и социална система.

До 2012г. Латвия е без националния план за редките болести и официален регистър за редките болести, няма и официално определение за рядко заболяване, тъй като заинтересованите страни приемат дефиницията на Европейския регламент за лекарствените продукти сираци - редките заболявания са животозастрашаващи или хронично инвалидизиращи с разпространение от не повече от 5 на 10 000 лица. През 2011г. работна група, която включва здравни специалисти, представители на Министерството на здравеопазването (МЗ) и пациентски организации, изготвят и представят пред министерството на здравеопазването Латвийския национален план за редките болести. Основните стратегически цели на плана са свързани с подобряване на достъпа до информация за редките болести (както за здравните специалисти, така и за пациентите, и техните семейства) и създаването на регистър на пациентите с редки болести. Важна роля на плана е посветена на превенцията и ранното откриване на редките заболявания, интегрираната медико-социална грижа за пациентите и продължаващото обучение на здравните специалисти в областта на редките заболявания.(130) През 2012г. Литовският национален план за редките болести е първият одобрен план в Балтийския регион.

До 2019 г. броя на държавите-членки на ЕС с приет национален план/стратегия за редките заболявания нараства на 25 (или общо 26 държави включвайки и Швейцария).

Според проучването на Safiyya Dharssi и сътрудници националните системи за предоставяне на здравни грижи на страните, които са с високи разходи за здравеопазване и брутен вътрешен продукт на глава от населението, като тези на Франция и Германия, имат добре разработени национални планове, които включват ранен достъп до лечение, диагностични програми, координирана грижа и силни изследователски инициативи.(64) Изследванията в областта на редки болести са съизмерими с БВП на съответните страни, както и с инвестициите в иновации, наука и здравеопазване. В страни като Франция, Германия, Англия и Канада те са сравнително добре финансирани с държавни инвестиции. По данни от проучването „Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs“ в Аржентина изследователските проекти често се провеждат и финансират чрез частни инициативи, безвъзмездни средства за научни изследвания или чрез подкрепата от пациентски организации.(64)

Европейският съюз значително подпомага научно-изследователската дейност в областта на редките болести с Рамковата програма за научни изследвания и иновации. За периода 2007-2013г. в рамките на Седмата рамкова програма за научни изследвания са предоставени над 620 милиона евро за над 120 изследователски проекти за редки болести. В резултат на

програмата са създадени мултидисциплинарни екипи от университети, изследователски организации и пациентски организации от цяла Европа и извън нея. (64)

Въпреки ,че България е една от първите държави с приет национален план/стратегия за РБ, днес все още липсва цялостна и ясна здравна политика по отношение на редките заболявания. Въпроси свързани с профилактиката, диагностиката и лечението на някои редки заболявания са частично застъпени в различни национални програми и закони, но без комплексно решение на множеството проблеми от медицинско, социално и етично естество. На този етап финансирането на масовите профилактични и отчасти селективни диагностични генетични изследвания за деца и бременни в нашата страна се осъществява в 8 генетични лаборатории в рамките на Наредба 26 на МЗ. Генетичната диагностика на възрастни с редки заболявания не е осигурена, с изключение на няколко моногенни генетични заболявания, за които разходите за генетични изследвания са включени в съответните клинични пътеки.

Три фактора ограничават достъпа на пациентите до специализирани лабораторни изследвания, според проучване проведено през 2015г. в Белгия, валидно и за България: 1) липсата на възстановяване на разходите за редица специализирани изследвания в рамките на общественото здравеопазване; 2) липсата на референтни лаборатории с научна и техническа експертиза за комплексни тестове и 3) необходимост от насочване към чуждестранни лаборатории при липса на специфични тестове в страната.(131)

В страните без официални центрове за редки болести пациентските организации играят активна роля в прилагането и приемането на програмите, очертани в плана на всяка една страна, в оказването на подкрепа и грижи за пациентите и техните семейства.(82)

Много са европейските инициативи със съфинансиране от Европейската комисия и от страна на държавите, които целят да разрешат общоевропейски въпроси било то в научно-изследователската или в сферата на здравеопазването, свързани с редките болести. Едно от тези действия е съвместното интегриране на европейските референтни мрежи (ЕРМ) в националните здравни системи на страните членки в ЕС. Благодарение на създадените през 2017г. в Европа европейски референтни мрежи, които обединяват редките заболявания в 24 тематични области, се създава възможност за обмен на данни и опит и създаване на експертизи за тези заболявания. Мрежите са подкрепени от Европейската комисия благодарение на директивата за трансграничното здравеопазване. Тези ЕРМ влизат в нов 5 годишен мандат от 2022г.

България бележи сериозно изоставане по отношение на развитието на експертните си дейности и капацитет в областта на редките болести спрямо държавите в ЕС - сред одобрените от ЕК 1500 експертни центрове на територията на ЕС и Норвегия от страна на България има само 7. Те са в 5 от 24-те тематични области на редките болести. Отсъствието на български лечебни заведения в 19 от общо 24-те терапевтични области в обхвата на Европейските референтни мрежи лишава българските специалисти - клинични лекари и изследователи - от сътрудничество с експертните центрове в състава на ЕРМ. Тази липса на колаборация предопределя не само липсата на „вход“ за пациента в CPMS (клиничната система за управление на пациенти и предоставяне на експертно становище за пациента),

т.е. системата за трансгранично здравеопазване, но и лишава българските специалисти от възможностите за обучение чрез програмите за професионална мобилност, възможността за участие в разработването на клинични насоки, алгоритми и ръководства, затруднява възможностите за обмен на опит и възприемане на добри клинични практики на национално ниво.

България участва в много малко ЕРМ, което има пряко отражение върху качеството на здравеопазването и резултатът е еднакъв както за пациентите така и за клиничните практики. Днес усилията са насочени към създаване на нова Национална програма за редки болести, която да подкрепи функционирането на Националния регистър на хората с редки заболявания.(124)

Страната ни е една от трите държави (заедно с Люксембург и Малта), официално посочени от Европейската комисия, които не са взели участие през 2019г. в процеса по присъединяване на лечебни заведения, доставчици на здравно обслужване, болници в рамките на европейските референтните мрежи (България не излъчва нито една болница за участие в тези 24 области в рамките на отправената през 2019г. от страна на европейската комисия покана за присъединяване).

Благодарение на съвместната работа на пациентските организации, министерството на науката и образованието, екипа на акад. Денков и проф. Генка Петрова през април 2022г. е заявено писмо за ангажимент на България за участие в европейското партньорство по редки болести, което цели научно изследователската дейност, фокусирана върху нуждите на пациента.

Като се има предвид значителният, но често подценяван мащаб на тежестта на редките болести и огромните, нарастващи разходи за здравеопазване, създаването на мащабируеми платформи и общи методи за менажиране и лечение на редките заболявания, би осигурило най-голямо положително въздействие върху тази популация пациенти. Генерирането и интегрирането на FAIR (Findable, Accessible, Interoperable и Reusable) данни в пространството за редки болести ще даде възможност за по-иновативен дизайн и изпълнение на клинични изпитвания, за по-бързо развитие на това пространство и за определяне на стойността на различните типове данни на различни етапи, за да се оптимизира използването на ограничени ресурс, време и енергия. През послените години FAIR принципът се утвърди във връзка с регистрите - изискването данните в регистъра да могат да бъдат намирани, достъпни, оперативно съвместими и многократно използвани.

Регистрите за редките болести са незаменима база данни за клиничните изпитвания в тази област и представляват ключов инструмент за подобряване грижите за пациентите с тези заболявания, създаването на протоколи за лечение и оптимизиране на здравните грижи.(121) Те са незаменим изследователски инструмент, даващ възможност за събиране, обединяване и обобщаване на информация от различни географски ширини, на регионално, национално, европейско или глобално ниво.(132) Те са в основата на разгадаването на епидемиологията на заболяването, т.е. върху причините за заболяването - неговия произход и въздействие върху дадена популация. Данните от регистрите могат да изяснят връзката между определени генетични мутации и съответната фенотипна изява - пациенти с една и съща

генетична мутация, проявяват различни симптоми и изпитват болестта с различна степен на тежест, както и да онагледят ефективността на проведено лечение.(46)

Данните от добре управляваните клинични регистри могат да се използват за очертаване на промени в индикациите и моделите на практика и за измерване на клиничната и разходна ефективност на здравните грижи.(133,134)

Резултатите от международно проучване на 13 регистъра в 5 държави (Австралия, Дания, Швеция, Обединеното кралство и Съединените щати) показват, че клиничните регистри подобряват здравните резултати и намаляват разходите, позволявайки на медицинските специалисти да идентифицират и споделят най-добрите клинични практики. Според цитираното проучване за 2015г. САЩ би намалила годишните разходи от операции за смяна на тазобедрена става с 2 милиарда долара (от очакваните 24 милиарда долара общи разходи за тези операции) ако използва регистър за операции за смяна на тазобедрена става, сравним с този на Швеция, който позволява намаляване на ставките, при които тези операции се извършват за втори път поради замяна или ремонт на протези на тазобедрената става.(135)

През последното десетилетие в световен мащаб се наблюдава голямо нарастване на броя, размера и обхвата на клиничните регистри в офталмологията. Данните от дългосрочно и добре поддържани регистри на пациенти са особено полезни за подобряване на грижите и лечението, идентифицирането различията в резултатите в рамките на популацията, както и за избягване на неблагоприятни и предотвратими последици. Например регистърът за ретинобластом в Холандия поддържа записи за пациенти с ретинобластом, които са били диагностицирани от 1862 г. Проследяването на медицинските досиета на 668 пациента преборили заболяването, диагностицирани между 1945 и 2005 г., показва кумулативна честота на второ злокачествено заболяване от 28%, 40 години след диагностицирането на ретинобластома.(136)

В България от 2015г. има Национален регистър на редките заболявания. В него не фигурира пациент с рядко очно заболяване. Анализирайки получената информация – „официална“ (данни от Националния център за обществено здраве и анализи, получени по закона за достъп до обществена информация) и „неофициална“ (по телефона) от някои ръководители на експертни центрове в нашата страна можем да заключим, че данните са неактуални и непълни. Основна причина за това смятаме, че е настоящият подход - оказва се неефективен, тъй като за да бъде приложен на практика, съответните експертни центрове трябва да имат по един служител, който да попълва и актуализира регистъра- да вписва, обновява и проследява . Освен кадровия ресурс към днешна дата експертните центрове за редки заболявания на територията на страната ни са едва 20 и не покриват всички редки заболявания.

За разкриването на експертен център за дадено рядко заболяване в България е необходимо въпросното заболяване да фигурира в националния списък на редките болести и одобрено от Комисията по редки болести заявление. От своя страна самото вписване на рядко заболяване в националния списък се осъществява след одобряването му от Министъра на здравеопазването - Комисията по редки болести приема, разглежда и представя пред Министъра на здравеопазване подадените заявления за вписване на рядко заболяване. Този

времеви процес не е фиксиран и често е с голяма продължителност. От друга страна липсата на акуратна информация (като общ брой засегнати пациенти в България, налични достъпни лечения и проучвания за терапии и др.) за редките заболявания, които в момента са извън съществуващия списък е предпоставка подадените заявления за включване в списъка да не бъдат одобрени. Така се завърта един порочен кръг.

Голяма крачка в борбата с редките болести в нашата страна бе направена през ноември 2022г. когато към списъка са добавени нови 107 заболявания.(137) (таблица 10) За първи път се включват и две 2 очни заболявания - Аниридия и Наследствена оптична невропатия на Лебер.

Към днешна дата в България няма експертен център, който да обхваща редките очни заболявания. Включването на първите две очни заболявания в списъка с редките болести в страната ни, предоставя възможност да се подаде кандидатура за одобрение от страна на МЗ за обозначаване на лечебното заведение подготвило заявлението за експертен център за съответното заболяване.

С липсата на експертен център за редките очни заболявания България остава невидима за европейските референтни мрежи, съответно българските пациенти с редки очни заболявания остават дискриминирани, далеч от иновативни терапии, диагностика, експериментални лечения, от възможност за насочване към други референтни центрове и др., а нашите специалисти не могат да се възползват от ресурсите, програмите за професионална мобилност и обучение, предоставяни от мрежите.

Изграждането на експертен център за редки очни заболявания би помогнало на отделния пациент, на съответното засегнато семейство да получи съвременна и точна информация за самото заболяване и възможностите за лечение. По този начин ще се спести непрекъснатото лутане на хората, които сами навигират между истина и неистина, между не евтини и не одобрени методи за възпиране на слепотата да стигнат до „правилна информация“, генетична консултация, до провеждащи се клинични проучвания и рехабилитация.

Създаването на експертен център по редки очни заболявания ще спомогне за подобряване на грижите за хората, живеещи с рядко очно заболяване, ще допринесе за ускоряване на диагностиката, лечението, достъпа по клинични изпитвания и иновации, ще спомогне за повишаване на информираността както и разработването на алгоритъм за добра практика. Редките очни заболявания са основен проблем за общественото здраве поради увреждане на зрението и слепотата. Много от тях са генетични с лоша прогноза и без установени протоколи за лечение.

Редките болести оказват физическо, емоционално и социално въздействие върху засегнатите лица. Психо-социалните грижи са необходими за подпомагане на ежедневието и социален живот на пациентите с редки заболявания. За справяне с тези предизвикателства е от съществено значение организирането на пътеки за грижи и преодоляването на пропастта между здравната, социалната и местната подкрепа.

Друга съществена крачка в подобряване на информацията и „видимостта“ на пациентите с редки заболявания в българското здравеопазване е въвеждането на електронни здравни досиета - част от Националната здравна-информационна система. Досиетата ще

служат за съхранение на медицински данни за всеки пациент - обща здравна информация, данни от прегледи, проведени лечения, медицински интервенции, амбулаторни листове, лабораторни изследвания, издадени направления и рецепти, ТЕЛК решения, данни за кръводарявания, и др. Електронните медицински досиета предоставят възможност за лесен и достъпен начин за събиране на широк набор от данни и за обогатяване на информацията за повечето заболявания в това число и редките. Наличието на електронно съхранени и кодирани данни ще осигури възможност за подобряване на медицинските грижи и обслужване, подпомагайки административната ефективност - намаляване на времето за трудоемкото събиране на данни от медицински записи и тяхната обработка.(74,138,139) Така обективни клинични данни, събрани в реално време ще бъдат достъпни за текущ, систематичен анализ.(140)

За да работят ефективно, електронните здравни досиета (ЕЗД) се изисква значителни инвестиции и постоянна финансова, етична и логистична подкрепа.(141) Прилагането на ЕЗД с течение на времето ще допринесе за по-ниски разходи за здравеопазване.(142)

Обобщение

Редките заболявания са загадка, чакаща своето разбиране и тълкуване. Напредъкът в науката и технологиите доказва, че понятието „рядкост“ е твърде относително, защото честотата на възникване на тези заболявания се променя динамично и зависи от много фактори.

Към днешна дата България няма цялостна и ясна здравна политика по отношение на редките заболявания, въпреки че страната ни е една от първите държави с приет национален план/стратегия за РБ. Профилактиката, диагностиката и лечението на някои редки заболявания са частично застъпени в различни национални програми и закони, но липсва комплексно решение на множеството проблеми от медицинско, социално и етично естество.

Регистрите за редки болести са незаменим изследователски инструмент, даващ възможност за събиране, обединяване и обобщаване на информация от различни географски ширини, на регионално, национално, европейско или глобално ниво, ценна база данни за клинични изпитвания в тази област и представляват ключов инструмент за подобряване грижите за пациентите с тези заболявания, чрез създаването на протоколи за лечение и оптимизиране на здравните грижи. Те са в основата на разгадаването на епидемиологията на заболяването, т.е. върху причините за заболяването - неговия произход и въздействие върху дадена популация. Данните от регистрите могат да изяснят връзката между определени генетични мутации и съответната фенотипна изява, както и да онагледят ефективността на проведено лечение. От 2015г. в страната ни има Национален регистър на редките заболявания, но в него не фигурира пациент с рядко очно заболяване. Причината за това е липсата на експертен център за редки очни заболявания, който да подава информация към НЦОЗА и съответно към Национален регистър на редките заболявания. Резултатите от проведените изследванията в настоящото проучване потвърждават нуждата от създаването на експертен център и регистър за редките очни заболявания. По този начин ще се подобри цялостната грижата за българските пациенти с редки очни заболявания, в това число достъп до иновативни лечения и трансгранично здравеопазване. Първата крачка в тази насока се постави с този труд и включването на заболяването Аниридия в Националния списък за редки болести в Р.България.

Като се има предвид значителният, но често подценяван мащаб на тежестта на редките болести и огромните, нарастващи разходи за здравеопазване, създаването на мащабируеми платформи и общи методи за менажиране и лечение на редките заболявания, би осигурило най-голямо положително въздействие върху тази популация пациенти. Дефицитът на епидемиологични, научни и клинични данни за редките очни заболявания е в основата на забавянето на диагностиката, погрешното лечение, нарушеното качество на живот и страдание не само на самите пациенти, но и на техните семейства. Съвременната офталмология е една от най-високотехнологичните специалности в медицината. Бързите ѝ темпове на развитие и иновативните технологии днес дават възможност за ранна диагностика и проследяване на микроструктурно ниво на редките очни заболявания.

Изводи

1. Проучването потвърждава необходимостта от създаване на експертен референтен център за редки очни заболявания.
2. Въз основа на проведените задълбочен и аналитичен анализът на данните се доказва необходимостта от вписването на повече редки очни заболявания в Националния списък на редките болести.
3. Анализът на Европейските правила и регистрационни режими за редки заболявания и редки очни заболявания доказва нуждата от изграждане на нова национална програма за редките болести, подкрепяща Националния регистър на болните с редки заболявания и осъвременяване на наредба №16 от 2014г. на МЗ в крак с Европейското законодателство.
4. Въз основа на настоящето проучване се доказва, че създаването на актуален, достъпен и функционален регистър за редки очни заболявания не само е възможно, но може да представлява стъпка напред в епидемиологичните и клинични проучвания в тази област - липсата на надеждни епидемиологични и клинични данни, генерирани в местни условия, е съществена пречка за ефективно планиране и управление на разходите за здравеопазване за всяка страна, в това число и България.
5. Проучването потвърждава нуждата от участие на България и български експертен център по очни болести в Европейските референтни мрежи за подобряване на грижите и диагностиката на редките очни болести.
6. Необходимо е да се актуализира стандарта по „Медицинска генетика“.
В рамките на Наредба 26 на МЗ – децата до 18г. възраст се изследват безплатно. За пациенти над 18 г. с редки заболявания на практика не е осигурена генетичната диагностика, в рамките на действащите клинични пътеки и тези пациенти остават в голям брой от случаите недиагностицирани и неадекватно лекувани. Установяването на генетична диагноза ще позволи на клинициста да стратифицира клиничния риск по отношение на прогноза, съпътстващи заболявания, възможности за лечение и/или участия в клинични изпитвания.
7. Необходимост от подобряване профилактиката, диагностиката и грижите за пациентите с редки заболявания в това число и редките очни заболявания, както и предоставянето на равен достъп до терапии с лекарства сираци и иновативни терапии за тези пациентите в България.

8. Резултатите от анализа на въпросниците потвърждава нуждата от повишаване на информираността за редките очни заболявания сред населението и медицинските специалисти.
9. Настоящото проучване доказва необходимост от създаване на алгоритми за добри практики и грижи за пациентите с редки очни заболявания в това число и изготвяне на досиета на редките очни заболявания на български език, които да бъдат достъпни до специалисти, пациенти, пациентски организации и др.
10. Въз основа на разгледаните закони и анализирана данни, смятаме, че е наложително изграждане на цялостна здравна политика за пациентите с редки заболявания в това число и редки очни заболявания и извършване на промени в социалната политика .

Приноси

Приноси с познавателен характер

1. Направен е задълбочен и аналитичен литературен обзор върху редките заболявания в това число и редките очни заболявания.
2. Направен е задълбочен и аналитичен обзор върху епидемиологията и класификацията на редките очни заболявания.
3. Това проучване е първата инициатива за подобряване на управлението на пациенти с редки очни заболявания, чрез насърчаване изготвянето на регистър за редките очни заболявания, създаването на експертен център и модел на рядко очно заболяване за вписване в списъка с редки заболявания на Република България.
4. Направен е сравнителен анализ на здравните политики за редките заболявания в европейските страни.

Приноси с научно-приложен характер

1. За първи път в България се проведе сравнително проучване върху европейската и националната политика за редки очни заболявания.
2. За първи път е изработен алгоритъм за диагностика и проследяване на пациенти с рядко очно заболяване.
3. За първи път се разработи алгоритъм за включване на рядко очно заболяване в списъка за редки болести на Република България.
4. За първи път се разработи алгоритъм за създаване и регистриране на експертен център за редки очни заболявания.

Приноси с потвърдителен характер

1. За първи път се доказва необходимостта от регистър за редките очни заболявания.
2. За първи път се доказва необходимостта от създаването на експертен център за редки очни заболявания.

Резюме

Въведение

Според дефиницията на Работната група по редки болести към Европейския съюз (ЕС) за рядко се приема заболяване, което засяга не повече от 1 на 2 000 от гражданите на ЕС. До момента са известни над 7000 редки заболявания, от които над 900 са редки очни заболявания. Над 70% от редките заболявания са генетични. Могат да бъдат унаследени или да са в резултат на *de novo* мутация или хромозомна аномалия, като по този начин присъстват през целия живот на индивида, дори ако симптомите не са налице от детството.

Рядката болест засяга не само самия пациент, но и цялото му семейство и приятели, полагащи грижи, и обществото като цяло. В този смисъл е трудно да се открие социална единица, в която никой да не е засегнат от рядка болест. Въпреки големия си общ брой, пациентите с редки заболявания са „сираци“ на здравните системи и често достъпът до изследвания и лечение е труден и времеотнемащ. Поради ниското разпространение на тези заболявания, познанията са оскъдни, изследванията са ограничени, възможността за медицинска експертиза - рядка, а предлаганите грижи често неадекватни.

Възможността за откриване на патофизиологичните основи на редките заболявания, придружено от внедряването на нови диагностични инструменти, ще подпомогне ранното и точно диагностициране, и лечение на тези заболявания. Разгадаването на патогенетичните механизми на редките болести може да е ключът за откриването на ефективни лечения както на тези болести, така и за лечението на много хронични заболявания.

Редките очни заболявания са предизвикателство пред клинициста поради липсата на специфични диагностични критерии и липсата на специфично лечение. Специалистите по Очни болести в доболничната медицинска помощ играят съществена роля в диагностицирането на редките очни заболявания. Те трябва да разпознаят и насочват пациенти с положителна фамилна анамнеза или със съмнителна находка за пълен офталмологичен преглед.

Ако не бъдат открити и лекувани, както и всяко забавяне и погрешно лечение на редките очни заболявания може да доведе до необратимо увреждане на зрението с последващо нарушение на качеството на живот, социалната адаптация и интеграция.

От съществено значение за по-бързото поставяне на точна диагноза при пациентите с редки заболявания е скъсяването на времето и пътя от първичната здравна помощ и общопрактикуващите лекари към по-специализираните центрове за грижа – в най-добрия случай до експертен център за редки заболявания.

Цел

Настоящият дисертационен труд има за цел проследяване пътя на пациентите с редки очни заболявания, оценка на регистрационния режим, включване на очни заболявания в националния регистър за редки болести и създаване на модел за клиничен регистър в полза на ежедневната офталмологична практика.

Материали и методи

Методиките включват систематизиран и теоретичен анализ на Европейските правила и регистрационни режими за редки заболявания и редки очни болести, преглед на Националния регистър за редки болести. Уповавайки се на българското законодателство, настоящата Наредба №16 (от 2014 г.) за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания. на Министерство на здравеопазване, проучената и анализирана литература се разработи алгоритъм за регистриране на рядко очно заболяване - Аниридия, алгоритъм за създаване на експертен център за редки очни заболявания и клиничен очен регистър. За анализите са използвани обществено достъпни данни за редките очни заболявания, данните от проспективно проследените пациенти на базата на разработените алгоритми за проследяване на пациенти с редки очни заболявания. Изследванията на пациентите с редки очни заболявания по дисертационния труд са проведени в Катедрата по очни болести и зрителни науки на Медицински университет - Варна на територията на Специализирана болница по Очни болести за активно лечение - гр.Варна за период от 5 години. Всички клинични изследвания са извършени с технология от най-ново поколение, позволяваща детайлен анализ на микроструктурно ниво. Приложен е въпросник за тестване познанията за редките очни заболявания на специалисти и специализанти по Очни болести.

Резултати

Анализът на европейските правила и регистрационни режими за редки очни заболявания показва, че в областта на редките заболявания добре поддържаните и правилно систематизирани регистри са изключително ценни. Местните епидемиологични данни за редки заболявания в нашата страна на практика липсват. Създадените регистри за много малък брой редки състояния на болнично ниво и/или към експертните центрове и пациентските асоциации за редки болести са недостатъчни за генерирането на необходимата здравна информация. Към днешна дата в България няма експертен център за редки очни заболявания и регистър на пациентите с редки очни заболявания. В разработването на научния труд и на базата на натрупания опит се разработи алгоритъм за регистрация на експертен център и национален регистър за редки очни заболявания. Включването в националния списък за редки болести на рядко очно заболяване – Аниридия е основополагаща крачка в тази насока. Изготвения алгоритъм за включване на рядко очно

заболяване ще послужи за образец за включването и на други очни заболявания в националния списък за редки болести на България.

Анализът на въпросниците (от 110 изпратени, правилно попълнени и обратно адресирани 74), относно информираността на българските офталмолози и специалисти по Очни болести, показва, че близо половината от анкетиранияте срещат ежемесечно пациент с рядко очно заболяване, но едва 39,47% от попълнителите въпросника лекуват тези пациенти. Интересен е фактът, че близо 60 % от специалистите и специалисти по очни болести са на мнение, че българските лекари и офталмолози не получават професионална подготовка за профилактика, диагностика и лечение на редки заболявания, въпреки, че 60% от анкетиранияте споделят, че по време на обучението си са имали специфични занятия/лекции, посветени на тези заболявания. Прави впечатление, че няма офталмолог и специалист по Очни болести, които да е на мнение, че няма необходимостта от създаването на регистър за редките очни заболявания.

Направено е проспективно проследяване на 39 пациента по създадени в настоящото проучване алгоритми за проследяване на редки очни заболявания. От анализът на натрупаните данни може да заключим, че разписаните алгоритми ще спомогнат за качествено и аналитично събиране на данни, осъществяване на контрол върху болестта, отчитане ефекта от проведеното лечение - основа за създаване на стандарти за добра медицинска практика.

Заключение

Липсата на епидемиологични, научни и клинични данни за редките очни заболявания е в основата на забавянето на диагностиката, погрешното лечение, нарушеното качество на живот и страдание, не само на самите пациенти, но и на техните семейства. Редките заболявания в това число и редките очни заболявания са социално-икономически и здравен проблем на всяка една страна. Поради липсата на надеждни епидемиологични данни за тези заболявания е невъзможно да се оцени истинската тежест на тези състояния на световно ниво.

Съвременната офталмология е една от най-високотехнологичните специалности в медицината. Бързите ѝ темпове на развитие и иновативните технологии днес дават възможност за ранна диагностика и проследяване на пациентите с очни заболявания на микроструктурно ниво.

Резултатите от изследванията в този труд потвърждават нуждата от създаването на експертен център и регистър за редки очни заболявания. По този начин ще се подобри цялостната грижата за българските пациенти с редки очни заболявания, в това число достъп до иновативни лечения и трансгранично здравеопазване. Първата крачка в тази насока се постави с този труд и включването на заболяването - Аниридия в Националния списък за редки болести на Р.България.

Abstract

Introduction

According to the definition of the European Union (EU) Committee of rare disease, a disease that affects no more than 1 in 2,000 EU citizens is considered rare. More than 7,000 rare diseases are known to date, of which more than 900 are rare eye diseases. Over 70% of rare diseases are genetic. They can be inherited or result from a de novo mutation or chromosomal abnormality, thus being present throughout an individual's life, even if symptoms have not been present since childhood.

A rare disease affects not only the patient himself, but also his entire family and friends, caregivers, and society as a whole. In this sense, it is difficult to find a social unit in which no one is affected by a rare disease. Despite their large total number, patients with rare diseases are "orphans" of health systems and often access to research and treatment is difficult and time-consuming.

Due to the low prevalence of these diseases, knowledge is scarce, research is limited, access to medical expertise is rare, and the care offered is often inadequate.

The ability to discover the pathophysiological basis of rare diseases, accompanied by the implementation of new diagnostic tools, will support the early and accurate diagnosis and treatment of these diseases. Unraveling the pathogenetic mechanisms of rare diseases may be the key to discovering effective treatments for both these diseases and the treatment of many chronic diseases.

Rare eye diseases are a challenge to the clinician due to the lack of specific diagnostic criteria and lack of specific treatment. Ophthalmology specialists in pre-hospital medical care play an essential role in the diagnosis of rare eye diseases. They should recognize and refer patients with a positive family history or with a suspicious finding for a complete ophthalmologic examination.

If they are not detected and treated, as well as any delay and incorrect treatment of rare eye diseases can lead to irreversible damage to vision with a subsequent violation of the quality of life, social adaptation and integration.

Shortening the time and path from primary care and general practitioners to more specialized care centers – ideally to a rare disease center of expertise – is essential to faster accurate diagnosis of rare disease patients.

Purpose

The current dissertation aims to track the path of patients with rare eye diseases, evaluate the registration regime, include eye diseases in the national rare disease registry and create a clinical registry model for the benefit of daily ophthalmic practice.

Materials and methods

The methodologies include a systematized and theoretical analysis of the European rules and registration regimes for rare diseases and rare eye diseases, a review of the National Register for Rare Diseases. Relying on the Bulgarian legislation, the current regulation of the Ministry of Health on rare diseases, the studied and analyzed literature, algorithms were developed for registering a rare eye disease - Aniridia, an algorithm for creating an expert center for rare eye diseases and a national registry. For the analyses there were used publicly available data on rare eye diseases, clinical data from prospectively followed patients as well as developed algorithms for tracking patients with rare eye diseases. The studies of the patients with rare eye diseases according to the dissertation were carried out in the Department of Eye Diseases and Visual Sciences of the Medical University - Varna on the territory of the Specialized Hospital for Eye Diseases for Active Treatment - Varna for a period of 5 years. All clinical studies are performed with the latest generation technology, allowing detailed analysis at the microstructural level. A questionnaire is attached to test the knowledge about rare eye diseases of specialists and specialists in Eye Diseases.

Results

The analysis of European rules and registration regimes for rare eye diseases showed that in the field of rare diseases, well-maintained and properly systematized registries are extremely valuable. Local epidemiological data on rare diseases in our country are practically absent.

The registries established for a very small number of rare conditions at the hospitals and/or at the centers of expertise and patient associations for rare diseases are insufficient to generate the necessary health information. To date, there is no expert center for rare eye diseases and no register of patients with rare eye diseases in Bulgaria. In the development of the scientific work and on the basis of the accumulated experience, an algorithm was developed for the registration of an expert center and a national registry for rare eye diseases. The inclusion of a rare eye disease - Aniridia is a fundamental step in this direction. The prepared algorithm for the inclusion of a rare eye disease will serve as a model for the inclusion of other eye diseases in the national list of rare diseases of Bulgaria.

The analysis of the questionnaires (out of 110 sent, correctly filled in and 74 returned) regarding the awareness of Bulgarian ophthalmologists and residents in ophthalmology, shows that nearly half of the respondents meet a patient with a rare eye disease every month, but only 39.47% of those who filled out the questionnaire treat these patients. It is interesting to note that nearly 60% of specialists and specialists in eye diseases are of the opinion that Bulgarian doctors and ophthalmologists do not receive professional training for the prevention, diagnosis and treatment of rare diseases, although 60% of the respondents share that during their studies had specific classes/lectures dedicated to these diseases. It is striking that there is no ophthalmologist and specialist in eye diseases who is of the opinion that there is no need to create a registry for rare eye diseases.

A prospective follow-up of 39 patients was performed according to algorithms created in the present study for the follow-up of rare eye diseases. From the analysis of the accumulated data, we can conclude that the described algorithms will help to collect qualitative and analytical data, control the disease, report the effect of the treatment - a basis for creating standards for good medical practice.

Conclusion

The lack of epidemiological, scientific and clinical data on rare eye diseases is the basis of the delay in diagnosis, wrong treatment, impaired quality of life and suffering not only of the patients themselves, but also of their families. Rare diseases, including rare eye diseases, are a socio-economic and health problem in every country. Due to the lack of reliable epidemiological data on these diseases, it is impossible to assess the true severity of these conditions at the global level.

Modern ophthalmology is one of the most high-tech specialties in medicine. The rapid pace of development and innovative technologies today enable early diagnosis and follow-up at the microstructural level.

The results of the research in this work confirm the need for the creation of an expert center and registry for rare eye diseases. In this way, the overall care for Bulgarian patients with rare eye diseases will be improved, including access to innovative treatments and cross-border healthcare. The first step in this direction was taken with this work and the inclusion of aniridia in the National List of Rare Diseases in the Republic of Bulgaria.

Публикации свързани с дисертационния труд:

1. Kristiyan D Vasilev, Yana M Manolova, Mariya Boyadzieva, A Typical Clinical Case of Uveitis Combined With Central Serous Chorioretinopathy and Optic Disc Edema, IJITE – Issue45, Volume 28, Number 01, Published On: april 2017;
2. Davide Borroni MD, Mohit Parekh PhD, Maria Boyadzhieva MD, Stefano Ferrari PhD, Sajjad Ahmad MD and Bogumil Wowra MD, Simple Limbal Epithelial Transplantation (SLET): A review on current approach and future directions, May 2018, Survey of Ophthalmology
3. Мария Бояджиева, Христина Групчева, Нов подход за менажиране на предната очна повърхност с най-старите като дизайн контактни лещи, Български офталмологичен преглед, брой 3, 2018г., MR Boyadzhieva, A new approach for management of the anterior eye surface using the “oldest” contact lenses concept, Bulgarian Review of Ophthalmology 62 (3), 16-24

Участие в научни форуми с доклади и съобщения

Конференция „Новости в офталмологията 2018, Катаракта - Рефрактивни аспекти“, ноември 2018г

Приложение 1

Модел за регистрация на рядко очно заболяване -Аниридия, онагледен по следния начин:

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:
Наименование на заболяването
Аниридия Конгенитална аниридия Вродена липса на ирис Deletion 11p
Определение на заболяването
<p><i>Аниридията</i> е структурна очна патология, която включва поредица от дисморфични синдроми.</p> <p>Клинично аниридията представлява вродена липса на ирис – частично или тотално, най-често двустранно (> 80 %).</p> <p><i>Честота:</i> 1-9 / 100 000 (Nelson, 1984; OMIM, 2016; ORPHANET, 2016)</p> <p><i>Етиология:</i> Доказано генетично заболяване. Изолираната аниридия се дължи на мутация РАХ6 (11p13). Съвременни проучвания, на асоциираната аниридия: различни мутации в гени WT1; BDNF.</p> <p><i>Унаследяване:</i> Автосомно доминантно или спорадично.</p> <p><i>Начало на клинична изява:</i> От рождение.</p> <p><i>Очни промени</i> (те винаги съпътстват аниридията, в различна степен, комбинации и тежест при различните пациенти, на различна възраст!!!): фотофобия, нистагъм, катаракта, глаукома, роговичен панус, хипоплазия на зрителния нерв, липса на макуларен рефлекс, ектопия на лещата, ниско зрение, микрокорнея, микрофталм, страбизъм, сублуксирани лещи, колобома на лещите, промени в папилата на зрителния нерв, рефрактивни промени - самостоятелно или комбинирано проявени, от незначителни до силно проявени при отделните индивиди. Тези прояви могат да присъстват едновременно с вродената липса на ириса, както и да се проявяват последователно във времето (индивидуални особености). Аниридията, която се асоциира с общи увреждания (тумор на Вилмс, затлъстяване, изоставане в растежа и/или в психомоторното развитие и др. не са аспект на доминантната форма на аниридия.</p> <p><i>От генетична гледна точка:</i></p> <ol style="list-style-type: none">1) Фамилна аниридия - унаследяването е автосомно доминантно. Резултат е на мутация на гена РАХ6.2) Спорадична аниридия - болестта се появява в резултат на нова мутация.

3) WAGR синдром - представлява тип на спорадична аниридия, резултат на делеция на 11p13.

На молекулярно ниво аниридията представлява заболяване, свързано с хаплоинсуфициенция, причинена от загуба на функция на едно копие на PAX6. Мутационния спектър на PAX6 се характеризира с два фенотипа, наличие на аниридия и липса на такава. Мутациите на PAX6 предизвикват серия от фенотипни прояви с липса на аниридия, с дефекти на очния нерв, кератитис, микрофталмия и фовеална хипоплазия. Наблюденията показват че фенотиповете характеризиращи се с липса на аниридия, са свързани с missense мутации.

Диагнозата се поставя въз основа на клиничното изследване и геномен анализ със SNP микрочипове, таргетно NGS секвениране и със стандартно секвениране. Анализ със SNP микрочипове на копийни варианти показва микроструктурни нарушения при двама от 11 пациенти с аниридия.

Пренатална диагноза може да се направи при доказан генетичен дефект.

Лечението е симптоматично (фотопротекция, корекция на рефрактивните грешки и др.), в зависимост от индивидуално проявената клиника (от състоянието на роговицата, лещата, наличието на повишено вътреочно налягане и др.) и цели превенция на увредените зрителни функции от допълнително увреждане - тотална дефинитивна загуба (слепота).

Оставена без ранна диагностика и периодично проследяване, както и без своевременно лечение на усложненията (глаукома, кератопатия), аниридията, независимо от клинично-генетичната си форма [аниридия-синдром (АД, АР, спорадична); аниридия+синдром (WAGR, WAGRO, Gillespie или др.) води до невъзвратима, тежка загуба на зрителните функции (до слепота – едностранна или двустранна).

Пациентите с аниридия се нуждаят до края на живота си от специални и скъпи медицински грижи, както и от рехабилитационни, социални, педагогични и др. грижи.

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

Q13.1

Код на заболяването по Orpha code

ORPHA:250923

Епидемиологични данни за заболяването в Република България

В Република България регистрираните пациенти с аниридия към 2022 г. са 14, като половината от тях са деца на възраст под 12 години. Регистрираните пациенти са членове на пациентската асоциация Аниридия България, което като бройка е около 1/3 от общия брой пациенти за страната.

Аниридията е изучена в клиничен план, включително и в клинично-генеалогичен аспект, от основоположника на българското университетско образование по офталмология (акад. К. Пашев, 1918) и до днес 23.10.2016 г. е позната вродена очна патология у нас.

Съществуват отделни офталмологични клинични и клинико-генетични съвременни проучвания на аниридията (от различни автори, в различни аспекти) по материал на деца, обучаващи се в Училище за деца с нарушено зрение, София (децата са от различни населени места в страната) – (1980; 1984-1994), от Детско очно отделение (единствено за страната ни специализирано очно отделение за деца) – (1994 – 2016), представяна е на конференции и конгреси по офталмология, дисертационни трудове (Е. Филипов, 1980; Е. Кръстева, 1986; М. Никова, 1988; А. Попова, 1994), на специални конференции по проблема аниридия (София, Бургас, Варна – 2014 г.), включително изучаването на пациенти с аниридията и на молекулярно-генетично ниво чрез NGS методи (2013-2014, Драга Тончева и кол.). В публикуваното от офталмолози (2014 г.) се отбелязва, че в 72,2 % двустранната аниридия (изолирана и при извъночни синдроми) у нас е фамилна патология, типът на унаследяване е АД и АР, останалите са спорадични случаи. Независимо от клиничната форма, както и от типа на унаследяване, вродената аниридия е мултиструктурно, синдромно увреждане, което в цялостния си фенотип се съпътства с много очни и/или общи увреждания (т.н. от нас аниридия-синдром или аниридия + синдром. Заболяването е хетерогенно и се характеризира с богат клинико-генетичен полиморфизъм.

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

5. Попова, А. Генеалогичен анализ при пациенти с двустранна вродена аниридия. On line: Ophthalmreview.com, 31 Януари 2014.
6. Попова, А., И. Петкова, С. Черникова, П. Василева, Д. Тончева. Раздел “Редки болести в офталмологията”, в у-ка “Редки генетични болести”, част II, с.720-762., под ред. на Д. Тончева, ИК “Симелпрес”, с. 1007, София, 2014.
7. Попова, А. Вродена аниридия – клинични проблеми. Научен семинар “Аниридия – профилактика, диагностика, лечение, рехабилитация”, на 21^{ви} и на 28^{ми} юни 2014 г., х-л “Рамада”, София; 19^{ти} юли 2014, х-л “Ростов”, Плевен; 26^{ти} юли 2014, парк-хотел “Пловдив”, Пловдив.
8. Я. Манолова. Вродена аниридия и съпътстващите я вторични очни заболявания. Научен семинар “Аниридия – профилактика, диагностика, лечение, рехабилитация”, 08.06.2016, Бургас.
9. Хр. Групчева. "Congenital Aniridia and Accompanying Secondary Eye Diseases", Научен семинар “Аниридия – профилактика, диагностика, лечение, рехабилитация”, 06.07.2014, Варна.
10. Попова, А. Вродена аниридия, глаукома и човешкият PAX6 ген. Български форум глаукома, Издание на Фондация “Национална Академия Глаукома”, том 4, бр. 1, 2014 (39-44).
11. Попова, А. Случай на дете с аниридия и мутация в гена VSX1. Български форум глаукома, Издание на Фондация “Национална Академия Глаукома”, том 4, бр. 2,

2014 (88-92).

12. Попова, А. Аниридия-асоциирана кератопатия и състояние на вътреочното налягане при пациенти с вродена аниридия. Български форум глаукома, Издание на фондация “Национална Академия Глаукома”, том 4, бр. 4, 2014 (173-176).
13. Попова, А. Генеалогичен анализ на пациенти с двустранна вродена аниридия. Български офталмологичен преглед, год. LVIII, бр. 4, 2014 (20-26).
14. Попова, А. Аниридия. В Актуалност на проблема редки очни заболявания в детска възраст. XI-ти Национален конгрес на Българското дружество по офталмология, 25-28 септември 2014 г., х-л “Адмирал”, Златни пясъци, Варна.
15. Попова, А. Фенотип-генотип корелации при аниридия. XI-ти Национален конгрес на Българското дружество по офталмология, 25-28 септември 2014 г., х-л “Адмирал”, Златни пясъци, Варна.
16. Попова, А. Съвременна клинично-генетична диагностика на очните заболявания. Симпозиум, БАН, 21.03.2015.
17. Попова, А. Съвременна клинично-генетична диагностика на очните заболявания. Научно-практическа конференция на офталмолозите. Пловдив, 14-16 май, 2015, Пловдив.

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Разпространението на изолирана аниридия при раждането се изчислява между 1:64.000-1,8:100.000.

Съвременни данни за Аниридия-Европа са представяни и дискутирани от различни чуждестранни офталмолози и офталмогенетици на специалните конференции по аниридия – 2012 – 2016 (в Италия, Норвегия, Германия, България (2014) и др.

Потвърждават се данните от ORPHANET, 2016, OMIM, 2016, Nelson, 1984 и др.

Честота на аниридията: 1-9 / 100 000

Етиология: Доказано генетично заболяване. Изолираната аниридия се дължи на мутация PAX6 (11p13). Съвременни проучвания, на асоциираната аниридия:, доказват мутации в още гени (WT1; BDNF).

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

Tripathy K, Salini B. Aniridia. [Updated 2019 Oct 24]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan.

Трета Европейска конференция по Аниридия-Европа в Дуисбург (Германия), 27-28 август 2016г. Това са част от авторите, представили основните направления на проблема аниридия, тази година, на конференцията “Аниридия-Европа”, в Дуинсбург:

- Barbara Käsmann-Kellner, GER. Clinical findings in Aniridia without PAX6 Mutation
- Barbara Käsmann-Kellner, GER. Ocular surface problems in aniridia – patients’ experiences.

- Rosa Sanchez de Vega (ES), Katie Atkinson (UK). Living with aniridia – the view of affected persons.
 - Joeri Van den Bosch (BE)
 - Kelly Trout, USA, WAGR Syndrome: Guidelines for Clinical Management
- Joan Han,
- USA, Role of brain-derived neurotrophic factor in obesity, intellectual disability, and impaired nociception in patients with WAGR syndrome.
 - Hyun Taek Lim, KOREA. Clinical Features of Korean Patients with Congenital Aniridia with PAX6 mutation and without
 - Tatyana Vasilyeva, RU. The Mutation Spectrum and Functional Analysis of Novel Identified Intronic Variants in Russian Aniridia Patients.
- Nguyen Nhung,
- GER. Low Vision Care in aniridia patient: potential and challenge.
- В интернет пространството съществуват много други чуждестранни публикации в последните години.

Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето

Заболяването аниридия (МКБ-10), с всички подразделения вкупом (виж Orphanet, OMIM и др.), принадлежи към групата “Редки болести”и съответства на дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето. У нас 2013 г. е създадена пациентска асоциация “Аниридия България”, която е пълноправен член на Aniridia Europe и на НАХРБ.

Критерии за диагностициране на заболяването

Диагностиката се основава на клиничната находка и се потвърждава с доказване на мутация в ген PAX6. Основен клиничен диагностичен критерий е вродената частична или пълна хипоплазия на ириса; фовеална хипоплазия с намалена зрителна острота са почти винаги налице като се асоциират с ранно проявил се с нистагъм. Изследването на зрителната система у нас се осъществява съгласно “Стандарта по очни болести” (Наредба № 36/ 6, август 2010 г., МЗ, Обн. ДВ. бр.66/ 24 Август 2010г., изм. ДВ. бр.92 от 23 Ноември 2010г. Основният критерий (вродена липса на ирис) за клинична диагностика на аниридията в Европейския съюз не се различава по същество от този, който се прилагат у нас.

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

На конференция по аниридия в Дуисбург (Германия, 27-28 август 2016г.) е представена карта за клинично-генетична оценка на аниридията. Същата е публикувана в списание *European Journal of Human Genetics* (2016), e1–e4:

R. Richardson, M. Hingorani, V. Heyningen, Ch. Gregory-Evans, M. Clinical utility gene card for: Aniridia.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

У нас липсва общоприет съвременен алгоритъм за клинично-генетична диагноза специално на аниридията. Клиничната диагноза и изследването на пациенти с аниридия е съобразно “Стандарт по очни болести” (Наредба № 36/ 6, август 2010 г., МЗ, Обн. ДВ. бр.66/ 24 Август 2010г., изм. ДВ. бр.92 от 23 Ноември 2010г.

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

1. R. Richardson, M. Hingorani, V. Heyningen, Ch. Gregory-Evans, M. Moosajee. Clinical utility gene card for: Aniridia. *European Journal of Human Genetics* advance online publication, 6 July 2016; doi:10.1038/ejhg.2016.73.
2. B. Käsman-Kellner, A. Viestenz, B. Seitz Aniridia. Guides and Aniridia-Syndrome (PAX6-Syndrome), [PAX6-Syndrome: Clinical Care for Aniridia Patients, Concept of an „Aniridia Guide “, 2013 (<https://www.researchgate.net/publication/281373142>)].
3. Gregory-Evans, K., R. Cheong-Leen, S. M. George, J. Xie, M. Moosajee, P. Colapinto, C. Y. Gregory-Evans (2011). Non-invasive anterior segment and posterior segment optical coherence tomography and phenotypic characterization of aniridia. *Can J Ophthalmol* 46(4): 337-344.
4. Hingorani, M., I. Hanson and V. van Heyningen (2012). Aniridia. *Eur J Hum Genet* 20(10): 1011-1017.
5. Kothari, M., K. Rao and S. Moolani (2014). Recurrent progressive anterior segment fibrosis syndrome following a descemet-stripping endothelial keratoplasty in an infant with congenital aniridia. *Indian J Ophthalmol* 62(2): 246-248.
6. Lee, H. J. and K. A. Colby (2013). A review of the clinical and genetic aspects of aniridia. *Semin Ophthalmol* 28(5-6): 306-312.

Алгоритми за лечение на заболяването

Общоприето е, че лечението на аниридията е симптоматично (консервативно и/или оперативно) и зависи от съпътстващите очни усложнения – наличие на рефрактивна грешка, повишено вътреочно налягане, роговични усложнения и др. У нас липсва единен съвременен алгоритъм за терапевтично поведение при пациент с аниридия. Лечението

зависи от вида и степента на засягане на отделните структури. По отношение на зрителната острота, е необходимо не само да се поставя рефрактивна корекция, но и да се лекува налична амблиопия. Повишената светлинна чувствителност се повлиява със затъмнени или фотохромни очила; лекостепенна кератопатия може да се третира медикаментозно с локална терапия, средностепенна кератопатия се лекува с автоложна трансплантация на серум и трансплантация на амнион. Трансплантация на лимбални стволови клетки се извършва при тежките форми на кератопатия, както и поставяне на каратолимбални алогенни трансплантанти или култивирани лимбални стволови клетки над вече поставена анмиотична мембрана. При наличие на катаракта в по-голяма възраст, тя се отстранява оперативно, но постоперативните рискове е добре да бъдат подробно анализирани. Глаукома, асоциирана с аниридия, се лекува основно оперативно посредством трабекулектомия, но в съображение влиза и поставянето на дренажно устройство.

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

Справка за лечение на заболяването аниридия в Европейския съюз:

1. Almousa, R. and D. B. Lake (2014). Intraocular pressure control with Ahmed glaucoma drainage device in patients with cicatricial ocular surface disease-associated or aniridiarelated glaucoma. *Int Ophthalmol* 34(4): 753-760.
2. Gramer, E., C. Reiter, G. Gramer (2012). Glaucoma and frequency of ocular and general diseases in 30 patients with aniridia: a clinical study. *Eur J Ophthalmol* 22(1): 104-110.
3. B. Käsmann-Kellner. Ocular surface problems in aniridia – patients’ experiences. Third Aniridia Conference: 27-28 august 2016, Duisburg, Germany.

Алгоритми за проследяване на заболяването

У нас липсва общоприет (валиден за всички офталмолози) индивидуален алгоритъм за проследяване на пациенти с аниридия.

Пациентите, диагностицирани с аниридия, трябва да бъдат проследявани редовно по отношение на ВОН, да се извършва пълна оценка на състоянието, както на предния така и на задния очен сегмент.

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

R. Sanchez de Veg, K. Atkinson. Living with aniridia – the view of affected persons. Third Aniridia Conference: 27-28 august 2016, Duisburg, Germany.

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Рехабилитацията на заболяването включва 4 основни стъпки: оценка на оставащото зрение, предписване на технически помощни средства, упражняване на умения за работа с предписаната техническа зрителна помощ и редовно проследяване на състоянието.

У нас липсва общоприет (валиден за всички офталмолози) алгоритъм за рехабилитация на пациенти с аниридия.

Рехабилитацията (зрителна) зависи и се провежда в зависимост от наличието на очните усложнения (очна хипертензия, глаукома, кератопатия, катаракта и др.) и степента на зрително увреждане. Провежда се локално или оперативно лечение. При пациенти с аниридия, при които липсва рефрактивна грешка, се препоръчват само фотопротективни очила. При пациенти с рефрактивна грешка се предписват съответните очила и помощни средства за лицата с ниско зрение и т.н

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

Nguen. Low Vision Care in aniridia patient: potential and challenge. Third Aniridia Conference: 27-28 august 2016, Duisburg, Germany.

Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)

При пациенти с аниридия се провежда профилактика на зрителните функции, по общоприети за това критерии, съобразно “Стандарт по очни болести” (Наредба № 36/ 6, август 2010 г., МЗ, Обн. ДВ. бр.66/ 24 Август 2010г., изм. ДВ. бр.92 от 23.11.2010г.

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

1. R. Richardson, M. Hingorani, V. Heyningen, Ch. Gregory-Evans, M. Moosajee. Clinical utility gene card for: Aniridia. European Journal of Human Genetics advance online publication, 6 July 2016;

2. B. Käsman-Kellner, A. Viestenz, B. Seitz Aniridia. Guides and Aniridia-Syndrome (PAX6-Syndrome), [PAX6-Syndrome: Clinical Care for Aniridia Patients, Concept of an „Aniridia Guide“, 2013 (<https://www.researchgate.net/publication/281373142>)].

3. Hingorani, M., I. Hanson and V. van Heyningen (2012). Aniridia. Eur J Hum Genet 20(10): 1011-1017.

4. Lee, H. J. and K. A. Colby (2013). A review of the clinical and genetic aspects of aniridia. Semin Ophthalmol 28(5-6): 306-312.

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

Дагностиката и лечението на пациенти с аниридия, както и за което и да е друго очно заболяване, се провежда според нормативните медицински документи у нас (от офталмолог I-III-то ниво), по “Стандарт по очни болести” (Наредба № 36/ 6, август 2010 г., МЗ, Обн. ДВ. бр.66/ 24 Август 2010г., изм. ДВ. бр.92 от 23 Ноември 2010г.).

Финансирането е за съответна изпълнена клинична пътека по офталмология (КП – от № 131 до № 140), по която се приема дадения пациент, съгласно изискването на Здравната каса.

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

В Република България регистрираните пациенти с аниридия през 2018 г. са 14, като половината от тях са деца на възраст под 12 години. Регистрираните пациенти са членове на пациентската асоциация Аниридия България, което като бройка е 1/3 от общия брой пациенти за страната.

Аниридията е изучена в клиничен план, включително и в клинично-генеалогичен аспект, от основоположника на българското университетско образование по офталмология (акад. К. Пашев, 1918) и до днес е позната вродена очна патология у нас. Съществуват отделни офталмологични клинични и клинично-генетични съвременни проучвания на аниридията (от различни автори, в различни аспекти) по материал на деца, обучаващи се в Училище за деца с нарушено зрение, София (децата са от различни населени места в страната) – (1980; 1984-1994), от Детско очно отделение, УМБАЛ “Александровска” ЕАД (единствено за страната ни специализирано очно отделение за деца) – (1994 – 2016), представяна е на конференции и конгреси по офталмология, дисертационни трудове (Е. Филипов, 1980; Е. Кръстева, 1986; М. Никова, 1988; А. Попова, 1994), на специални конференции по проблема аниридия (София, Бургас, Варна – 2014 г.), включително изучаването на пациенти с аниридията и на молекулярно-генетично ниво чрез NGS методи (2013-2014, Драга Тончева и кол.). В публикуваното от офталмолози (2014 г.) се отбелязва, че в 72,2 % двустранната аниридия (изолирана и при извъночни синдроми) у нас е фамилна патология, типът на унаследяване е АД и АР, останалите са спорадични случаи. Независимо от клиничната форма, както и от типа на унаследяване, вродената аниридия е мултиструктурно, синдромно увреждане, което в цялостния си фенотип се съпътства с много очни и/или общи увреждания (т.н. от нас аниридия-синдром или аниридия + синдром. Заболяването е хетерогенно и се характеризира с богат клинично-генетичен полиморфизъм.

Анкетна карта

1. На колко сте години?
а/ до 18 годишна възраст;
б/ между 18-30 годишна възраст;
в/ между 30-45 годишна възраст;
г/ между 45-60 годишна възраст;
2. Вашият пол е:
а/ жена;
б/ мъж;
3. Имате ли рядко генетично заболяване?
а/ да
б/ не
4. Ако отговорът на въпрос 3 е „да“, какво рядко заболяване имате?
а/ рядко очно заболяване
б/ рядко заболяване с очно засягане
в/ друго
5. Какво е вашето рядко заболяване :
.....
.....
6. Кога е поставена вашата диагнозата?
а/ до 8 годишна възраст;
б/ между 9-18 годишна възраст;
в/ между 18-30 годишна възраст;
г/ между 30-45 годишна възраст;
д/ между 45-60 годишна възраст;
е/ след 60 годишна възраст;
7. Проведено ли е генетично изследване?
а/ да
б/ не
8. Ако отговорът на въпрос 7 е „да“, кой ви насочи и назначи провеждането на генетичното изследване?

- а/ лекуващият офталмолог
- б/ личният лекар
- в/ друг лекар или медицинско лице
- г/ не медицинско лице (моля посочете кой е назначил изследването)
-

9. Какъв бе резултатът от проведеното генетично изследване?

- а/ постави се точна диагноза
- б/ постави се ориентировъчна диагноза
- в/ изследването не бе информативно
- г/ друго.....

10. Имате ли близки, роднини (деца, майка, баща, роднини от втора линия) засегнати от същото рядко заболяване като вашето?

- а/ да,.....
- б/ не;

11. Колко време бе необходимо за поставяне на вашата диагноза?

- а/ от няколко месеца до 1г;
- б/ за период от 1 до 3 години;
- в/ за период до 3 до 5 години;
- г/ повече от 5 години;
- д/ нямам поставена точна диагноза

12. Откъде получавате информация за вашето заболяване и възможности за лечение?

- а/ от лекуващия очен лекар
- б/ от личния лекар
- в/ от пациентска организация
- г/ от друго място (.....)

13. Имате ли други придружаващи заболявания (хипертонична болест, захарен диабет, бъбречно заболяване и др.)? Моля отбележете вашето заболяване.

- а/ да -
- б/ не

Благодарим Ви за отделеното време!

Въпросник

Настоящият въпросник е насочен за получаване на експертна информация относно информираността на офталмолозите по отношение на редките очни заболявания.

1. Вашата възраст е:

- a) 22 – 30 години
- б) 31 - 40 години
- в) 41- 50 години
- г) 51- 60 години
- д) над 61 години

2. Вашият професионален стаж като офталмолог:

- a) Специализант
- б) Специалист - (моля посочете годините стаж)

3. В каква практика работите?

- a) Индивидуална
- б) Групова - Болница
- с) Университетска болница

4. Имате ли академична афилиация?

- a) НЕ
- б) ДА (асистент, главен асистент, доцент, професор)

5. Колко често срещате редки заболявания във вашата практика?

- a) Ежедневно
- б) Ежеседмично
- с) Ежемесечно
- д) 1-3 пъти годишно
- е) Не срещам

6. Лекувате ли редки заболявания?

- a) Да
- б) Не, реферирам ги

7. Ако НЕ лекувате редки заболявания към кого ги реферирате?

- a) Специалист по очни болести
- б) Специалист по редки болести
- с) Друго (посочете).....

8. Ако лекувате редки заболявания моля посочете кои!
- a) Преден сегмент
 - b) Заден сегмент
 - c) Дистрофии на ретината
 - d) Всички видове
 - e) Друго - (моля посочете).....
9. Има ли в България референтен център за редки очни заболявания?
- a) Да
 - b) Не
 - c) Не знам
10. Към кой референтен център се обръщате ако имате нужда от професионална консултация?
.....(моля посочете)
11. Смятате ли че българските офталмолози получават професионална подготовка за профилактика, диагностика и лечение на редки заболявания?
- a) Да
 - b) Не
 - c) Не знам
12. Смятате ли че българските лекари получават професионална подготовка за профилактика диагностика и лечение на редки заболявания?
- a) Да
 - b) Не
 - c) Не знам
13. Имали ли сте шанс за специализирано следдипломно обучение за профилактика, диагностика и лечение на редки заболявания?
- a) Да
 - b) Не
 - c) Не си спомням
14. По време на обучението си имали ли сте специфични занятия/лекции, посветени на профилактика, диагностика и лечение на редки заболявания?
- a) Да
 - b) Не
 - c) Не си спомням

15. Смятате ли, че обучението по медицина НЕ включва достатъчно занятия по профилактика диагностика и лечение на редки заболявания?

- a) Да
- b) Не
- c) Не зная

16. Има ли нужда от регистър на редките очни заболявания в България?

- a) Да
- b) Не
- c) Не зная

Благодаря за отделеното време!

Успехът е заложен не във времето,
мястото или обстоятелствата,
а в Човека,
който те учи, насърчава и обогатява!

Благодаря на проф. Групчева
за дадените знания, напътствия, за вдъхновението,
търпението и вярата ѝ в мен!

Благодаря специално на семейството си за
разбирането и тяхната всеотдайна, стимулираща обич!

Благодаря на колегите си за оказаното съдействие и
подкрепа!

БЛАГОДАРЯ ОЩЕ ВЕДНЪЖ!