

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ**

завеждащ катедра: чл.кор. проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн

Д-р Кристина Сашева Кастрева

**ИЗРАБОТВАНЕ НА КЛИНИЧНА БАЗА ДАННИ ЗА
ФЕНОТИПИЗИРАНЕ НА НАСЛЕДСТВЕНИ НЕВРОЛОГИЧНИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ**

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

Професионално направление 7.1. „Медицина“
Научна специалност „Неврология”

**Научен ръководител:
Проф. Д-р Ивайло Търнев, д.м.н**

София
2018

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ.....	11
I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	13
1. Актуалност на проблема и необходимост от създаване на пациентски регистри за редки болести	13
2. Световни и европейски инициативи за борба с редките болести	14
2.1 Orphanet	14
2.2 Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease (TREAT-NMD)	15
2.3 EURO-NMD	15
2.4 Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS)	17
3. Българско участие в международни регистри и инициативи на национално ниво... 17	
3.1 Българско дружество по НМЗ	17
3.2 Експертен център по генетични неврологични и метаболитни заболявания..... 18	
3.3 Проект „Подобряване на контрола и информационните системи за превенция на риска в здравеопазването“ на министърство на здравеопазването..... 18	
4. Пациентски регистър – дефиниция, видове, цел..... 18	
4.1 Дефиниция за пациентски регистър	18
4.2 Видове пациентски регистри	19
4.3 Цел на регистрите	21
5. Медико-географско изобразяване на пациентски бази данни	22
6. Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease (TREAT-NMD) – международна мрежа за сътрудничество в борбата с невромускулните заболявания	24
6.1 История на създаването	24
6.2 Цели на TREAT-NMD регистрите	25
6.3 Приложимост и използваемост на регистрите	25
6.4 Достъп до регистрите	28
6.5 Постижения	29
6.6 Бъдещи задачи и предизвикателства	29
6.7 CTSR	30

6.8	Развитие на CTSR в бъдеще.....	31
7.	Съществуващи пациентски регистри в Европа и света.....	32
7.1	Пациентски регистри за прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен (ДМД) и тип Бекер (БМД)	32
7.1.1	Кратка характеристика на заболяването: прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер.....	32
7.1.2	Общи данни за глобалния ДМД/БМД регистър на TREAT-NMD.....	36
7.1.3	Въпросници за събиране на информация	38
7.1.4	Управление на информацията.....	38
7.1.5	Използваемост на регистрите.....	38
7.1.6	Държави, участващи с националните си ДМД/БМД регистри в TREAT-NMD.....	39
7.2	GNE миопатия.....	41
7.2.1	Кратка характеристика на заболяването	41
7.2.2	Международни регистри за GNE миопатия	43
7.2.2.1	Международна програма за мониториране на GNE миопатия – световен регистър	43
7.2.2.2	Японски национален регистър за GNE миопатия	44
7.3	Митонична дистрофия тип 1 (болест на Steinert) и миотонична дистрофия тип 2 (PROMM).....	44
7.3.1	Кратка характеристика на заболяването	44
7.3.1.1	Миотонична дистрофия тип 1.....	45
7.3.1.2	Миотонична дистрофия тип 2.....	47
7.3.2	Международни регистри за МД1 и МД2.....	48
7.3.2.1	Национален регистър на пациенти с МД в САЩ.....	49
7.3.2.1.1	Цел и приложимост на регистъра	49
7.3.2.1.2	Включване в регистъра.....	50
7.3.2.1.3	Разпределение на пациентите в регистъра.....	50
7.3.2.1.4	Анализ на данните от регистъра	51
7.3.2.2	Национален МД регистър във Великобритания	51
7.4	Спинални мускулни атрофии (СМА).....	52
7.4.1	Кратка характеристика на СМА.....	52
7.4.1.1	СМА I	53
7.4.1.2	СМА II	54
7.4.1.3	СМА III	54
7.4.1.4	СМА IV (Аран- Дюшен, форма при възрастни)	54

7.4.1.5	X-свързана булбоспинална мускулна атрофия – болест на Кенеди.....	55
7.4.1.6	Дистални форми на СМА (дСМА)	55
7.4.2	Обобщени данни за глобалния СМА регистър на TREAT-NMD.....	56
7.4.2.1	Брой пациенти.....	56
7.4.2.2	Използване на изкуствена вентилация.....	57
7.4.2.3	Инвазивна вентилация	58
7.4.2.4	Неинвазивна вентилация	59
7.4.2.5	Хранене чрез назогастрална сонда (НГС)	59
7.4.2.6	Стабилизация на гръбначен стълб	60
7.4.2.7	Загуба на самостоятелна походка	60
7.4.2.8	Функции и ползи от регистъра.....	61
7.4.2.9	Събиране и обновяване на информацията	62
7.4.2.10	Използваемост на регистрите.....	62
7.4.3	Други СМА регистри - Международен СМА пациентски регистър	63
7.5	Вродени миастенни синдроми (ВМС).....	63
7.5.1	Кратка характеристика на заболяването	63
7.5.2	Международни регистри за ВМС.....	66
7.6	Болест на Charcot-Marie-Tooth (CMT).....	66
7.6.1	Кратка характеристика на заболяването	66
7.6.2	Епидемиологични данни	71
7.6.3	Международни регистри за CMT	73
8.	Изводи от литературния обзор.....	74
II.	ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ	75
III.	МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	77
1.	Контингент на изследването.....	77
2.	Методи на изследване	77
2.1.	Методи за събиране на данни.....	77
2.1.1.	Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер	78
2.1.2.	Спинална мускулна атрофия.....	79
2.1.3.	Миотонична дистрофия тип 1 и тип 2	80
2.1.4.	Вродени миастенни синдроми.....	81
2.1.5.	Дистална миопатия тип Нонака/GNE миопатия.....	82
2.1.6.	Наследствени периферни невропатии	83
2.2.	Методи за анализ на данните	84

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	86
IV. 1. БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТСКИ РЕГИСТЪР ЗА ПРОГРЕСИВНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ	
ТИП ДЮШЕН И ТИП БЕКЕР	86
1. Генотипно разпределение	86
2. Фенотипно разпределение	89
3. Възрастово разпределение	90
4. Двигателна дейност	91
5. Изследване на ФВК и ФИ в зависимост от възрастта и възможността за самостоятелна походка	91
6. Разлика във възрастта на загуба на самостоятелната походка в зависимост от провежданата терапия	93
7. Сколиоза	94
8. Фамилност	94
9. Структурни и функционални сърдечни промени	94
10. Респираторни функции	96
11. Смъртност	98
12. Резултати от клинично проследяване на пациентите в БРДМД	98
12.1 Проследяване на фракцията на изтласкване	99
12.1.1 Сравнителен анализ на фракциите на изтласкване (ФИ) при първи преглед	99
12.1.2 Сравнителен анализ на фракциите на изтласкване (ФИ) при проследяване след 3 г. 100	
12.2 Проследяване на форсирания витален капацитет (ФВК)	101
13. Разпределение на пациентите в страната	104
14. Обсъждане	104
IV. 2. БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТСКИ РЕГИСТЪР ЗА СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЯ	108
1. Генотипно разпределение	108
2. Фенотипно разпределение	108
3. Възрастово, полово и фенотипно разпределение	108
4. Двигателна дейност при пациентите със СМА тип 3	109
5. Хранене	110
6. Сколиоза	110
7. Фамилност	111
8. Апаратна вентилация	111
9. Спиromетрия	111
10. Разпределение по области	112

11.	Обсъждане	112
IV. 3.	БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТСКИ РЕГИСТЪР ЗА МИОТОНИЧНА ДИСТРОФИЯ ТИП 1 (БОЛЕСТ НА ЩАЙНЕРТ) И ТИП 2 (ПРОКСИМАЛНА МИОТОНИЧНА МИОПАТИЯ).....	116
1.	Генотипно разпределение.....	116
2.	Възрастово и полово разпределение	116
2.1	Възраст и пол на пациентите в регистъра	116
2.2	Възраст на начало на заболяването.....	116
3.	Фамилност.....	120
4.	Двигателна дейност.....	122
4.1	Първоначални симптоми	122
4.2	Походка.....	124
5.	Акционни миотонични феномени	125
6.	Сърдечно засягане.....	125
6.1	Сърдечна функция	125
6.2	Сърдечна структура	126
6.3	Клапни промени	126
6.4	Ритъмно-проводни нарушения	127
7.	Дихателни функции	127
8.	Дисфагия.....	129
9.	Невроофталмологично изследване	130
10.	Невропсихологично изследване	131
11.	Дизморфични белези	131
12.	Миотонична дистрофия тип 2 – клинична характеристика	132
13.	Разпределение по области	133
14.	Обсъждане	133
IV. 4.	БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТСКИ РЕГИСТЪР ЗА ВРОДЕНИ МИАСТЕННИ СИНДРОМИ.....	138
1.	Генотипно разпределение.....	138
2.	Фенотипно разпределение.....	138
3.	Разпределение по фенотип и възраст	139
4.	Оценка тежестта на клинично протичане и статистически анализ на данните	140
4.1	Оценка на булбарната слабост	140
4.1.1	Оценка на булбарната слабост според посочените скали.....	140
4.1.1.1	Статистически анализ на резултатите в зависимост от пола	141

4.1.1.2	Статистически анализ на резултатите в зависимост от приема на антихолинестеразна терапия.....	141
4.1.1.3	Статистически анализ на резултатите в зависимост от разпределението по клинични групи	143
4.1.2	Оценка на булбарната слабост с тест „бързо преглъщане на вода“	144
4.2	Оценка на диплопията и птозата и статистически анализ на резултатите според клиничната група	146
4.3	Оценка на аксиалната слабост	147
4.3.1	Оценка на аксиална слабост при изправяне от легнало положение	147
4.3.2	Оценка на аксиалната слабост при флексия на главата	150
4.4	Оценка на проксималната слабост в горни крайници	151
4.5	Оценка на проксималната слабост в долни крайници.....	153
4.5.1	Оценка на проксималната слабост в долни крайници при флексия в тазобедрената става на 45 градуса	153
4.5.2	Оценка на проксималната слабост в долни крайници чрез отчитане брой клякания за 1 мин.....	155
4.5.3	Оценка на проксималната мускулна слабост в долни крайници чрез отчитане брой изправяния от седнало положение за 1 мин.....	156
4.6	Оценка на дисталната мускулна слабост в горни крайници.....	157
4.6.1	Оценка на дисталната мускулна слабост в горни крайници според пола и според терапията.....	157
4.6.2	Оценка на дисталната мускулна слабост в горни крайници между отделните клинични групи	158
4.7	Оценка на дишането чрез спирометрия.....	159
4.7.1	Оценка на дишането според пола и приема на терапия	161
4.7.2	Оценка на дишането по клинични групи.....	161
4.7.3	Оценка на разликата в резултатите за ФВК в седнало и легнало положение ..	165
5.	Обсъждане	166
IV. 5.	БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТСКИ РЕГИСТЪР ЗА GNE МИОПАТИЯ (ДИСТАЛНА МИОПАТИЯ ТИП НОНАКА)	169
1.	Генотипно разпределение	169
2.	Възрастово и полово разпределение	169
3.	Начални симптоми.....	169
4.	Допълнителни симптоми	170
5.	Фамилност	171
6.	Погрешни диагнози	172

7.	Помощни средства за придвижване.....	172
8.	Ниво на двигателна активност, проследено за период от една година.....	172
9.	Ехокардиография.....	180
10.	Спирометрия.....	180
11.	Креатинфосфокиназа.....	180
12.	Обсъждане.....	185
IV. 6.	НАСЛЕДСТВЕНИ ПЕРИФЕРНИ НЕВРОПАТИИ: ЕТНИЧЕСКО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ И ГЕНЕТИЧЕН СПЕКТЪР.....	189
1.	Генетичен спектър на установените НПН в Експертния център.....	189
2.	Разпределение на НПН сред основните етноси.....	190
2.1.	Българи.....	190
2.2.	Ромска етническа общност.....	194
2.3.	Турска етническа общност.....	196
3.	Визуализация на данните чрез медико-географски карти.....	198
4.	Обсъждане.....	203
V	ИЗВОДИ.....	206
VI	ПРИНОСИ.....	209
	ЛИТЕРАТУРА.....	211
	ПРИЛОЖЕНИЕ.....	239
	ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С НАУЧНИЯ ТРУД.....	248

Използвани съкращения

AchR – ацетилхолинов рецептор

CCTG – cytosine-cytosine-thymine-guanine

CMT – Charcot-Marie-Tooth

CPK – cretine phosphokinase

CTG – cytosine-thymine-guanine

CTSR - Care and Trail Site Registry

Del - deletion

dHMN – distal hereditary motor neuropathy

DI-CMT – dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth

DMD ген – дистрофинов ген

DMPK - myotonic dystrophy protein kinase

GNE - glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase

HNPP – hereditary neuropathy with liability to pressure

HPN – hereditary peripheral neuropathy

MMSE – Mini Mental State Examination

NMD – neuromuscular diseases

PROMM – proximal myotonic myopathy

QMG – quantitative myasthenia gravis

SD – standart deviation

THAOS - Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey

TREAT-NMD - 2.2 Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease

TREAT-NMD - Translational Research in Europe – Assessment & Treatment of Neuromuscular Diseases

ZNF9 – zinc finger protein 9

АД – автозомно доминантно

АР – автозомно рецесивно

БМД – мускулна дистрофия тип Бекер

БРДМД – Български регистър за мускулна дистрофия тип Дюшен/Бекер

ВМС – вродени миастенни синдроми

ДМД – мускулна дистрофия тип Дюшен

дНМН – дистална наследствена моторна невропатия

ЕМГ - електромиография

ЕРМ - Европейска Референтна Мрежа

ИМФ – интермедиерен фенотип

КК - креатинфосфокиназа

ККЛДН – конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия

КМД – конгенитална миотонична дистрофия

КСТ – кортикостероидна терапия

МД1, МД2 – миотонична дистрофия тип 1 и тип 2

НМЗ – невромускулни заболявания

НМН – наследствена моторна невропатия

НМЦ – невромускулни центрове

ННПП – наследствена невропатия с парализи при притискане

НПН – наследствена периферна невропатия

НСАН – наследствена сетивна и автономна невропатия

НСМН – наследствена сетивна и моторна невропатия

ПР – пациентски регистри

РБ – редки болести

СЗО – световна здравна организация

СМА – спинална мускулна атрофия

ФВК – форсиран витален капацитет

ФИ – фракция на изтласкване

ФСХД – фацио-скапулоумерална мускулна дистрофия

ВЪВЕДЕНИЕ

Наследствените невромускулни заболявания са голяма група заболявания, които се дължат на различни генни дефекти, засягат периферните нерви и мускулите и често водят до инвалидизация. Малкият брой засегнати индивиди е основната причина за трудното изучаване на естествения ход на тези заболявания, както и за разработването на стандарти за диагностика, грижи и терапевтични подходи. За да може да се отговори на множеството въпроси по отношение на наследствените невромускулни заболявания, е необходимо разработването на регистри (бази данни) за систематизиране на генетичните и клинични данни на пациентите, които в последствие да бъдат подложени на анализ. Освен за анализиране естествения ход на заболяванията базата данни е необходима и за лесна и бърза връзка с пациентите и дава възможност за откриване на пациенти, подходящи за включване в клинични изпитания за разработване на нови терапевтични стратегии.

Основна цел на настоящия труд е разработването и периодичното актуализиране на пациентски регистри за някои наследствени невромускулни заболявания в България, които да съдържат демографски, генетични и клинични данни, които да бъдат анализирани за добиване яснота по отношение епидемиологията на тези болести в страната, обуславящите ги генни дефекти и съответната им фенотипна характеристика, както и проследяване на пациентите веднъж годишно. Създаването на пациентските регистри в България е необходимо за включването на страната ни към глобалните пациентски регистри на световни и европейски мрежи за наследствени невромускулни заболявания, както и за улесняването на провеждане на клинични проучвания сред български пациенти. Актуалността на труда е обусловена от липсата на съществуваща електронна пациентска база данни към момента в страната за тези заболявания. В рамките на настоящия труд са разработени регистри за следните болести:

- Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен/Бекер
- Спинална мускулна атрофия
- GNE миопатия /Дистална миопатия тип Нонака/
- Миотонична дистрофия тип 1 (болест на Steinert) и тип 2 (PROMM)

- Вродени миастенни синдроми
- Наследствени периферни невропатии

Настоящият труд включва генетично епидемиологично проучване на наследствените моторни и сетивни невропатии (болест на Charcot-Marie-Tooth) и наследствените моторни невропатии в България. Разработени са медико-географски карти, представящи разпределението на тези заболявания по области, етноси и форми на невропатиите.

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Актуалност на проблема и необходимост от създаване на пациентски регистри за редки болести

Редките болести (РБ) са заболявания, които не се срещат често в общата популация, но точната дефиниция за редките болести, е все още неизяснена. В държавите от Европейския съюз (ЕС) редки са тези болести, които засягат по-малко от 5:10 000 души. По данни на Световната Здравна Организация и Европейската Медицинска Агенция в Европа има между 5000 и 8000 различни редки заболявания, които засягат между 27 и 36 милиона души [<http://www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/en/>]. Според други автори обаче „засегнатите са около 3% от цялата популация или 13.5 милиона души в ЕС” [Аумé и съавт. 2007]. Според трети автори „около 30 милиона души в 25 европейски държави имат РБ, което означава, че между 6 и 8% от общата популация на ЕС страда от РБ” [www.eurordis.org]. В САЩ според Акт за редките болести от 2002 година „редки заболявания са всички онези, които засягат малка популация от пациенти, обикновено популации от по-малко от 200 души в САЩ” [Rare disease act of 2002]. Това означава, че в САЩ редките болести, за да бъдат определени като такива, трябва да бъдат с честота 1:1500. В Япония обаче рядка болест е тази, която засяга не повече от 50 000 жители на държавата, което определя честота на тези заболявания не повече от 1 на 2500 души [http://malattierare.regione.veneto.it/inglese/dicosaparliamo_ing.php].

Повечето редки заболявания са животозастрашаващи и хронично-протичащи, увреждащи заболявания, като по-голямата част от тях са генетично обусловени [Аумé и съавт. 2007]. Това е и причината честотата на всяко едно заболяване по отделно да не е висока, поради което изучаването му, изготвянето на диагностични критерии и терапевтични процедури са изключително трудни и дълги процеси. Това дава основание да смята, че за подобряването на диагностиката, грижите и превенцията при наследствените редки болести е необходимо съчетаването на много усилия от страна на учени, клиницисти, пациенти и пациентски организации, фармацевтичната индустрия и здравните организации [de la Paz и съавт. 2010]. Вероятно множеството липсващи отговори по отношение на тези болести са причината интересът към тях да расте в световен мащаб, но за получаването на тези отговори са необходими редица проучвания. Общността на редките болести страда от липса на достоверни

епидемиологични данни за болестността и заболяемостта на редки болести в национален и глобален мащаб [Groft и съавт. 2010]. Клиничните и епидемиологичните проучвания за тях са затруднени поради малкия брой случаи. Важно условие за подобряването на тази ситуация е събирането на изчерпателни данни и информация в регистри [Pommerening и съавт., 2008].

Наследствените невромускулни заболявания формират голяма група заболявания, всяко едно от които е рядко срещано (болестност <5:10 000), като те засягат хора от всички раси и възрасти. Повечето от тези заболявания водят до трайна инвалидизация, което изисква значителни здравни грижи, а пациентите се превръщат в тежест за обществото [Charter for the TREAT-NMD patient database/registry].

Консенсус в дефиницията за редки болести все още не е достигнат. Това може да се промени с помощта на пациентски регистри (ПР), изготвени за голям брой държави, които да послужат като инструмент за епидемиологични проучвания, които след анализ да доведат до неоспорими доказателства за точната честота на редките заболявания като цяло и на всяка една държава по отделно. Макар че е трудно да се създаде обществена здравна политика, специфична за всяка една рядка болест по отделно, е възможно да се развие глобален подход към сферата на научните и биомедицински проучвания, лекарствени проучвания и разработвания, индустриални политики, информация и обучение, социални придобивки, болнична и амбулаторна грижа, вместо към всяко заболяване по отделно [Aumé и съавт., 2007].

2. Световни и европейски инициативи за борба с редките болести

За напредъка по отношение на проучванията, свързани с епидемиологията на тези заболявания, разработването на стандарти за грижи и търсенето на нови терапевтични подходи в последните години се реализираха няколко инициативи на европейско и световно ниво, които включват Orphanet, TREAT-NMD и EURO-NMD.

2.1 Orphanet

Orphanet е европейска инициатива, която цели да подобри управлението и лечението на редки заболявания. Тя включва база данни, посветена на информацията за редки заболявания и „лекарства сираци“ и предлага услуги, адаптирани за нуждите на пациентите и техните семейства, здравните работници и учените [Weinreich и съавт. 2008]. Orphanet предлага списък и класификация на редките заболявания, като се уповава на публикувани експертни класификации, списък с „лекарства сираци“ във всички стадии на разработване, регистри, енциклопедия на редките

заболявания на английски и френски език, информация за медицински проучвания, клинични изпитвания на лекарства, специализирани клиники, медицински лаборатории и пациентски организации във всички държави от консорциума на организацията.

2.2 Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease (TREAT-NMD)

TREAT-NMD е мрежа в областта на невромускулните заболявания, която предоставя инфраструктура, осигуряваща възможно най-бърз достъп на обещаващи нови медикаменти до пациентите [www.treat-nmd.eu]. От създаването си през месец януари 2007 година Мрежата концентрира усилията си в осигуряването на различни инструменти и средства за фармацевтичната индустрия, клиницистите и учените, необходими за разработването на нови подходи за терапия и подготвянето на най-добрите стандарти за грижи за невромускулните заболявания. Първоначално Мрежата бе разработена в европейски държави, но в последствие се разрастна до глобално ниво, като обединява усилията на водещи специалисти от цял свят, пациентски организации и представители на фармацевтичната индустрия. Първоначално платформата бе фокусирана върху прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен/Бекер (ДМД/БМД) и спинална мускулна атрофия (СМА), но вече се смята, че е в полза на всички наследствени невромускулни заболявания. В колаборация с клинични и пациентски организации в целия свят, TREAT-NMD създаде пациентски регистри с цел те да бъдат включени в бъдещи проучвания и терапии [TREAT-NMD serving the neuromuscular community, brochure, May 2010]. От една страна регистрите в TREAT-NMD мрежата се смятат за водещ ресурс за пациенти с наследствени невромускулни заболявания и се предпочитат от фармацевтичната индустрия при провеждане на клинични изпитвания на лекарства и от учени при различни медицински проучвания, а от друга страна са важен източник на информация за пациентите и техните семейства, както и връзка с различни научни и изследователски центрове.

2.3 EURO-NMD

EURO-NMD е Европейска Референтна Мрежа (EPM) за редки НМЗ и широк спектър от свързани заболявания, които представляват основна причина за смърт или доживотна инвалидизация при деца и възрастни [<http://ern-euro-nmd.eu/>]. EPM обединява 61 от водещите европейски клинични и изследователски центрове за НМЗ от 14 страни-членки и пациентски организации. Сред страните-членки на Мрежата са Белгия, България, Чехия, Финландия, Франция, Германия, Унгария, Италия, Холандия, Испания, Швеция и Великобритания. Мрежата е основана като

независима неправителствена организация от заинтересовани страни, чиято съвместна работа цели изпълнение на поставените задачи и постигане на целите на организацията. EURO-NMD се координира от научния център John Walton Muscular Dystrophy Research Centre (JWMDRC) към болницата в Нюкасъл (NUTH Foundation Trust).

EURO-NMD обхваща всички НМЗ. Основните подгрупи са:

- редки мускулни заболявания (наследствени, възпалителни и метаболитни мускулни заболявания);
- митохондриални невромускулни заболявания;
- болести на моторния неврон (амиотрофична латерална склероза и свързани заболявания, спинална мускулна атрофия и свързани заболявания);
- заболявания на невромускулното предаване (вродени миастенни синдроми, автоимунна миастения и свързани заболявания);
- редки периферни невропатии (наследствени и възпалителни периферно-нервни заболявания);

EURO-NMD има три основни цели:

- подобряване качеството на здравните грижи за пациенти с редки НМЗ във всички Европейски държави;
- осъществяване на обмен на знания чрез обучения;
- улесняване на изследователската дейност.

Задачи на ЕРМ:

- подобряване на диагностиката и предоставянето на здравни грижи;
- разработване на критерии за качеството и безопасност и разпространение на добри практики;
- подпомагане на страните-членки с недостатъчен брой пациенти и с определени медицински условия;
- споделяне на знания;
- улесняване достъпа до експертна оценка;
- увеличаване ефективността на използваните ресурси спрямо цената;

- насърчаване на проучвания и епидемиологично наблюдение;
- използване на иновации в медицинската наука и здравни технологии;

2.4 Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS)

Друг популярен и амбициозен проект е изграждането на регистър за фенотипизация на заболяването транстиретинова амилоидоза (ТТР амилоидоза). THAOS регистърът е основан през 2007 година и е отворен за всички клиницисти, които лекуват пациенти със ТТР амилоидоза. THAOS представлява международна база от данни за лонгитудинално, обсервационно проучване. Данните се въвеждат в специална, секретна интернет-базирана система, като всички данни подлежат на преглед от Научния борд. Целта на регистъра е по-доброто разбиране на генотип-фенотип връзките, естествения ход на ТТР амилоидозата и да оцени ефектите от чернодробната трансплантация върху прогресията на заболяването, както и от други терапии [Planté-Bordeneuve и съавт. 2013]. Данните от THAOS регистъра ще помогнат за по-доброто характеризиране на различните прояви и хода на ТТР амилоидоза в световен мащаб и ще допринесат за подобряването на стандартите за диагностика и лечение [Coelho и съавт. 2013].

3. Българско участие в международни регистри и инициативи на национално ниво

3.1 Българско дружество по НМЗ

Българското дружество по НМЗ (БДНМЗ) е създадено през ноември 2007 г., като то е член на TREAT-NMD. БДНМЗ обединява различни специалисти, ангажирани с диагностицирането и лечението на пациенти с НМЗ, както и пациентската организация – Българска асоциация за невромускулни заболявания. Дружеството цели екипна работа, запознаване с новостите в тази област и подобряване на диагностиката и лечението на НМЗ в България и популяризиране на стандартите за грижи при пациенти с НМЗ [Гергелчева и съавт. 2009]. БДНМЗ работи съвместно с TREAT-NMD и по проекта CARE-NMD (описан подробно в обзора) за разпространение и приложение на стандартите за грижи сред медицинските лица и пациентите и техните семейства [Гергелчева и съавт. 2012].

3.2 Експертен център по генетични неврологични и метаболитни заболявания

През февруари 2016 г. към УМБАЛ „Александровска“ е създаден „Експертен център по генетични неврологични и метаболитни заболявания“, като част от Европейската мрежа по невромускулни заболявания и Европейската мрежа за метаболитни заболявания. Той е единствен представител на EURO-NMD за Източна Европа. Експертният център разработва алгоритми за диагностика, лечение, профилактика и рехабилитация на редица наследствени неврологични и метаболитни заболявания. Центърът участва и в разработването на европейските консенсуси за диагностика, профилактика, лечение и проследяване на болните.

3.3 Проект „Подобряване на контрола и информационните системи за превенция на риска в здравеопазването“ на министертво на здравеопазването

Националният център по общественото здраве и анализи към Министерство на здравеопазването стартира проект „Подобряване на контрола и информационните системи за превенция на риска в здравеопазването“ по програма „Инициатива за общественото здраве“. Сред целите на проекта са създаване на модели на три регистъра:

1. Национален регистър на пациентите с диабет
2. Национален регистър на пациентите с редки болести
3. Национален регистър на източници на електромагнитни полета

Създаването на регистрите за диабет и редки болести е на етап пилотно тестване и се предвижда стартирането на тяхното функциониране в национален мащаб след прилагането на съответните законови процедури.

4. Пациентски регистър – дефиниция, видове, цел

4.1 Дефиниция за пациентски регистър

Според СЗО пациентският регистър е файл или документ, съдържащ унифицирана информация за индивидуална личност, събрана по систематичен и подробен начин, за да служи за предварително създадени научни, клинични и политически цели. От друга страна Американският комитет по демографска и здравна статистика (АКДЗС) предлага по-

различно определение за регистър, като не оказва целта за изготвяне на регистър, както СЗО. АКДЗС определя регистъра като „организирана система за събиране, съхранение, обработване, анализ и разпространение на информация за индивидуална личност, която има заболяване, конкретно състояние (напр.рисков фактор), което води до предизпозиция за здравно свързано събитие, или предишно излагане на субстанции (или обстоятелства) сигурни или подозрителни за странични здравни ефекти [RDTF Report on patient registries in the field of rare diseases, 2011].

4.2 Видове пациентски регистри

Пациентските регистри (ПР) се класифицират според това как са определени популациите. Например - регистри за определен медицински продукт, включващи пациенти, които са били експозирани на даден биофармацевтичен продукт или медицински апарат [RDTF Report on patient registries in the field of rare diseases, 2011]. Регистрите за здравни грижи се състоят от пациенти, които са преминали през общи процедури, клинични срещи или хоспитализации. Регистри на дадено заболяване се състоят от пациенти, имаща една и съща диагноза.

Възможно е и разделяне на регистрите в зависимост от това кой включва пациента в регистъра. По този признак ПР са следните:

- *Вписани от пациента (patient self-reported)* – само пациентите дават информация - главно чрез обществено достъпен интернет сайт;
- *Вписани от професионалист (professional reported)* – само лекарите могат да въвеждат данни, обикновено тези регистри нямат общественодостъпен интернет сайт;
- *Комбиниран (combination of patient self-report and professional report)* – информацията се дава от пациентите и техните лекари, обикновено обществен интернет сайт е наличен [www.treat-nmd.eu].

Друго разделяне на регистрите може да се направи в зависимост от националността на вписаните пациенти:

- *Национални:* Всички те са направени за едно и също заболяване, но в различни държави, като са изцяло независими един от друг. Информацията, която включва ПР, също може да бъде различна, като това се определя от целта на регистъра. Пациентите включени в един такъв регистър са само от една държава.
- *Международни:* Необходимостта от създаване на такъв регистър възниква при тези заболявания, които са твърде редки и при които

броят на болните в една държава е изключително малък. В тези случаи създаването на национален регистър е ненужно и се създава един международен регистър, в който се вписват, страдащите от това заболяване от целия свят.

Таблица 1. Видовете регистри за някои невромускулни заболявания, които се регистрират от TREAT-NMD [източник www.treat-nmd.eu]

Име на заболяването	Абревиатура	Тип регистър
Вродени мускулни дистрофии	CMD	Международен
Вродени миастенни синдроми	CMS	Международен
Болест на Charcot Marie Tooth Disease	CMT	Международен
Прогресивна мускулна дистрофия тип Duchenne/Becker	DMD/BMD	Национален
Фациоскапулохумерална мускулна дистрофия	FSHD	Национален
Наследствена миопатия с телца на включвания	HIBM/GNE Myopathy	Международен
Пояс-крайник мускулни дистрофии	LGMD	Международен (няколко)
Миотонични дистрофии	DM	Национален
Миотуболарни и центронуклерани миопатии	MTM and CNM	Международен
Спинална мускулна атрофия	SMA	Национален

TREAT-NMD създаде глобален регистър за ДМД/БМД и СМА, в който всички национални ДМД/ДМС и СМА регистри са включени в един глобален регистър, който събира информацията и уверява пациентите, които са се регистрирали в своя национален регистър, че могат да бъдат намерени, ако техния профил отговаря на критериите за клинично изпитание. [www.treat-nmd.eu]

В зависимост от модела на регистриране се различават следните варианти:

- Първи модел: регистрират се данни за контакти, демографски и диагностични данни, данни за експозиция. Пациентите от регистъра се уведомяват всеки път, когато започва клинично проучване и биват поканени да участват. Това е най-добрият модел що се касае до условията на сигурност на участниците, тъй като пациентите имат възможността да участват или не във всяко ново проучване. Това изисква да се води запис на състоянието на пациентите и на тяхната смърт, което изисква всички регистрирани да обновяват своята информация ежегодно.
- Втори модел: Регистрира се цялата необходима информация за определено проучване и се дава постоянен достъп до базата данни на добре позната група от изследователи. Не се допуска никакво разкриване на данните и всички проучвания имат една и съща научна цел.
- Трети модел: Регистрира данни за първоначално специфично проучване с ясното намерение да се даде достъп на трета страна за последващо използване на данните за все още неопределени цели. Това е най-сложният модел, изискващ много внимание в условията на защита на данните и респективно на пациентите [RDTF Report on patient registries in the field of rare diseases, 2011].

4.3 Цел на регистрите

В медицинската практика регистрите имат широко приложение, като са ценно допълнение към рандомизираните контролирани проучвания за определянето на резултат. Регистри могат да бъдат създадени с различна цел (една или няколко), която обикновено определя и информацията, която да съдържат. Целите най-често са свързани с описване на естествения ход на заболяването, регистриране на ефект от терапия, мониториране на безопасност/вредност, оценяване на качеството на грижите и създаване на стандарти за грижи, оценка на заболяемост и болестност, оценяване на клинична ефективност, създаване на опис на пациенти за клинични проучвания и др.

ПР, чиято цел е анализ на естественият ход на болестта, трябва да включват информация за характеристиката на заболяването, изход от заболяването със и без терапия. Протичането на заболяването може да се промени поради влиянието на различни фактори и особено при наличие на терпия, ето защо изключително важно е ПР, особено за редки заболявания,

да бъдат обновявани ежегодно. ПР за редки заболявания често имат за цел установяването на генотип-фенотип корелации.

Много полезни в оценяването на заболяемост и болестност са ПР що се отнася до заболяване с повишаваща се сред населението заболяемост. Когато се очаква заболяемостта/болестността да бъдат стабилни във времето, ad hoc проучване може да бъде много по-подходящо от гледна точка на цена-ефективност. Когато се касае за редки заболявания, тогава ефективността от ПР и ad hoc проучване е еднаква, тъй като е необходим относително дълъг период от време за прецизно установяване на заболяемост/болестност и различия между популациите [RDTF Report on patient registries in the field of rare diseases, 2011].

Регистрите, при които се мониторира безопасността на някакъв медикамент не се отнасят към ПР, а към продуктовете регистри.

ПР могат да бъдат създадени и за оценяване на качеството на грижите. То обикновено се сравнява с вече установени стандарти, които са определени за „златен стандарт“. Тези регистри са подходящи, както за откриване на несъответствия в тези стандарти и резултатите от здравните грижи, така и за предоставяне на доказателства за подобряването на „златните стандарти“ след анализ на данните от регистъра.

ПР са важно средство за наблюдение на общественото здраве и провеждане на проучвания, а също така са и важен ресурс за разбирането на редките заболявания [Richesson и съавт. 2010]. Изготвянето на ПР за редки заболявания е необходимо, за да може да се събере достатъчно информация за болестта и тя да мотивира изследователите и фармацевтичната индустрия да работят по този въпрос. За да може един ПР да се използва като средство за провеждане на клинично проучване, той трябва да бъде създаден именно за тази цел, т.е да съдържа информация за пациентите, която е необходима на изследователите и да бъде обновяван ежегодно, тъй като прогресията на заболяването води до промяна на първоначално въведените данни в регистъра. Изминалият опит на Немския детски регистър на ракови заболявания показва, че доброволното участие, базирано на информирано съгласие, може да даде като резултат задоволителна пълнота на събраните данни и по този начин да доведе до едно успешно клинично проучване [Rommerening и съавт. 2008].

5. Медико-географско изобразяване на пациентски бази данни

Различни институции на национално, регионално и световно ниво събират данни за състоянието на здравето и тенденциите на изменение на здравословното състояние на населението. С тези бази данни се

изчисляват различни показатели, които дават допълнителна информация за демографските процеси, заболяемостта, рисковите фактори, дееспособността и др. В днешно време най-разпространеното и съвременно средство за събиране и управление на огромните и динамично променящи се потоци информация са Географските Информационни Системи (ГИС). Една от многобройните задачи на ГИС е разпространението на "цифрови карти". Известно е, че ГИС създават карти чрез данните, добити от базата данни. Това определя и конкретните задачи, които всички приложения на ГИС (включително и в областта на здравеопазването) трябва да могат да решават. Най-важните от тях са:

- Информационната система да осигури възможност за актуализиране и възпроизвеждане на географски карти и бази данни;
- Информационната система да осигури възможност за извършване на географски справки и извеждане на специализирани (тематични) карти във всякакви мащаби;
- Информационната система да осигури възможност за пространствено индексирание към по-подробна числова и словесна информация;
- Информационната система да осигури възможност за извършване на пространствен анализ на информацията.

Съгласно изискванията на програмата INSPIRE (INfrastructure for SPatial InfoRmation in Europe) се предвижда изграждане на геопортал, съдържащ услуги по различни тематични области, разделени в три анекса [<http://inspire.jrc.ec.europa.eu/index.cfm/pageid/2/list/7>]. Приложение III „Human Health and Safety” (Здравето и безопасността на хората) съдържа и описва пространствените данни за географското разпределение на заболяванията и влиянието на околната среда върху здравето на човека. Тази тема използва широк спектър от статистически данни за заболявания и свързаните с тях здравословни проблеми. Данните се отнасят към различни пространствени единици и времеви периоди. За управление на здравните статистически данни се използва именно ГИС. При наличие на винаги актуална и добре поддържана база данни в ГИС среда могат да се извеждат различни медико-географски карти, които да показват разпределението, динамиката на заболяванията и връзката им с природни, социално-икономически, екологични условия за опазване и подобряване на здравето на населението на отделните региони.

Изграждането на националната здравна карта на България също е на основата на ГИС технологията (в процес на разработване от ЕСРИ България) [<http://esribulgaria.com/?industry>]. Тази база данни ще позволява извършването на сложни геопропространствени анализи за здравето обслужване у нас, в това число достъпността на всеки един жител до

здравеопазване и разбира се ще подпомага взимането на информирани управленски решения и ще подобряват качеството на предоставяните здравни услуги.

6. Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease (TREAT-NMD) – международна мрежа за сътрудничество в борбата с невромускулните заболявания

6.1 История на създаването

Преди 2007 г. имаше ограничен брой вече съществуващи регистри за ДМД, които включват база данни за ДМД във Франция (French UMD Duchenne database (www.umd.be), Родителски проект за ДМД във Великобритания (UK Parent Project (later Action Duchenne) Duchenne registry), Чешки национален регистър ДМД/БМД (Czech National DMD/BMD registry) и Обединения проект за дистрофинопатии в САЩ (United Dystrophinopathy Project (UDP) [Bladen и съавт., 2013]. Във времето стана ясно, че тези регистри биха могли да бъдат значително подобрени, тъй като информацията, която съдържаха беше много различна и недостъпна за научната общност. Общият брой на включените пациенти в тях беше около 2500. Това доведе до създаването на мрежата TREAT-NMD. Мрежата е основана през 2007 г. и финансирана от ЕС, чиято цел е създаване на сътрудничество за промяна на изследователската среда в областта на НМЗ и обединяване на сили за борба с тях. В началото Мрежата включваше регистри за ДМД и СМА, като в последствие бяха добавени и регистри за вродени мускулни дистрофии, вродени миастенни синдроми, болест на Шарко-Мари-Тут, миотонична дистрофия, фациоскапулохумерална дистрофия, наследствена миопатия с телца на включвания, пояс-крайник мускулни дистрофии и миотубуларни и центронуклеарни миопатии.

Първоначалните задачи на TREAT-NMD бяха да се определи съдържанието на данните за всяко заболяване/ген, да се определят регулаторни и етични норми, да идентифицира и анализира съществуващите вече национални регистри и да обучи хора т.нар. „уредници“ (curators), които да контролират качеството на новите и съществуващите регистри [Bladen и съавт., 2013].

Задачите пред Мрежата бяха да оценят и планират клинични проучвания и да обучат хора за работа по тях. Освен това TREAT-NMD трябваше да събере епидемиологични данни, да установи генотип-фенотип корелации, да опише естествения ход на заболяванията и да оцени резултатите от прилаганите лечение и стандарти за грижи.

6.2 Цели на TREAT-NMD регистрите

Основната цел на регистрите е ефективното събиране на данни за подходящи за клинични проучвания пациенти и своевременно предоставяне на информация на всеки пациент [Nakamura и съавт., 2011]. Данните от регистрите дават детайлна информация относно естествения ход на заболяванията, епидемиологията и резултатите от клиничните грижи. Регистрите имат широк обхват на функциите си: от оценка на различни терапевтични процедури във времето до планиране на нови научни цели и стратегии за подобряване на грижите за болните с НМЗ. Най-разпространената функция на ДМД регистрите е свързана с клинични проучвания и набиране на пациенти за тях (94%), епидемиологични проучвания (83%), изследвания, свързани с проследяване на естествения ход на болестта (75%), генотип-фенотип анализи (66%), планиране на социални и здравни грижи (49%) [Bladen и съавт., 2013].

Основни цели на TREAT-NMD са:

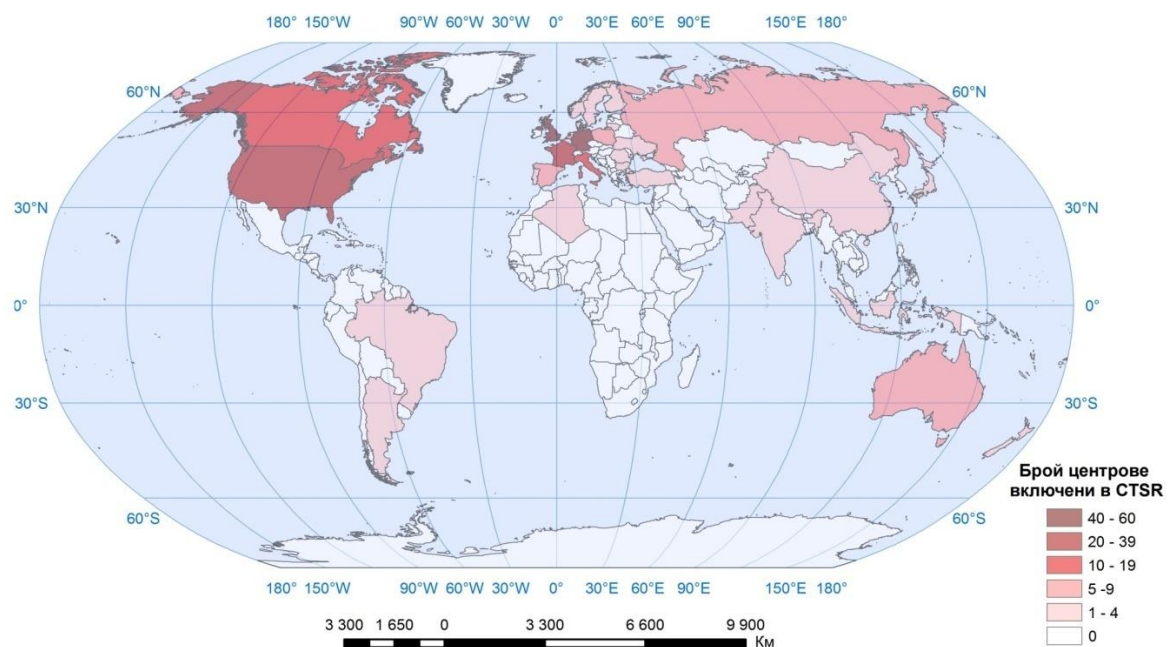
- създаване на общи стандарти за диагностика и лечение на НМЗ;
- създаване на хармонизирани международни регистри на пациенти и биобанки;
- създаване на координационен център за клинични проучвания;
- съвместна работа с индустрията за развиване на нови и ефективни видове лечение за НМЗ;
- стандартизирани протоколи и методи за оценка на НМЗ;
- стандартизирани процедури за производството на терапевтични агенти;
- подпомагане на разпространяване на знанието сред учени и клиницисти;
- тесни контакти с пациентските организации;
- тясно сътрудничество с международните специалисти за хармонизиране на усилията в областта на НМЗ [www.nmd-bg.com].

6.3 Приложимост и използваемост на регистрите

За да улесни достъпа до данни за развитие на клиничните проучвания, през декември 2007 г. TREAT-NMD създаде регистър на центровете за грижи и проучвания - **Care and Trial Site Registry (CTSR)**. CTSR е онлайн база

данни за саморегистриране на невромускулни центрове [Rodger и съавт. 2013], като тя се поддържа от университетската болница към Университета във Фрайбург, Германия. Данните в CTSR са защитени с парола, което осигурява ограничен достъп до тях, но в същото време дава възможности за обновяване и разширяване на информацията. Регистърът съдържа данни за пациентите – демографски и клинични, възможностите за диагностика и грижи в съответния център, възможностите за обучение на клиницисти в центъра и провеждането на проучвания - налична инфраструктура за клинични проучвания. Регистърът събуди интерес и в индустрията и академичната общност. До октомври 2014 г. в него са включени 320 центъра от 48 държави [<https://www.dm-registry.org>]. Разпределението на регистрираните центрове в тези държави е представено на фигура 1.

Въпросите в CTSR са избрани на експертен консенсус в рамките на TREAT-NMD мрежата и са базирани на типичните въпроси за включване в клинично проучване и на препоръки от страна на Европейската Комисия по Редки Болест [Rodger и съавт. 2013].



Фигура 1. Разпределение на невромускулните центрове в различните държави

Най-добре развитите държави, що се отнася до брой невромускулни центрове, регистрирани в CTSR, са Германия, Франция, Великобритания, САЩ, Италия, Канада и Австралия. По-малък е броят на тези центрове в азиатските държави, държавите от Южна Америка - Бразилия, Аржентина и

Чили, както и държавите от източна Европа, сред които е и България. Най-недоразвити в това отношение са държавите от Централна Америка и Африка.

CTSR е изключително полезен при планирането на клинични проучвания. Това е така, тъй като той съдържа информация за броя и демографското разпределение на пациентите с НМЗ, като съдържа информация за всяка болест по отделно, общо осем различни НМЗ. Освен това дава информация за това къде са разположени НМЦ и какви възможности предлага всеки един от тях. Обобщаването на тази информация и представянето и във вид на карта ще даде ценна информация за това къде е най-подходящата локация за център на клинично проучване, така че да бъде лесно достъпна за всички подходящи за проучването пациенти и в същото време НМЦ да отговаря на всички изисквания за провеждане на проучване.

От създаването си до май 2013 г. CTSR е използван за осем запитвания от страна на индустрията и четири от страна на академичната общност, като пет от запитванията са изискали и информация от пациентските регистри. Три от тези четири запитвания са били за ДМД и едно за СМА. Запитванията са използвани за разработване на лекарства и за избиране на подходящи центрове за провеждане на клинични проучвания. CTSR бе използван и за създаването на CARE-NMD. CARE-NMD е проект с европейско финансиране, който има за цел да подобри достъпа на пациенти с ДМД до грижи в седем държави от ЕС (България, Унгария, Полша, Чехия, Дания, Германия и Великобритания). Данните от CTSR послужиха за откриване на подходящите НМЦ, разпространението на професионални въпросници и допълване на съществуващите знания. Благодарение на CARE-NMD се създадох златни стандарт за грижи при пациенти с ДМД и СМА.

Данните в CTSR са непълни, тъй като НМЦ в някои държави все още не са се регистрирали, затова предстои още работа, за да се подобри обхвата на този регистър. Такъв е случаят във Франция, където регистрираните пациенти към НМЦ в CTSR са 373, докато регистрираните в националната база данни за мутации са 3373. За разлика от Франция във Великобритания ситуацията е друга. Там броят на регистрираните в CTSR надхвърля броя на пациентите в регистъра за самостоятелно онлайн регистриране. CTSR може да се допълни с информация от пациентските регистри, както и информация от други проучвания. Този регистър улеснява набирането на участници в клинични проучвания, тъй като структурата му позволява подбиране на пациентите в зависимост от включващите и изключващите критерии на даденото клинично проучване.

Проектът CARE-NMD е пример за това как би могъл да се разшири CTSR и да се използва за нови проучвания, които допринасят за по-доброто

разбиране на НМЗ. CTSR доказва, че съвместната работа на пациентски организации и професионалисти в областта на НМЗ осигурява точност на данните. Регистърът също така дава възможност да се разкрият важни фактори за НМЦ.

Care-NMD е три годишен проект (от май 2010 г.) на ЕС съвместно с TREAT-NMD, чиято цел е да подобри и улесни достъпа на пациенти, страдащи от ДМД, до най-добрите медицински грижи в седем европейски държави сред които е и България. Останалите държави са Полша, Великобритания, Унгария, Германия, Чехия и Дания. Благодарение на регистрите CARE-NMD събра информация за качеството на живот и грижи на 1677 болни от ДМД в тези седем страни и изготви стандарт за грижи и диагностика за пациенти с НМЗ [Vry и съавт. 2016]. Проучването включваше въпроси за качеството на живот и възможността за получаване на медицински грижи, актуалната двигателна дейност на пациентите, техния стадий на заболяването, честотата на провеждане на контролни изследвания (електрокардиография, ехокардиография и функционално изследване на дишането), наличието на индикатори за прогрес на заболяването. Проучването потърси данни и за това до каква степен заболяването е позната сред обществото и сред лекарите.

На национално ниво ДМД регистрите са били използвани в над 115 проучвания, като някои регистри са били включени само в едно или две проучвания, докато други са послужили в над 10 проучвания [Bladen и съавт., 2013]. На национално ниво регистрите обикновено служат за академични и някои специфични цели като презентации на конференции или като доказателство за спонсориране на различни проекти, докато на международно ниво има силно изявена тенденция регистрите да служат предимно за нуждите на индустрията.

6.4 Достъп до регистрите

Комитетът по надзор на TREAT-NMD управлява регистрите на всички заболявания, включени в Мрежата. За да получи достъп до информацията в регистрите, желаещият (организация, изследовател, индустрия и др.) трябва да подаде молба до глобалния регистър, която да съдържа информация за това какви данни изисква от регистъра. Тази молба се гласува от комитета по надзор, който преценява дали пациентите биха имали полза от предоставянето на техните данни на трета страна.

6.5 Постижения

TREAT-NMD даде възможност редките болести като НМЗ да бъдат забелязани от фармацевтичните компании. Броят на клиничните проучвания в тази област значително нарастна в последните 5-10 години, което доведе до потенциални терапевтични стратегии за някои заболявания, каквато например е екзон скипинг терапията при ДМД. Регистрите не само послужиха като инструмент за увеличаване на интереса към НМЗ, но и доведоха до драматични промени в грижите за тези пациенти, като се създадоха златни стандарти за грижи. Доказателство за това е работата на CARE-NMD проекта.

Друга заслуга на регистрите е връзката, която създадоха между пациенти, клиницисти, учени, генетични лаборатории и индустрия. Регистрите работят в кооперация с генетични бази данни, каквато има в Университета на Лайден, Холандия, като доставят информация за различните генетични мутации, водещи до изява на НМЗ.

6.6 Бъдещи задачи и предизвикателства

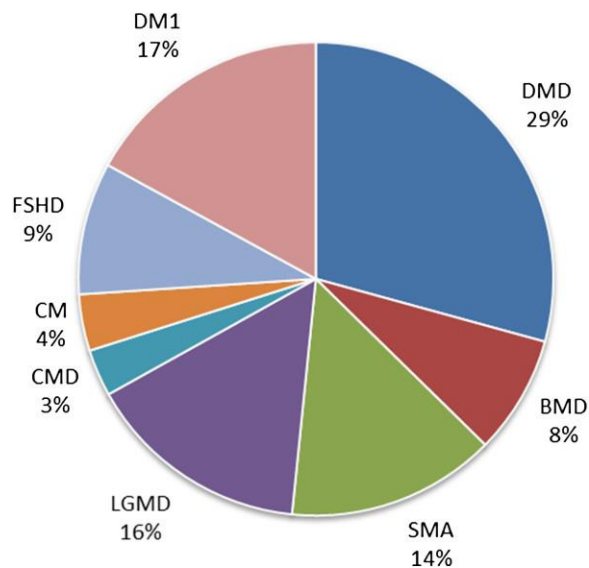
В бъдеще Мрежата цели да продължава развитието на тази толкова значима инфраструктура за НМЗ, както и да продължи да играе голяма роля при дългосрочното наблюдение на терапевтичните подходи, да продължава търсенето на внимание за тези болни от индустрията, да продължи развитието на стандартите за грижи

До момента не всички национални регистри за НМЗ са включени в глобалния регистър на TREAT-NMD. Освен това информацията, която съдържат регистрите не е напълно достатъчна за всички цели, за които регистрите би трябвало да служат, затова има нужда данните да бъдат ревизирани, обновени и допълнени, където е необходимо.

Други проблеми, които трябва да се решат в бъдеще са свързани с интелектуалната собственост на регистрите и с тяхното финансиране. Към момента регистрите не представляват интелектуална собственост. Финансирането на регистрите е проблем, дори се налага да се намери краткосрочен финансов източник като алтернатива на финансиране, докато се осигури постоянен източник. От огромно значение за съществуването на регистрите е и колаборацията на TREAT-NMD с индустрията и групите, работещи в подкрепа на болните от НМЗ. Регистрите за НМЗ не са заложили като част от държавната политика, затова те зависят основно от подкрепата на академичната общност.

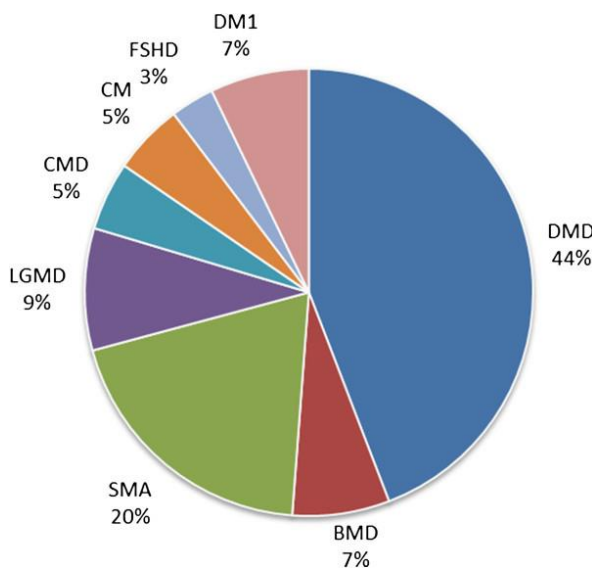
6.7 CTSR

Първите три държави по брой невромускулни центрове са Германия, Великобритания и САЩ със съответно 60, 48 и 31 регистрирани центъра за НМЗ, което представлява 48.8% процента от всички центрове [Rodger и съавт., 2013]. Общият брой на регистрираните пациенти в тях е 35 495. Общо 8 са различите НМЗ, от които страдат включените в регистрите пациенти. Най-голям дял има ДМД – 10 387 пациенти или 29% от регистрираните, следвана от Миотонична дистрофия тип 1 – 6 043 души или 17%, третото място заема СМА с 5 062 регистрирани или 14%.

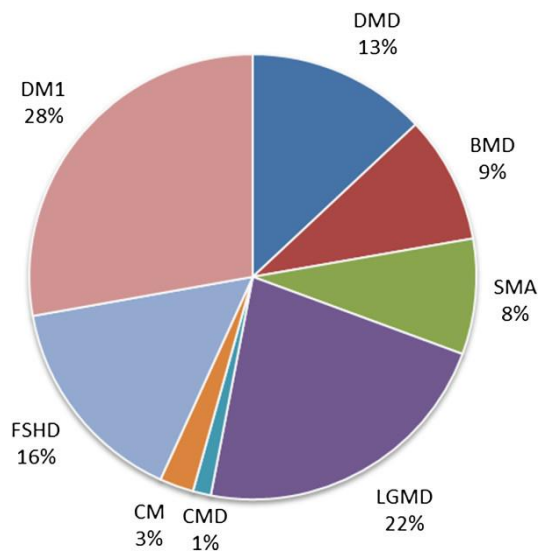


Фигура 1: Процентно разпределение на регистрираните пациенти по НМЗ* – обща кохорта [източник Rodger и съавт., 2013]

*Невромускулни заболявания, представени с абrevиатура на латиница на фигура 1, фигура 2 и фигура 3 – превод на български език: DM1 – МД тип 1, DMD - ДМД, BMD - БМД, SMA - СМА, LGMD – прогресивна мускулна дистрофия тип пояс-крайник, CMD – вродена мускулна дистрофия, CM – вродена миастения, FSHD – фацио-скалупо-хумерална мускулна дистрофия.



Фигура 2: Процентно разпределение на регистрираните пациенти за различните НМЗ при пациенти под 18 години [източник Rodger и съавт., 2013]



Фигура 3: Процентно разпределение на регистрираните пациенти за различните НМЗ при пациенти над 18 години [източник Rodger и съавт., 2013]

Таблица 2: Брой регистрирани пациенти за различните НМЗ и разпределение по възрастова категория (<18 години и >18 години) [източник Rodger и съавт., 2013]

	<18	18+	Общо
ДМД	8184	2203	10387
БМД	1301	1570	2871
ДМД/БМД	9485	3773	13258
СМА I	758	42	800
СМА II	1989	487	2476
СМА III	890	896	1786
общо СМА	3637	1425	5062
Мускулна дистрофия тип пояс-крайник	1630	3798	5428
Вродени мускулни дистрофии	918	221	1139
Вродени миастенни синдроми	947	418	1365
ФСХД	586	2614	3200
МД1	1325	4718	6043
Други	5406	11769	17175
Общо	18528	16967	35495

6.8 Развитие на CTSR в бъдеще

CTSR е база данни, която се характеризира с гъвкавост, приложимост и възможност за разширяване. Това, което може да се оптимизира в бъдеще, е разделянето на потребителите в различни категории, например

координатори на проучвания, специалисти по НМЗ и други, като всяка категория да има достъп само до специфичните за нея данни.

Друга възможност за развитие на CTSR е свързването на регистъра с пациентските регистри, което ще даде възможност да се направи връзка между специфичните нужди от здравни грижи на пациентите от една страна и възможностите, които предоставят отделните НМЦ, от друга страна. Това ще позволи интеграцията на данните на пациентите и центъра, което ще даде възможност за установяване на причинно-следствени връзки.

CTSR е платформа, приложима и за други болести, като към момента тя е разширена и за някои невродегенеративни заболявания – болест на Huntington и болест на Parkinson.

7. Съществуващи пациентски регистри в Европа и света

7.1 Пациентски регистри за прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен (ДМД) и тип Бекер (БМД)

7.1.1 Кратка характеристика на заболяването: прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер

Прогресивната мускулна дистрофия тип Дюшен/Бекер (ДМД/БМД) е генетично обусловено заболяване, което се дължи на мутация в късото рамо на X хромозомата, носеща гена, кодиращ белтък от сарколемата на мускулната клетка – дистрофин. Честотата на ДМД е 1 на 3500 живородени момчета [Emery A., 1991], а болестността е около 1 на 18 000 мъже [Amato A., Russell J. 2008] за разлика от БМД, която се среща по-рядко - 1 на 30 000 живородени момчета. Мутацията възниква *de novo* при 30% от пациентите с ДМД и при 50% от момчетата с БМД. През 1988 г. Монако дава обяснение за фенотипното различие между пациенти с ПМД тип Дюшен и тип Бекер, като го свързва с правилото за рамката на четене: при пациенти с ДМД мутацията индуцира промяна в рамката на четене, което води до преждевременно прекъснат, нефункционален дистрофин; при пациентите с БМД мутациите във вътрешността на рамката водят до синтез на вътрешно-делетиран, но функционален дистрофин [Aartsma-Rus и съавт. 2006]. Според други автори, мутации, при които са засегнати протеин-свързващите домени, независимо от запазването на рамката на четене, водят до тежко засягане на функцията на дистрофина, респективно изява на ПМД тип Дюшен [Hoffman и съавт. 1991]. Делециите на екзони, нарушаващи рамката на четене, могат да се проявяват фенотипно, като такива със запазена рамка на четене и обратно [Chelly и съавт. 1991]. По-голямата част от мутациите, свързани с изява на заболяването, са делеции – около 60%, но

също така се срещат и дупликации в около 8% от случаите, както и различни точкови мутации (еднонуклеотидни замени, инсерции, малки делеции и дупликации) – при около 30% [Den Dunnen и съавт. 1989; Roberts и съавт. 1992; Nishino и съавт. 2002; Emery 2002]. Тъй като дистрофиновият ген е локализиран върху X-хромозомата в локус Xp21, унаследяването е X-свързано, което означава, че рискът за болно момче е 50%. Момчетата не боледуват, но съществува 50% риск от унаследяване на мутацията [Георгиев и съавт. 1971, Emery 1995, Mital и съавт. 1998]. В някои случаи като еднородителска дизомия, асиметрична инактивация на здравата X-хромозома или синдром на Търнер 45 X0 е възможна клинична изява при момчетата, в по-лека степен отколкото при момчетата [Търнев и съавт. 2012].

Клиничната изява на заболяването при ДМД е преди 5 годишна възраст [Търнев и съавт. 2012], като често се среща и изоставане в моторното развитие, или още при проходаването походката е тромава. В началото симптомите на заболяването включват проксимална мускулна слабост, която обхваща мускулите на тазовия пояс и проксималните мускули на долни крайници, което се извява с клатушкаща се походка, чести падания, трудности при бягане и скачане, трудно изкачване на стълби и затруднение при изправяне от клекнало положение. Характерен за заболяването е феноменът на Гауерс, дължащ се на проксималната мускулна слабост, при който изправянето от клекнало положение се осъществява с опора на ръцете върху бедрата. Типично е разрастването на съединителна и мастна тъкан, заместваща мускулната тъкан на подбедриците, при което се наблюдават псевдохипертрофични подбедрици. По-късно настъпват хипотрофии и атрофии в тибиялната мускулатура, скъсяване на Ахилесовите сухожилия, поради което пациентите започват да ходят на пръсти. Изчезват коленните рефлексии, а на по-късен етап и Ахилевите рефлексии. Мускулната слабост обхваща и мускулите на коремната стена и аксиалната мускулатура, което води до поясна хиперлордоза и затруднено изправяне от легнало положение, а в последствие се развива и кифосколиоза. Мускулната слабост прогресира във времето и обикновено преди 12-13 г. възраст настъпва загуба на самостоятелната походка. По-късно мускулната слабост обхваща и мускулите на раменния пояс и проксималните мускули на горни крайници, изчезват бицепсовите и трицепсови рефлексии. Наблюдават се криловидни лопатки, поради слабост на субскапуларната мускулатура. Мускулната слабост прогресира и обхваща и дисталните мускули на крайниците и флексорите на шията, развиват се флексорни контрактури в раменни, лакътни, киткови, интерфалангеални стави, интервертебралите стави, както и в тазобедрени и коленни стави. Дихателната мускулатура също се засяга, при което се развива вентилаторна недостатъчност от рестриктивен тип, която става причина за смърт при 73% от момчетата с ДМД [Simonds и съавт. 1998].

Първоначалните клинични симптоми, следствие от хипоксемията и хиперкапнията, могат да са много леки, като редукция на телесната маса, лесна уморяемост, по-лоша успеваемост в училище и нарушения на съня. Зачестяват белодробните инфекции, пациентите се оплакват от главоболие и умора след събуждане от сън. В крайните стадии се налага дихателна реанимация [Чамова, 2012]. Сърдечният мускул също бива засегнат като се наблюдават дилатативна кардиомиопатия, хипокинезия на камерните стени, както и синусова тахикардия и ритъмно-проводни нарушения [Daggas и съавт., 2003; Yilmaz и съавт., 2008, Amato и Russell, 2008] Сърдечното засягане е обикновено асимптомно в ранните стадии на заболяването, въпреки че още тогава са възможни синусова тахикардия и някои ЕКГ промени, както и ехокардиографски могат да бъдат видяни някои локални промени в кинетиката на миокарда. Сърдечната недостатъчност е причина за смърт при 20% от момчетата с ДМД [Hermans и съавт., 2010]. Гладката мускулатура на гастроинтестиналния тракт също е засегната, като пациентите развиват гастропареза, оплакват се коремни болки, повръщане и констипация [Amato и Russell 2008, Чамова 2012]. При голяма част от пациентите с ПМД тип Дюшен се установяват когнитивни нарушения с непрогресиращ характер. Средният коефициент на интелигентност (IQ) е 85, с вариации между 40 и 130 [Moizard и съавт. 2000, Wingeier и съавт. 2011]. Около 25% са с IQ под 70. Вербалните умения са по-тежко засегнати, в сравнение с невербалните [Billard и съавт., 1992; Moizard и съавт. 1998]. Тежестта на умствено изоставане не корелира с тежестта на мускулно засягане и за разлика от мускулната слабост не прогресира с времето [Wicksell и съавт. 2004].

При прогресивна мускулна дистрофия тип Бекер (БМД) мутацията в дистрофиновия ген води до синтез на намален или абнормен дистрофин, поради което клиничната картина се характеризира с по-късно начало отколкото при ДМД – след 7 г. възраст, по-доброкачествен ход и по-късна загуба на самостоятелната походка – след 13 г. възраст, като при някои пациенти самостоятелната походка е възможна дори и до 60 г. възраст [Yazaki и съавт. 1999]. Клиничната изява се характеризира с бавно прогресираща мускулна слабост за проксималните мускули на долни, а по-късно и на горни крайници, като е възможно и субклично мускулно засягане, представено само с псевдохипертрофични подбедрици, миалгия, мускулни крампи и миоглобинурия след физическо натоварване [Melacini и съавт. 1996]. Въпреки относително лекото скелетно-мускулно засягане при пациентите с БМД засягането на миокарда води до дилатативна кардиомиопатия, която е причина за развитие на сърдечна недостатъчност и смърт при 50% от тези пациенти [Cox и съавт. 1997, Hermans и съавт. 2010]. В сравнение с общата популация, пациентите с ПМД тип Бекер, са с по-висока честота на затруднения в обучението, аутизъм, поведенчески

нарушения, хиперактивно поведение и дефицит на вниманието [Schneider и съавт. 1997].

Описва се и т.нар. интермедиерен фенотип, който се използва да опише заболяването при пациенти с развитие на симптоми преди 7 г. възраст и загуба на самостоятелна походка във възрастта след 13 г.

Лабораторно се съпровожда със значително повишаване стойностите на креатининфосфокиназата (КК) – 10 пъти над нормата при ДМД и 5 пъти над нормата при БМД, като серумните нива на КК прогресивно намалят в резултат на загуба на мускулни влакна [Hoffman и съавт. 1988].

Електромиографското изследване показва генерализирана миогенна увреда, а в крайните стадии на болестта общият брой акционни потенциали се редуцира с 35% [Чамова, 2012].

Имунохистохимичното изследване показва почти напълно липсващ дистрофин при ДМД, освен при отделни мускулни влакна - <5% от влакната, и редуциран дистрофин при БМД [Търнев и съавт. 2012].

Молекулярно-генетичният анализ е метод за детекция на мутация в ДНК проби от лимфоцити, чиято чувствителност достига 93-95% [Hilton-Jones и съавт. 2014]. Молекулярно-генетичните методи, които се използват за установяване на мутация в DMD гена са: multiplex PCR, Southern blot и FISH, които са подходящи за откриване на делеции [Beggs и съавт, 1990]; Southern blot и количествен PCR са методики, подходящи за откриване на дупликации. MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) е метод, който се използва рутинно [Schouten и съавт. 2002] за откриване на делеции и дупликации при различни гени. Приет е като стандартен метод за генетично изследване на пациенти с ПМД тип Дюшен/Бекер при подготовката им за генна терапия, както и за изследване на жени носителки [Todorova и съавт. 2008]. Секвенирането на дистрофиновия ген открива малки делеции, инсерции, точкови и сплайсинг мутации, на които се падат около 35% от мутациите при ПМД тип Дюшен [Bennett и съавт. 2001; Dolinsky и съавт. 2002]. Използват се анализ на полиморфизми в конформация на едноверижните (SSCP) и двойноверижните (DSCP) ДНК фрагменти, хетеродуплексен анализ, секвениране, преждевременно прекратяване на белтъчната трансляция (Protein truncation test). Нови методи като SCAIP (single-condition amplification internal primer sequencing) и DGGE денатуриращ гел електрофореза- базирано сканиране на гена имат за цел да открият останалите 30-35% от мутациите при ПМД тип Дюшен [Чамова 2012].

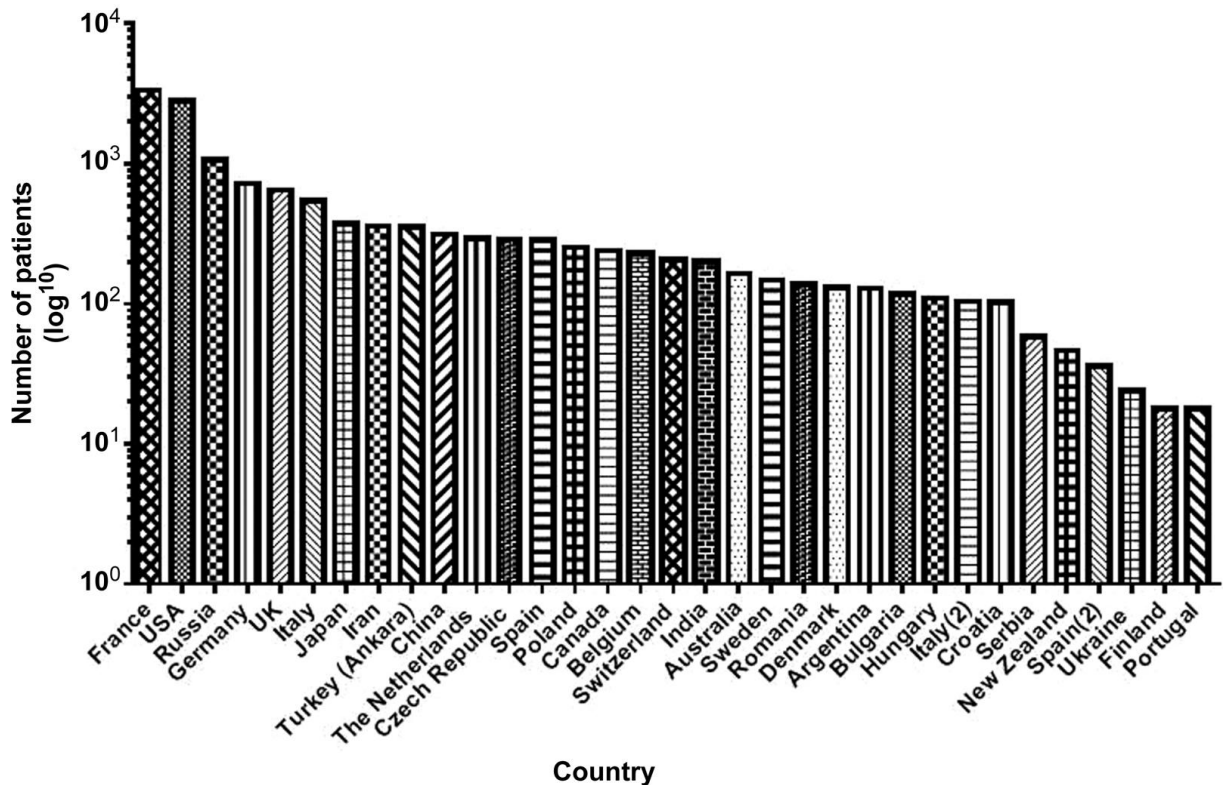
Данните от хистологичното изследване на мускулна тъкан сочат атрофични, хипертрофични, некротични промени, регенерирани влакна и наличие на мастна тъкан. Типични при хистологичното изследване на мускул са вариабилността в размерите на мускулните влакна (атрофични и

хипертрофични), некротични и регенериращи влакна, ендо- и перимизиална фиброза, както и хиалинизирани мускулни влакна. В късните стадии на мускулните дистрофии се откриват: загуба на мускулни влакна, миоцити с по-малки или по-големи размери от нормалните и безразборно разположение, ендомизиално разрастване на мастна и съединителна тъкан.

Възможна е пренатална диагностика с ДНК анализ за случаите с делеция, а при случаите без установена делеция – с индиректен хаплотипен анализ след сигурна клинична и имунохистохимична диагноза [Търнев и съавт. 2012].

7.1.2 Общи данни за глобалния ДМД/БМД регистър на TREAT-NMD

Броят на пациентите в глобалния ДМД/БМД регистър на TREAT-NMD е 7149 [Koeke и съавт., 2017], като участват общо 31 държави. Най-малкият регистър се състои от 18 пациенти - Португалия, а най-големият от 3337 – Франция. На фигура 5 може да се види по-подробно разпределение на броя на пациентите в националните регистри. Три от включените в TREAT-NMD мрежата държави имат повече от един регистър за ДМД и БМД. Това са САЩ, Испания и Италия, които разполагат с по два регистра. Регистърът на Германия обхваща и пациентите от Австрия. Австралия и Нова Зеландия имат два независими регистра, но Австралия предоставя логистична подкрепа във връзка с регистъра.



Фигура 5. Брой на пациентите (number of patients), включени в национални регистри за различните държави (country) – Australia – Австралия, Argentina - Аржентина, Belgium - Белгия, Bulgaria – България, Canada – Канада, China - Китай, Croatia - Хърватска, Czech Republic – Чехия, Denmark - Дания, Finland - Финландия, France - Франция, Germany/Austria – Германия/Австрия, Hungary - Унгария, India - Индия, Italy - Италия, Japan – Япония, Mexico - Мексико, The Netherlands – Нидерландия, New Zealand – Нова Зеландия, Poland - Полша, Portugal - Португалия, Romania – Румъния, Russia - Русия, Serbia – Сърбия, Spain – Испания, Sweden - Швеция, Switzerland – Швейцария, Turkey - Турция, Ukraine – Украйна, UK - Великобритания, USA – САЩ [ИЗТОЧНИК www.treat-nmd.eu]

Данните в регистрите се събират от различни източници, като основни такива са пациентите и клиницистите – съответно 34% и 32% от данните. Пациентските организации и генетичните лаборатории предоставят съответно 9% и 22% от информацията в регистрите. Освен източниците методите на събиране на информацията също са разнообразни: 46% от първичните регистри в TREAT-NMD са на хартиен носител, като данните след това се обработват и представят в електронен вариант, докато при 23% от регистрите данните директно са въвеждани онлайн от източниците на информация. Въведената информация търпи промени и обновяване веднъж годишно при необходимост при по-голямата част от регистрите – 88%.

7.1.3 Въпросници за събиране на информация

За включване в регистъра е необходимо да се попълни точно определена информация във въпросниците. Въпросите са подбрани от специален екип от партньори на TRAT-NMD, за да гарантират мултифункционалността на регистъра за клинични, академични и индустриални нужди, както и неговата гъвкавост по отношение на възможните отговори.

Въпросите са разделени на две групи: задължителни и силно препоръчителни. Включват се демографски данни, резултат от молекулярна диагностика и разнообразни клинични данни. Демографските данни и данните от генетично изследване са задължителни за включването в регистъра.

7.1.4 Управление на информацията

Успешните регистри кооперират с подходящи клинични мрежи, здравни служби, научни групи, пациентски организации и индустриални партньори. Освен това работят и с генетични бази данни като тази в университета в Лайден, Холандия, като представят информация за различните генетични варианти на едно заболяване. Ключът към едно успешно сътрудничество между индустрията от една страна, и пациентските регистри от друга, е качественият контрол на данните в регистъра. TREAT-NMD постига това чрез обучение на т.нар. „уредници“ (curators), които регулярно проверяват информацията в базата данни, която в последствие се предоставя на широката научна общност. Целта на това е да се сведат до минимум грешките, което често се случва, когато информацията се въвежда от различни лица – пациенти, лекари, генетици, пациентски организации. Тъй като регистърът на пациентите, страдащи от ДМД/БМД, постоянно расте, нуждата от „уредници“ и наблюдение става още по-голяма и важна не само за качествен контрол, а и за критичен анализ на тези обемни и добре дефинирани данни, които позволяват да се осъществи потенциално идентифициране и развитие на нови технологии.

7.1.5 Използваемост на регистрите

По данни на Bladen и съавт. ДМД/БМД регистрите, включени в TREAT-NMD мрежата се използват предимно от фармацевтичната индустрия за провеждане на клинични проучвания [Bladen и съавт. 2013]. Броят на повторно потърсилите връзка с регистъра фармацевтични компании показва и подчертава важността на информацията в регистрите, както и нейната приложимост. Очаква се, че влиянието на националните регистри да се разраства поради включването им в глобалния ДМД/БМД регистър,

управляван от TREAT-NMD, което от своя страна налага нуждата от развиването на добър контрол и наблюдение над тях.

7.1.6 Държави, участващи с националните си ДМД/БМД регистри в TREAT-NMD

В *Япония* е създаден ДМД/БМД регистър, който работи съвместно с TREAT-NMD. Целта на регистъра е възможно най-ефективно да набира подходящи пациенти за клинични проучвания, да ускори колаборацията с други страни в борбата срещу редките болести и своевременно да дава информация на всеки отделен пациент [Nakamura и съавт. 2011].

Чехия и *Словакия* също имат ДМД/БМД регистър. До май 2008 година в него са включени 163 пациенти, като всеки един от тях има възможност да вижда собствените си данни, тъй като регистърът е разработен с интернет-базиран достъп от пациенти и лекари [Brabec и съавт. 2009].

Холандия разработва база данни за пациентите с НМЗ, наречена CRAMP (Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies) и основана през 2004 година от Център за изучаване на НМЗ в Холандия. Целта на базата данни е да съдържа унифицирана информация за пациентите и тяхната диагноза, до която да има лесен достъп, но и да бъде защитена. CRAMP е изключително полезна, тъй като дава информация, необходима за проучванията и за колаборация с други центрове за намиране на достатъчен брой пациенти [van Engelen и съавт. 2007]. От 2004 г. до 2007 г. в базата данни са включени над 10 000 пациенти, като половината от тях имат перифернонервно заболяване.

KUKAS е проект, целящ да подобри базата данни на пациенти с НМЗ в *Турция* и по-специално ДМД и СМА и най-често срещаните НМЗ в детска възраст. Ръководи се от здравното министерство на Турция, детска неврологична болница „Ихсан Дограмачи“ към университета Hacettepe и подкрепен от Френската асоциация срещу миопатиите. Като част от проекта е създаден и сайт www.kukas.info, чиято цел е регулярно информироване на пациентите и техните семейства за напредъка по отношение на диагностиката и терапията на тези заболявания, осигуряване на достъп и участие в клинични проучвания, съвместно с TREAT-NMD. Сайтът дава възможност да се отчете и трафика на него: за 6 месеца (от септември 2011 до март 2012 г.) има 401 посещения на сайта от изследователи – 386 от Турция и 15 от други държави. За същият период сайтът е посетен общо 1166 пъти – 1118 от Турция и 46 от други страни. Въпреки различното ниво на образование и социален статус на семействата на пациентите, броят на онлайн регистрациите и броят на лицата, имащи полза от сайта, е по-голям

от очакваното, което е признак за развитие на проекта [Karaduman и съавт. 2012, www.kukas.info].

Белгийският регистър на НМЗ, оторизиран през 2008 г., цели да събере данни, за да подобри познанията за НМЗ и да повиши качеството на здравни грижи за тези пациенти [Roy и съавт., 2014]. В регистъра могат да бъдат включени всички белгийски пациенти, диагностицирани с някое от 62-те определени НМЗ. Данните се събират чрез специално уеб-приложение от 6 референтни центъра и се обновяват веднъж годишно. Регистърът цели да събере ценни и висококачествени епидемиологични данни, така че те да представят населението и разпространението на тези заболявания пълно и точно. Като проблем в белгийския регистър на НМЗ се явява обхващането на пациенти от южната част на Белгия. Като преобладаващо заболяване в регистъра се явява болестта на Шарко-Мари-Тут, въпреки че е данните показват пет пъти по-ниска болестност в сравнение с Европа – 6.5/100 000 в Северна Белгия срещу 17.0-41.0/100 000 в Европа и на фона на тези данни изключително малък брой обхванати пациенти от южна Белгия. Въпреки опитите да се подобри качеството на регистъра в страната, все още малкият брой на обхванати пациенти в южната част влияе върху изчислената болестност на тези заболявания.

През септември 2011 г. е основан Новозеландски регистър на НМЗ благодарение на усилията на Асоциацията на мускулната дистрофия в *Нова Зеландия* и Агенцията по общественото здраве и геномика в *Западна Австралия*. За разлика от много други регистри в областта на редките заболявания новозеландският регистър на НМЗ не е нозологично-специфичен, вместо това той обхваща редица НМЗ, засягащи деца и възрастни, като включва мускулни дистрофии, спинални мускулни атрофии, наследствени невропатии, вродени миопатии, миастения, миотонични синдроми, метаболитни миопатии, наследствени атаксии и възпалителни миопатии [Rodrigues и съавт. 2012]. Националният регистър е свързан доверени, международни, анонимни, нозологично-специфични регистри, включващи глобалната база данни на TREAT-NMD за ДМД и СМА, а данните събрани за всеки пациент, зависят от невромускулния статус и изискванията на международния регистър, към който новозеландският регистър е включен [Rodrigues и съавт. 2012]. Минимумът информация за включване в регистъра са демографски данни и резултат от генетично изследване.

Мрежата на невромускулните заболявания Австралия (ANN – Australasian Neuromuscular Network) обединява усилията на Австралия и Нова Зеландия по отношение на НМЗ. Целта на Мрежата е разпространение на информация до пациентите, по-добра диагностика, внедряване на новостите в генната терапия и диагностиката, осигуряване на достъп до клинични проучвания с помощта на TREAT-NMD. ANN включва

медицински специалисти, учени и предствители на пациентски организации [www.ann.org.au]. ANN създаде регистър на НМЗ в колаборация с TREAT-NMD, чиято цел е да подобри планирането на здравните услуги, да идентифицира пациентите за проследяване на базата на техния демографски, клиничен и генетичен профил, които биха имали полза от нови диагностични и терапевтични възможности [Hammond и съавт. 2012]. Регистърът включва заболяванията: прогресивни мускулни дистрофии, миотонична дистрофия, спинални мускулни атрофии, като за в бъдеще се предвижда включване и на регистър на пациентите с ФСХД и вродени миастенни синдроми. Регистърът е интернет базиран, което позволява контролиран достъп до данните.

7.2 GNE миопатия

7.2.1 Кратка характеристика на заболяването

GNE миопатия или още позната като хередитарна миопатия с телца на включвания 2 и дистална миопатия тип Нонака е наследствено автозомно рецесивно заболяване, дължащо се на мутация в GNE гена, отговорен за синтез на двойнодействащ ензим UDP-N-ацетилглюкозамин 2-епимераза/N-ацетилманозамин киназа [Eisenberg и съавт. 2001]. Този ензим участва в биосинтетичния път на сиаловата киселина. Заболяването е описано при повече от 200 пациента в света, като с най-голяма честота се среща сред ирански евреи и японци, при които са описани мутации с ефект на прародителя, съответно p.Met712Thr в хомозиготно състояние и p.Val572Leu в хомозиготно състояние [Huizing и съавт. 2009]. В българската популация също е открита мутация в GNE гена с ефект на прародителя - p.I618T в хомозиготно състояние, описана за първи път от Търнев и съавт. [Търнев 2000]. В България заболяването е установено при над 50 пациента от ромски произход [Chamova и съавт. 2015]. По-малък брой пациенти са описани в Италия и Тунис [Broscolini и съавт. 2004, Amour и съавт. 2005], както и в цял свят. В световен мащаб са описани над 60 мутации в състояние на двойна хетерозиготност [Huizing и съавт. 2009].

Началото на заболяването обикновено е в млада възраст – най-често третата декада, но са описани и случаи с начало в детска възраст [Chamova и съавт. 2015]. Заболяването протича първоначално с развитие на слабост в дисталните отдели на долни крайници, като се нарушава походката, в следствие засягане на m.tibialis anterior и увисване на ходилото. Слабостта и мускулната хипотрофия прогресират, като в последствие се обхващат дисталните мускули на ръцете, по-късно се обхващат и проксималните мускули на горни и долни крайници. Като отличителен белег се смята относителната съхраненост на m.quadriceps femoris дори и в крайните

стадии на болестта, но има данни за мутации, чиито фенотип протича с мускулна слабост за *m.quadriceps femoris* [Argov и съавт. 2003]. Флексорите на шията също се обхващат от прогресиращата мускулна слабост. Засягане на миокарда, очедвигателните и фарингеалните мускули не е налице. Описани са двама сибси с установена кардиомиопатия [Chai и съавт. 2011], както и един пациент със засягане на респираторната мускулатура и съответно ниски стойности на форсиран витален капацитет [Weihl и съавт. 2011]. Честотата на идиопатичната тромбоцитопения сред пациентите с GNE миопатия е 158 пъти по-висока в сравнение с общата популация [Mori-Yoshimura и съавт. 2014]. Загуба на самостоятелната походка настъпва средно между 14 и 20 г. след началото на заболяването [Chamova и съавт. 2015, Mori-Yoshimura и съавт. 2014]. На този етап няма данни заболяването да се отразява на нормалната продължителност на живот на индивида.

За поставяне на диагнозата се предлагат следните клиничко-диагностични критерии [Griggs и съавт. 1995].

- Първично скелетно-мускулно заболяване, изявяващо се предимно с мускулна слабост в долни крайници;
- Относителна съхраненост на *m.quadriceps femoris* въпреки засягането на всички проксимални мускули на долни крайници;
- Начало в млада възраст;
- Умерено повишаване на серумните нива на креатинкиназата, между 2 и 4 пъти над нормата;
- Характерна хистопатологична находка от мускулна биопсия – наличие на т.нар. „ръбови вакуоли“ (rimmed vacuoles), обвити от гранулиран материал на оцветяване с хематоксилин/еозин и имащи лилаво-червен цвят при оцветяване по Gomori [Mizusawa и съавт. 1987, Sadeh и съавт., 1993]. Липса на промени в перифернонервната проводимост;
- Акционни потенциали с ниска амплитуда и кратка продължителност в комбинация със спонтанна активност при електромиографско изследване в определени мускулни групи;
- Мастна инфилтрация на мускули, видима на КТ и МРТ;
- Тъй като единични случаи без данни за фамилност по отношение на заболяването са чести, засягането на роднини не е задължителен критерии за диагнозата.

7.2.2 Международни регистри за GNE миопатия

7.2.2.1 Международна програма за мониториране на GNE миопатия – световен регистър

Международна програма за мониториране на GNE миопатия (GNE Myopathy Disease Monitoring Program – GNEM - DMP) е създадена в сътрудничество между Newcastle University (Великобритания) и Ultragenyx Pharmaceutical Inc. (САЩ), която цели да подобри медицинските познания в областта на заболяването. Програмата се състои от две части: пациентски онлайн регистър за саморегистриране и обсервационно проучване за естествения ход на GNE миопатия, в което регистрацията се извършва от лекар. GNEM - DMP дава възможност да се получи достоверна информация за клиничните характеристики и прогресията на дисталната миопатия тип Нонака във времето. Пациентите се регистрират на сайта на GNEM – DMP, като при регистрирането попълват въпросник с информация за настоящето си състояние, обща медицинска история, лекарства, които приемат, качество на живот и възможност за движение. Шест месеца по-късно в профила им има нова серия от въпроси, свързани с промяна на състоянието им през този период.

Пациентският онлайн регистър е активен от март 2014 г. [GNEM – DMP Newsletter, Issue 1, 2014] и е достъпен за пациенти от целия свят, които са навършили 18 години и имат генетична и/или клинична диагноза GNE миопатия. Регистърът от програмата за мониториране събира информация за статуса на пациентите чрез уеб-базирано приложение. През периоди от няколко години пациентите дават информация за промяна в състоянието си: промени в мускулните функции, подвижност и качество на живот. Проучване за естествения ход на заболяването се провежда в няколко центъра в Европа, Средния Изток и Северна Америка. Един от тези центрове е в България. Информацията по проучването се въвежда в база данни от професионалисти, като се прави професионална клинична оценка на пациентите. Информационният бюлетин дава регулярно информация за програмата за мониториране, както и информация за новостите по отношение на научните открития, свързани с GNE миопатията. Използването на данните в GNEM – DMP се управлява от Регулаторна Комисия (Steering Committee), която се състои от лекари, пациенти и изследователи от САЩ, Великобритания, Израел и Япония [GNEM – DMP Newsletter, Issue 1, 2014]. Към декември 2014 г. са включени 113 пациента от 18 държави.

Анализ на данните е направен въз основа на 55 пациента (само те са отговорили на всички въпроси). Жените са 50.9% на средна възраст 40.3 г. и 49.1% са мъже на средна възраст 39.8 г. Фамилност се среща при 47.3%. Трудности при ходене е най-често съобщавания симптом при GNE миопатия

[GNEM – DMP Newsletter, Issue 2, 2015]. По-голямата част - 94% имат слабост в долни крайници, 82.4% - слабост в горни крайници. Първите симптоми се появяват между втората и четвъртата декада, като първо се засягат долните крайници, с по-късно - горните. Инвалидна количка използват 38.2%: 12% от тях започнали между 30 и 40 години, 15% - след 40 години. Анализът на пациентите в регистъра показва, че данните са съизмерими с вече описаните GNE популации в отделни държави [GNEM – DMP Newsletter, Issue 2, 2015].

7.2.2.2 Японски национален регистър за GNE миопатия

Япония има една от най-големите популации от пациенти с GNE миопатия в света [Nishino и съавт. 2015]. Японският национален регистър на пациенти с дистална миопатия тип Нонака е създаден през 2009 г. в колаборация с мрежата TREAT-NMD и е част от национален регистър на пациенти с невромускулни заболявания в Япония (REgistry of MUscular DYstrophy – Remudy [www.remudy.jp]). До октомври 2013 г. са включени 121 пациенти от Япония в регистъра (55 мъже, 66 жени): 32.3% имат хомозиготна мутация в GNE, 64.5% са двойни хетерозиготи. Данни за фамиленост по отношение на заболяването имат 32.2%, а 9.1% са потомци на инбредни семейства. Средната продължителност от началото на заболяването до начало на използване на помощно средство е 8.9 години, до използване на инавалидна количка – 14.0 години, до загуба на походката - 21 години. ФВК% корелира сигнификантно с продължителността на заболяването ($p = 0.479$, $p < 0.01$) и серумната КК ($p = 0.573$, $p < 0.01$) [Mori-Yoshimura и съавт. 2014].

7.3 Митонична дистрофия тип 1 (болест на Steinert) и миотонична дистрофия тип 2 (PROMM)

7.3.1 Кратка характеристика на заболяването

Миотоничната дистрофия е наследствено заболяване, като могат да се разграничат две форми: миотонична дистрофия тип 1 (МД1) или болест на Steinert и миотонична дистрофия тип 2 (МД2) или още позната като проксимална миотонична миопатия (PROMM). Тези заболявания се обединяват поради миотоничния феномен, който се наблюдава при тях – затруднена релаксация на мускулите след силното им съкращение заедно с мускулна слабост и дистрофични промени на мускулните биопсии.

7.3.1.1 Миотонична дистрофия тип 1

МД1 се унаследява по автозомно-доминантен механизъм с непълна пенетрантност. Дължи се на амплифициране на тринуклеотидна последователност (CTG) в *DMPK* гена в хормозома 19q13.3. Генът кодира ензима миозин киназа, който се експресира в мускулните влакна на скелетните мускули. Заболяването се отличава и с антиципация – по-ранно и по-тежко засягане в следващите поколения. Тежестта на антиципацията зависи от броя на тринуклеотидните повторения и пола на родителя, от който се унаследява [Hilton-Jones и съавт. 2014]. По-ранно начало и по-тежко протичане се наблюдава при предаване на заболяването от майката [Harper и съавт. 2001, Rosenberg и съавт. 2008]. Това е най-честото миотонично заболяване със заболяемост около 13.5 на 100 000 живи раждания и болестност около 3-5 на 100 000. В зависимост от началото на заболяването могат да се разграничат три форми: конгенитална, форма на ранното детство и класическа.

Конгениталната форма се характеризира с над 1000 тринуклеотидни повторения и начало от раждането, като преди раждането често се наблюдават полихидрамнион и намалени фетални движения вътреутробно. След раждането се наблюдават генерализирана мускулна слабост, хипотония, вяло сучене и плач, както и дихателна недостатъчност. Новородените имат обърната V-образна горна устна, дължаща се на лицевата мускулна слабост. Смъртността поради дихателна недостатъчност е 25% [Amato и Russell, 2008], но оцелелите новородени имат прогрес в моторното развитие – научават се да ходят, да дишат самостоятелно и да преглъщат, по-късно обаче развиват симптомите на класическата форма. Децата са с изоставане в невропсихичното развитие. Клинично миотоничен феномен липсва, но може да се установи електромиографски. До 11-годишна възраст се появява и клинически миотоничен феномен [Търнев и съавт. 2012]. Конгенитално засегнатите пациенти обикновено умират от кардиореспираторни усложнения в трета или четвърта декада на живота си. [Hilton-Jones и съавт. 2014].

Формата на ранно детство се характеризира с около 800 тринуклеотидни повторения CTG. Началото е между 5 и 10 години. Клинично се извява със слабост на лицевата мускулатура и дисталните мускулни групи на крайниците, дизартрия, миотония и когнитивен дефицит. Често срещани са ритъмно-проводните нарушения на сърцето, което налага годишно провеждане на ЕКГ.

При класическата форма се установяват между 50-800 CTG повторения. Началото е между 10 и 30 години. В ранните стадии на болестта се засягат флексорите на шията и дисталните мускулни групи на крайниците. Мускулната слабост в долни крайници води до нарушена походка –

миопатно-степажна, а в горните крайници води до затруднено извършване на финните движения. Мускулната слабост обхваща и *m.orbicularis oculi*, водеща до птоза на клепачите и фарингеалните мускули, водеща до дисфагия. За няколко години заболяването прогресира, като се развива по-генерализирана мускулна слабост, но тя никога не засяга тежко проксималните мускулни групи. Миотонията обикновено засяга ръцете, но е възможно и засягане на лицето, езика и челюстите. Акционните миотонични феномени (например свиване на ръката в юмрук и затрудненото ѝ отпускане после) могат да се подобрят след неколккратно повторение – т.нар. „warm-up” феномен [Logigian и съавт. 2005]. Умората е често срещан симптом при тези болни [Kalkman и съавт. 2005]. Характерна е атрофията на дъвкателната мускулатура. Заболяването прогресира постепенно, като се наблюдава корелация между тежестта на симптомите, продължителността на заболяването и броя на тринуклеотидните повторения [Bouchard и съавт. 2015]. Освен мускулното засягане при класическата форма се наблюдават и очни, сърдечни, гастроинтестинални, ендокринни, кожни, дихателни и психиатрични промени:

- Очно засягане: Характерна за заболяването е задна субкапсуларна катаракта тип „коледно дърво“, която се развива при повечето пациенти с МД1 най-вече в 4-тата и 5-тата декада. По-рядко се наблюдава офталмоплегия.
- Сърдечно засягане: проводни нарушения, тахиаритмии, често стават причина за смърт при тези пациенти. По-рядко се развива дилатативна кардиомиопатия [Bassez и съавт. 2004, Turkbey и съавт. 2012].
- ЦНС: когнитивен дефицит, преобладаващ при конгениталната и ранна детска форма на заболяването, но по-ниско IQ е характерно за болните с класическа форма [Jean и съавт. 2014].
- Психиатрично засягане: апатия, напрегнатост и депресия са често срещани сред болните с МД1 [Antonini и съавт. 2006].
- Гастроинтестинално засягане: абдоминална болка, дисфагия, емеzis, кашлица, фекална инконтиненция, синдром на дразнимото черво [Bellini и съавт. 2006, Glaser и съавт. 2015, Rönnblom и съавт. 1996].
- Ендокринно засягане: тестикуларна атрофия и инфертилитет, захарен диабет и нарушен въглехидратен толеранс, нарушена менструация и спонтанни аборти, тиреоидна дисфункция, хипоталамична дисфункция [Beggs и съавт. 1990, Ørngreen и съавт. 2012, García de Andoin и съавт. 2005].

- Кожно засягане: характерна бръчка на челото поради мускулна слабост, пиломактриксомии, епителиоми предимно по скалпа, фронтален тип оплешивяване [Campanati и съавт. 2015].
- Дихателна недостатъчност в напредналите стадии на заболяването [Roses, 1997].
- Съществува повишен риск от рак на щитовидната жлеза, меланом, семином и рак на простатата [Win и съавт. 2012].
- Бременност: спонтанни аборти, преносване, задържана плацентата, постпартална хеморагия [Zaki и съавт. 2007].

Носителите на по-малък брой повторения – между 50 и 100 обикновено са асимптомни, въпреки малкия брой на повторите все пак е възможно развитие на тежка форма на МД1. Някои пациенти с 300 – 500 СТГ повторения също остават асимптомни.

От лабораторните изследвания се установява нормално или леко завишено серумно ниво на КК. ЕМГ изследване показва миотонични феномени – фибрилационни потенциали, позитивни остри вълни. Възможно е провеждането на мускулна биопсия с хистопатологично потвърждаване на диагнозата. Хистопатологично се наблюдават повишен брой на ядрата в мускулните фибри и атрофични влакна, пръстеновидни фибри, атрофични тип 2 фибри, фиброза и мастна инфилтрация [Thornton 2014, Turner и съавт. 2014]. При клинично суспектна диагноза единственото изследване, което може да потвърди или отхвърли диагнозата е ДНК анализ.

7.3.1.2 Миотонична дистрофия тип 2

МД2 се характеризира с много по-големи тетра nukлеотидни повторения - от 75 до над 11 000, но за разлика от МД1 тук не се наблюдава връзка между броя на повторенията и началото и тежестта на изявата. Антиципацията и вродената форма също не се срещат. Причината за заболяването е тетра nukлетоидна ССТГ експанзия в некодиращия район на *ZNF9* гена върху хромозома 3 [Liquori и съавт. 2001].

Началото на заболяването е между 20 и 60 г., най-често в третата декада, но са описани и случаи с начало в детска възраст, като началните симптоми са мускулна слабост и миалгия, а миотонията може да се наблюдава много преди появата на слабост [Udd и съавт. 2011, Day и съавт. 1999, Day и съавт. 2003]. Рано в хода на болестта се появява проксимална мускулна слабост за разлика от МД1, а по-късно при прогресията на болестта се обхващат дисталните мускулни групи. Характеризира се още с миотония в проксимални и дистални мускули на

крайниците, както и лицето, но тя е вариабилна и е възможно да отсъства в клиничната картина. Миалгии и мускулни крампи са част от характеристиката на заболяването [Tieleman и съавт. 2011, Auvinen и съавт. 2008, George и съавт. 2004]. За разлика от МД1 когнитивният дефицит не е характерен, въпреки че системно засягане при МД2 има. Както и при МД1, се наблюдава задна субкапсуларна катаракта [Day и съавт. 2003]. Сърдечното засягане е по-леко, отколкото при МД1, но въпреки това са възможни ритъмно-проводни нарушения, внезапна сърдечна смърт и кардиомиопатия [Schoser и съавт. 2004, Colleran и съавт. 1997, Nguyen и съавт. 1988, Savkur и съавт. 2004]. От страна на ЦНС се установяват промени в бялото мозъчно вещество на МРТ изследване, което обаче не се асоциира с когнитивен дефицит за разлика от МД1 [Meola и съавт. 2002, Meola и съавт. 2003, Hund и съавт. 1997]. Гастроинтестиналното засягане включва констипация, болка в корема и дисфагия [Tieleman и съавт. 2008]. Пациентите с МД2 имат по-висок риск за развитие на карциноми – на щитовидната жлеза, простата, дебелото черво, яйчници и панкреас [Win и съавт. 2012, Gadalla и съавт. 2011].

Диагностичните възможности и при МД2 включват ЕМГ изследване с данни за миотонични феномени дори и при пациенти без клинично изявена миотония, нормални или леко завишени стойности на КК, хистологично изследване, при което за разлика от МД1 не са характерни кръгови влакна и селективна атрофия на тип 1 влакна, наблюдават се предимно атрофия на тип 2 влакна [Schoser и съавт. 2014, Vihola и съавт. 2003]. Дефинитивната диагноза се поставя след ДНК анализ, който показва CCTG експанзия в екзон 1 на *ZNF9* (zinc finger protein9) гена.

7.3.2 Международни регистри за МД1 и МД2

В колаборация с TREAT-NMD мрежата е създаден глобален регистър на пациентите с МД1 и МД2, който включва националните регистри на следните 13 държави [<http://www.treat-nmd.eu/resources/patient-registries/list/dm/>]:

- Чехия, Франция, Япония, Германия, Сърбия, Великобритания, САЩ.
- Австралия – включва само пациенти с МД1. Първоначално бе създаден за сравнение на генните промени и клиничната картина на пациентите. В момента служи като инструмент за клиницисти и клинични проучвания за бързо идентифициране на пациенти, подходящи за определени терапевтични стратегии.
- България – регистърът се разработва и е отворен за регистриране на български пациенти с МД 1 и МД2.

- Канада – регистърът е част от Канадския национален регистър на пациенти с невромускулни заболявания.
- Египет - регистърът е част от Египетски национален регистър на пациенти с невромускулни заболявания и включва заболяванията: ДМД, БМД, ФСХД, МД, GNE миопатия и пояс-крайник мускулна дистрофия.
- Нова Зеландия – регистърът е част от пациентски регистър за невромускулни заболявания, включващ пациенти с ДМД, БМД, СМА, МД и болест на Шарко-Мари-Тут.
- Полша – регистърът е част от прокет на медицинския университет във Варшава „Клинични и генетични характеристики на невромускулните заболявания за бъдещо приложение на гена терапия“. Регистърът е концентриран върху следните заболявания: МД1 и МД2, ДМД, БМД и СМА.

7.3.2.1 Национален регистър на пациенти с МД в САЩ

Регистърът е създаден през 2002 г. към научен център за мускулна дистрофия на Университета на Рочестър в САЩ и включва 2153 души, страдащи от МД или ФСХД, живеещи в САЩ и имащи желание регулярно да дават информация за състоянието си и да участват в проучвания (доброволно [<https://www.urmc.rochester.edu>]). Информацията в регистъра се обновява всяка година чрез въпросници, които се попълват от пациентите и са свързани със симптомите, прогресията на заболяването и качеството на живот. Оттеглянето от регистъра може да се осъществи по всяко време по желание на пациента.

7.3.2.1.1 Цел и приложимост на регистъра

Регистърът улеснява проучванията в тази област, като осигурява лесен достъп на регистрираните пациенти до нови проучвания и новостите в терапията на тези заболявания. От 2010 г. до 2014 г. с помощта на регистъра са проведени 19 проучвания в 11 различни центъра, ръководени от 15 различни изследователи. Изследванията включват получаване на лекарства, тестване на мускулната сила и други процедури (напр. вземане на кръв) в медицински центрове в страната или пък попълване на въпросници, изискващи информация за симптоми и качество на живот.

Регистърът е послужил за общо 24 изследвания на различни теми, които включват 12 клинични проучвания, 9 проучвания, проведени чрез анкети, 3 проучвания с деидентифицирана информация от регистъра. Темите, които

засягат, са най-разнообразни: болка, бременност, прекалена сънливост, молекулярна патология, новообразувания, психични симптоми и др. До момента регистърът е послужил за 10 публикации, 10 постерни презентации и 4 орални презентации.

7.3.2.1.2 Включване в регистъра

Проучванията сочат, че пациентите и членовете на семейството научават за регистъра от уеб-сайта на www.dystrophyregistry.org. (26.6%), от техния лекар (16.7%) и от познати и роднини (18.5%) [Hilbert и съавт. 2012]. За включване в регистъра е необходимо попълване на *формуляр за пациентски данни* (въпросник) – включва демографски данни, образование, професия, използване на помощни средства, физически ограничения, медицинска история, проведени изследвания, рехабилитация, терапия, други заболявания; *форма за разрешение за получаване на медицинска информация* – дава право регистърът да получава данни от провеждани изследвания; *информирано съгласие* – дава информация за целта, ползите и рисковете от участието в регистъра. Цялата информация се проверява от екипа на регистъра преди пациентът да бъде включен.

Участниците в регистъра биват информирани регулярно чрез информационни бюлетини (нюзлетър) за актуални клинични проучвания, изследвания и достижения на медицината в областта на МД и ФСХД. Пациентите сами могат да се свържат с изследователския екип и да заявят желанието си за участие. От страна на регистъра информацията е засекретена, предоставя се по този начин на изследователите и се разсекретява само след писмено съгласие на конкретния пациент. Благодарение на данните от регистъра са проведени различни проучвания и са подготвени 23 публикации по различни теми, свързани с МД и ФСХД.

7.3.2.1.3 Разпределение на пациентите в регистъра

Включените пациенти в регистъра са разпределени в следните групи:

- Сигурна МД или ФСХД – лица с генетично потвърдена диагноза
- Вероятна МД или ФСХД – лица без генетично изследване, но отговарящи на клиничните критерии за заболяването
- Възможна МД или ФСХД – лица със симптоми, предполагащи МД или ФСХД, но без детайлна клинична или генетична информация
- Незасегнат член на семейството – незасегнати роднини с кръвнородствена връзка и съпрузи попълват документи

(демографски данни, фамилност) и документи, ако са проведени изследвания за изключване на МД или ФСХД

7.3.2.1.4 Анализ на данните от регистъра

В регистъра са включени 161 души, от които 44% с ДМ1, 36% с ФСХД, 7% с ДМ2, 3% с несигурна диагноза и 10% незасегнати роднини на пациенти. От анализа са изключени пациенти с ювенилна и вродена МД. Началната възраст на поява на симптомите за МД1 и ФСХД е във втората декада, за МД2 – на 33 години. Обхватът на СТГ повторите е от 50 до 2307, средният брой на повторите е 419.0 ± 305.0 ($n=298$). Има значима негативна корелация между броя на СТГ повторите и възрастта на начало на заболяването при МД1, докато при МД2 не се наблюдава такава зависимост.

При първоначалното включване в регистъра 23.3% от пациентите с МД1, 26.7% от пациентите с МД2 и 29% с ФСХД съобщават за непостоянно използване на инвалидна количка. След проследяване 6.3% от пациентите с МД1, 8.3% с МД2 и 18.1% с ФСХД съобщават за постоянно използване на инвалидна количка. Ортезни средства се използват от 9% от МД1, 3% от МД2 и 11% от ФСХД. Около 5% от болните във всяка една група съобщават за започване на използване на бастун и по-малко от 2% от всяка група съобщават за започване на използване на ортези при проследяването след първоначалното регистриране [Hilbert и съавт., 2012].

Сравнително сходен процент от регистрираните с МД1 и ФСХД съобщават за психични оплаквания, съответно 32% и 28%; по-голям процент от болните с МД2 имат подобни оплаквания – 43%. Над половината от пациентите съобщават за трудности при наемане на работа поради заболяването – 61% от МД1, 55% от МД2 и 50% от ФСХД.

Анализът на данните от регистъра показва, че пациентите имат сходни характеристики на заболяването с пациенти от други регистри: възраст на начало, психични симптоми, използване на помощни средства за ходене.

7.3.2.2 Национален МД регистър във Великобритания

Националният МД регистър във Великобритания е създаден през октомври 2011 г. Той включва пациенти от Великобритания с миотонична дистрофия тип 1. Регистърът е част от TREAT-NMD мрежата за сътрудничество и се спонсорира от центрове и организации за мускулна дистрофия (Muscular Dystrophy Campaign, Myotonic Dystrophy Support Group, MRC Centre for Neuromuscular Disease) [Rafferty, 2012]. В регистъра са включени 502 пациенти [<https://www.dm-registry.org>].

Включването в регистъра става на базата на комбинация от саморегистриране и допълване на информацията от лекуващия лекар, като пациентът може да вижда въведената информация за себе си, но не може да я променя. Данните се актуализират веднъж годишно или при промяна на състоянието. За пациентите се събират генетични и клинични данни, които са засекретени и са достъпни само при специално запитване и при определени условия.

Данните за пациентите са разделени на задължителни и препоръчителни. Те са лични и демографски данни, генетична диагноза и клинични данни.

7.4 Спинални мускулни атрофии (СМА)

7.4.1 Кратка характеристика на СМА

СМА е прогресивно, наследствено заболяване, дължащо се на дегенерация на невроните от предния рог на гръбначния мозък и моторните ядра на черепно-мозъчните нерви [Katirji и съавт. 2002]. Заболяването е фенотипно хетерогенно, затова би могло да се разглежда като група от заболявания – спинални мускулни атрофии. В зависимост от фенотипната си изява и типа на унаследяване се различават няколко варианта на СМА:

- СМА I тип (остра инфантилна форма, болест на Werdnig-Hoffman), АР унаследяване, начало до 6 м. възраст;
- СМА II тип (хронична инфантилна форма, болест на Openheim), АР унаследяване, начало между 6 и 18 м. възраст;
- СМА III тип (хронична ювенилна форма, болест на Kugelberg-Welander), АР унаследяване, начало след 18 м. възраст;
- СМА IV тип (форма при възрастни), АД унаследяване, начало в зряла възраст;
- Булбоспинална СМА (болест на Kennedy), Х-свързано унаследяване, начало между 20-40 г.;
- Дистални СМА, АД, АР и Х-свързано унаследяване, начало в различни възрасти;

Заболяваемостта при автозомно-рецесивните форми на СМА I тип е около 1 на 10 000 живи раждания [Hilton-Jones и съавт. 2014], а за СМА II и III тип е около 1 на 24 000. Най-голям е броят на пациентите със СМА II тип – около $\frac{3}{4}$ от случаите, докато СМА I тип и III тип заедно формират около $\frac{1}{4}$ от случаите [Harding и съавт. 1993]. Носителството се среща с честота

приблизително 1 на 50 [Pearn и съавт. 1980, Ogino и съавт. 2015, Awater и съавт. 2012]. СМА I, II, III тип са най-често срещаните форми на заболяването и се унаследяват по автозомно рецесивен път, като генетичният дефект засяга SMN1 (survival motor neuron) гена, разположен върху хромозома 5q11.2-13.3 [Bradley и съавт. 1996, Brzustowicz и съавт. 1990, Harding и съавт. 1980a, Bulet и съавт. 1996], който е отговорен за 90% от синтеза на SMN протеин. Останалите 10% са под контрола на SMN2 ген. Мутацията води до намаляване на количеството на синтезирания SMN протеин. В здравия индивид има две копия от SMN1 и SMN2 гените, които кодират синтеза на сходни протеини. Тежестта на фенотипа при СМА I – IV зависи от броя на SMN2 копията, които синтезират частично ефективен SMN протеин, за да компенсират липсата на SMN1 протеин. Началото на симптомите е за СМА I преди 6 месечна възраст, СМА II - между 6 и 18 месеца и СМА III - след 18 месеца. СМА IV тип се характеризира с автозомно доминантен тип на унаследяване и начало в зряла възраст. X-свързаната булбоспинална форма на СМА или болест на Кенеди се дължи на мутация в андроген рецепторния ген и засяга предимно мъже в зряла възраст. Съществуват и форми на СМА, при които преобладаващо се засягат дисталните мускулни групи, наречени дистални форми на СМА. При тях съществуват няколко типа, които се унаследяват АД, АР или X-свързано. Смъртността е свързана с началото на заболяването. Най-висока смъртност се наблюдава при ранните форми, като средната продължителност на живот при СМА I тип е 6.5 м., и 95% смъртност до 18 м. възраст [Fenichel и съавт. 1997]. Основната причина за настъпване на смърт при тези болни са респираторните инфекции в резултат на развиваща се прогресираща вентилаторна недостатъчност.

7.4.1.1 СМА I

Това е най-тежката форма на заболяването. При около 30% началото може да бъде още в пренаталния период, когато се установяват липсващи движения на плода вътреутробно, а в 60% от случаите се наблюдава синдромът на т.нар. „вяло бебе“ (floppy baby) [Fenichel и съавт. 1997]. Почесто клиничната проява е видима в първите 6 месеца след раждането. Засегнатите новородени са хипотонични с генерализирана или преобладаваща проксимална слабост [Amato и Russell 2008]. Булбарната дисфункция обуславя слабо, вяло сучене и нарушено преглъщане [Rudnik-Schoneborn и съавт. 1996]. Видими са фасцикулации по езика и по-рядко в мускулите по крайниците, заради изразената подкожна мастна тъкан на новородените. Сухожилно-надкостните рефлексии липсват, плачът е вял, тих. Дихателната слабост се дължи предимно на интеркосталната мускулна слабост. Често се наблюдава *pectus excavatum*, намален предно-заднен диаметър на гръдния кош и развитие на кифосколиоза. СМА I се различава

от СМА II и III по това, че засегнатите деца изостават във физическото си развитие – те никога не развиват способността да седят самостоятелно [Amato и Russell 2008]. Без механична вентилация смъртта настъпва до 2 годишна възраст. Само 8% от засегнатите доживяват до 10 годишна възраст [Amato и Russell 2008].

7.4.1.2 СМА II

При тази форма на болестта началото е между 6 и 18 месечна възраст, като основната характеристика, по която се дефинира, е способността на детето да седи самостоятелно и невъзможност за прохождение. Изоставане в ранното моторно развитие е най-явната характеристика на заболяването. За тази форма е характерен и постурален тремор в ръцете, дължащ се вероятно на фасцикулации в малките мускули на ръцете. Останалите симптоми са както при първи тип: арефлексия, фасцикулации на езика, симетрична мускулна слабост предимно за проксималните мускулни групи. При СМА II тип често се наблюдават кифосколиози и сухожилни контрактури. Продължителността на живот варира в широки граници – между 2 г. и настъпване на смърт в третата декада от живота.

7.4.1.3 СМА III

Тази форма се различава от втората по това, че началото на заболяването е след 18 месечна възраст, пациентите могат да седят самостоятелно и да ходят самостоятелно преди прогресията на болестта, а преживяемостта е до 6-тата декада. Въпреки, че тежестта на заболяването е с широк диапазон, половината от пациентите със СМА III губят способността за ходене до 14 годишна възраст, а по-малка част от пациентите са все още ходещи до 40 г. [Hilton-Jones и съавт. 2014]. Симптомите са както при СМА II, но тук фасцикулациите са видими и по мускулите на крайниците. Булбарна слабост може да настъпи много късно в хода на болестта. Продължителността на живот обикновено не е засегната.

7.4.1.4 СМА IV (Аран- Дюшен, форма при възрастни)

СМА IV се унаследява по автозомно рецесивен, автозомно доминантен път или се дължи на *de novo* възникнала мутация. Само при малка част от болните се открива делеция или конверзия в *SMN1* гена. При тази форма на болестта моторното развитие на детето е нормално. Началото на заболяването е през третата и четвъртата декада. Прогресията на заболяването е много бавна, първоначално от дистална в проксимална

посока в ръцете, след което обхваща туловището и долните крайници [Mumenthaler, 2004]. Продължителността на живота не е засегната.

7.4.1.5 X-свързана булбоспинална мускулна атрофия – болест на Кенеди

Тази форма на СМА засяга млади мъже, като се проявява с проксимална и булбарна мускулна слабост (затруднено дъвчане, преглъщане и говорене). Началото е между 20 и 40 г. възраст. Първоначалните симптоми са неспецифични – лесна уморяемост, тремор, мускулни крампи, гинекомастия, периорални фасцикулации [Kennedy и съавт. 1968]. Прогресията е бавна. Средната възраст, на която мъжете имат необходимост от инвалидна количка, е 61 години или след около 15 г. от появата на мускулната слабост. Заболяването се дължи на мутация в андроген рецепторния ген и по-точно на амплификация на тринуклеотиден CAG повтор в екзон 1 на съответния ген, разположен върху X хромозомата. Това е причината младите мъже, носители на тази мутация, да страдат от гинекомастия, импотентност, тестикуларна атрофия и инфертилитет. Съществува и повишена заболяемост от захарен диабет II тип. Симптоматични жени, които са хетерозиготни носители на мутацията, рядко могат да бъдат идентифицирани. Обикновено фенотипът им е подобен до този на млади мъже с крампи, тремор, повишени стойности на КК в серума и периорални фасцикулации [Schmidt и съавт. 2002]

7.4.1.6 Дистални форми на СМА (дСМА)

При дисталните форми на СМА унаследяването може да бъде различно: около една трета от случаите се унаследяват автозомно доминантно, останалите две трети са автозомно рецесивни, спорадични и по-рядко X-свързани.

Клиничната картина на тези форми се характеризира със симетрична мускулна слабост в дисталните мускулни групи без сетивни смущения, преобладаващо се засягат дорзифлексорите на стъпалото и екстензорите на палците, често се наблюдават деформитети на стъпалата. Фенотипът при тези форми наподобява клиничната картина на болестта на Charcot-Marie-Tooth (СМТ), която трябва да се обсъжда в диференциално диагностичен план при поставяне на диагнозата.

- дСМА I тип се характеризира с начало в юношеска възраст и клинична картина, наподобяваща СМТ, унаследяването е АД. Не е известна мутацията, която причинява дСМА тип 1.

- дСМА II тип се отличава с бърза прогресия, начало между 15 и 25 г., фенотип,наподобяващ СМТ. Унаследяването е АД, като мутацията засяга локус 12q24.3, кодиращ heat shock protein 22 или 7q11-q21, кодиращ heat shock protein 27.
- дСМА III тип засяга хора в зряла възраст, прогресията е бавна, фенотипът наподобява СМТ. Унаследяването е АР.
- дСМА IV тип засяга хора в юношеска възраст, клиничната картина е тежка, поради засягане на диафрагмата и развитие на дихателна недостатъчност. Унаследяването е АР.
- При дСМА V тип слабостта и мускулните атрофии започват от ръцете, развива се горна парализация. Унаследяването е АД. Мутацията засяга гена за глицил – тРНК – синтетазата, който се намира върху късото рамо на 7 хромозома и BSCL2 гена на 11q12-q21.
- При дСМА VI тип началото е в ранна детска възраст със засягане на диафрагмата и АР тип унаследяване. Мутацията засяга гена, кодиращ имуноглобулин-свързващ протеин 2 върху 11q-13-q21.
- дСМА VII тип е генотипно и фенотипно хетерогенна форма. Описани са АР, АД и X-свързано унаследяване. Началото при различните мутации може да бъде в детска или в зряла възраст, като мутация в 12q23 води до конгенитална форма на дСМА с развитие на артрогрипоза. При различните мутации се наблюдават лицева слабост, пареза на гласните връзки, увреда на пирамидния път.

7.4.2 Обобщени данни за глобалния СМА регистър на TREAT-NMD

7.4.2.1 Брой пациенти

В пациентските регистрите на TREAT-NMD за СМА са включени 5068 пациенти от 25 държави и 35 национални регистъра към юни 2014 г., като най-малкият национален регистър е този на Македония – 3 пациенти, а най-големия – на САЩ с 2834 пациенти.

По-голямата част от регистрираните са деца на възраст между 0 и 19 г.: 284 души са от 0-1 г., 421 души са от 1-2 г., 424 души са от 3-5г., 523 души са от 6 до 9г., 654 души са от 10-19 г. Броят на пациентите след 20 г. възраст рязко спада: 443 души от 20 до 29г., 400 души са от 30 до 39 г., 397 души са от 40 до 49 г., 167 души са от 50 до 59 г., 105 души са от 60 до 69 г.

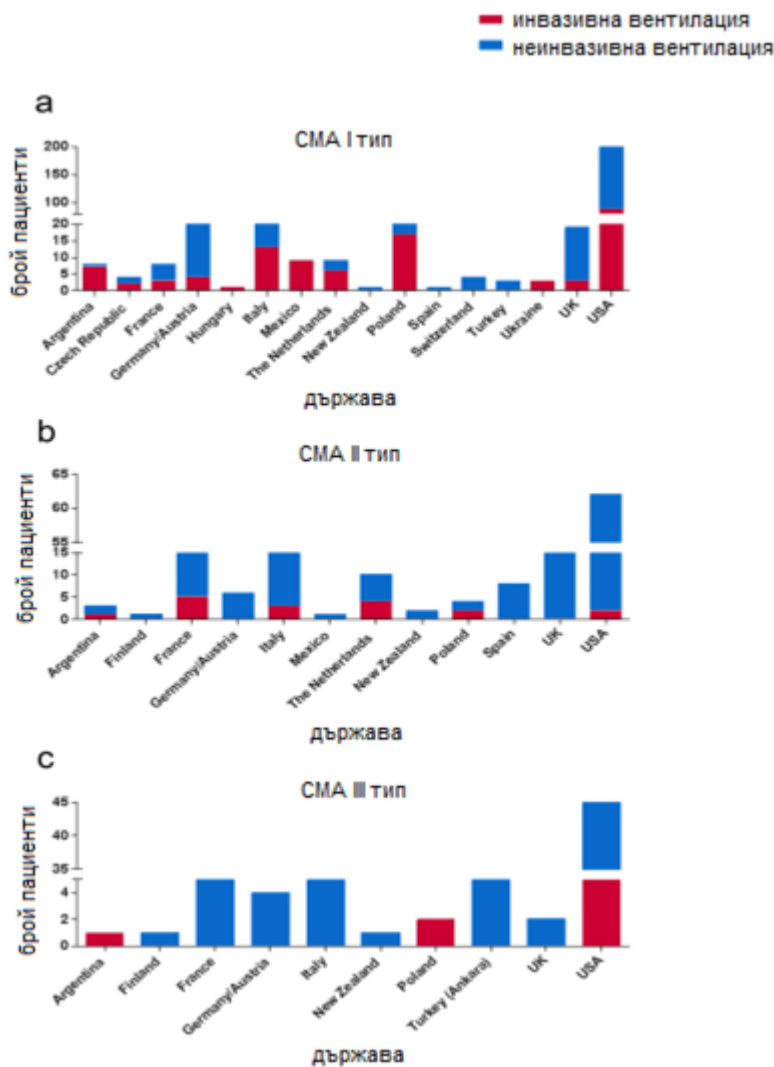
и 32-ма души са над 70 г. Най-голяма е групата от пациенти на възраст между 10 и 19 г. – 626 души. В повечето държави най-голям е броят на пациентите със СМА II тип : Аржентина, Чехия, Германия/Австрия, Италия, Мексико, Испания, Швейцария, Турция и Украйна. В по-малък брой държави по-голям брой пациенти са със СМА III тип – България, Франция, Унгария, Полша, САЩ, Великобритания и Румъния.

7.4.2.2 Използване на изкуствена вентилация

Изкуствена вентилация използват 615 пациенти от 5068 болни или 12%, 29% или 178 души използват инвазивна вентилация и 71% или 437 души използват неинвазивна вентилация [Bladen и съавт. 2014].

В някои от страните, участващи в глобалния TREAT-NMD регистър на пациенти със СМА, няма включени болни със СМА тип 1, които да използват инвазивна вентилация: България, Македония, Сърбия и Румъния.

Броят на пациентите, използващи неинвазивната вентилация при СМА тип 1 показва по-малка вариабилност в различните държави в сравнение с броя пациенти на инвазивна вентилация. Възрастта на пациентите на неинвазивна вентилация със СМА тип 1 е между 10 и 19 г. От пациентите на инвазивна вентилация: 85% (153 пациенти) са със СМА тип 1, 7% (12 души) са със СМА тип 2, 7% (13 души) са неходещи пациенти със СМА тип 3. От пациентите на неинвазивна вентилация: 57% (250 души) са със СМА тип 1, 29% (127) са със СМА тип 2 и 14% (60 души) са неходещи пациенти със СМА тип 3.



Фигура 6. Разпределение на броя пациенти със СМА на изкуствена вентилация по държави (Argentina - Аржентина, Czech Republic – Чехия, Finland - Финландия, France - Франция, Germany/Austria – Германия/Австрия, Hungary - Унгария, Italy - Италия, Mexico - Мексико, The Netherlands – Нидерландия, New Zeland – Нова Зеландия, Poland - Полша, Spain – Испания, Turkey - Турция, Ukraine – Украйна, UK - Великобритания, USA – САЩ). [Източник Bladen и съавт. 2014].

7.4.2.3 Инвазивна вентилация

В някои от страните, участващи в глобалния TREAT-NMD регистър на пациенти със СМА няма включени болни със СМА тип 1, които да използват инвазивна вентилация: България, Македония, Сърбия и Румъния. В други страни като Германия има 3/46 пациенти със СМА тип, 1 които получават инвазивна вентилация, в Италия – 13/44 със СМА тип 1 получават инвазивна вентилация. Във Великобритания 3/38 със СМА тип 1 са на инвазивна вентилация, 3/10 със СМА тип 1 във Франция, 88/526 със СМА тип 1 в САЩ и 9/9 пациенто със СМА тип 1 в Мексико. Причината за тези различия остава неясна – различия в здравната система, наличие на здравни центрове, социални и културни различия. За СМА тип 1 най-големият брой пациенти на инвазивна вентилация е между 3 и 9 г., което представлява 7% или 61/917 от всички пациенти в тази възраст. Пациентите със СМА тип 2 на инвазивна вентилация са 21 от общо 66 регистрирани със СМА тип 2 в Полша, 1/31 в Аржентина, 3/117 в Италия, 4/80 в Холандия, 2/70 във Франция и 2/762 в Испания и САЩ. Броят на неходещите пациенти със СМА тип 3, използващи неинвазивна вентилация, е малък: в Германия 4

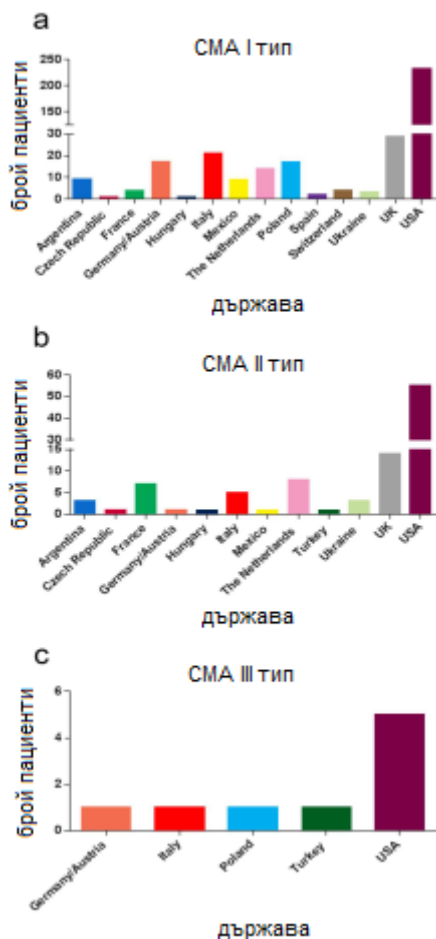
пациенти от 67 неходещи пациенти със СМА тип 3, във Франция 6/41, във Великобритания 2/37. Най-голям е броят на неходещите пациенти със СМА на неинвазивна вентилация във възрастовата група от 50 до 59 г.

7.4.2.4 Неинвазивна вентилация

Броят на пациентите, използващи неинвазивната вентилация при СМА тип 1 показва по-малка вариабилност в различните държави в сравнение с броя пациенти на инвазивна вентилация. Пациенти, използващи неинвазивна вентилация със СМА тип 1: Германия/Австрия 18/46, Италия 18/44, Франция – 5/10, Великобритания 16/83, САЩ 167/526. Единствено от Украйна съобщават за невъзможност за прилагане на неинвазивна вентилация поради липса на апаратура. Възрастта на пациентите на неинвазивна вентилация със СМА тип 1 е между 10 и 19 г. Разлика се открива сред пациентите в САЩ, където има 66 деца на неинвазивна вентилация на възраст между 0 и 11 месеца, 50 деца на възраст между 1 и 2 г. Най-голям брой пациенти със СМА тип 2 на неинвазивна вентилация има в диапазона 6-19 години, те представляват 9% или 95/1101 от всички пациенти със СМА във възрастта 6-19 г. Броят на неходещите пациенти със СМА тип 3, които са на инвазивна вентилация е много малък: 1/27 в Аржентина, 2/47 в Полша, 8/297 в САЩ.

7.4.2.5 Хранене чрез назогастрална сонда (НГС)

Общо 9% от регистрираните пациенти със СМА или 439 души от 5068 съобщават, че се хранят чрез НГС. От всички пациенти с НГС – общо 439, най-голям процент се пада на болните със СМА тип 1 – 83% или 366/439, и по-малък за СМА тип 2 и неходещи СМА тип 3 – съответно 13% или 57/439 и 4% или 18/439. Най-голям брой от пациентите със СМА тип 1 – 33% или 117/359, които се хранят с НГС, са на възраст между 3 и 9 години. Те представляват общо 13% от всички пациенти със СМА в този възрастов диапазон. Много по-рядко се използва НГС от пациенти със СМА тип 2 и неходещи СМА тип 3: В САЩ това са съответно 14/100 и 50/297. Няколко държави, участващи в глобалния регистър, съобщават, че техните пациенти не използват или използват много рядко НГС – това са България, Чехия, Унгария, Турция, Румъния и Сърбия. Прави впечатление, че това са предимно държави от Източна и Централна Европа.



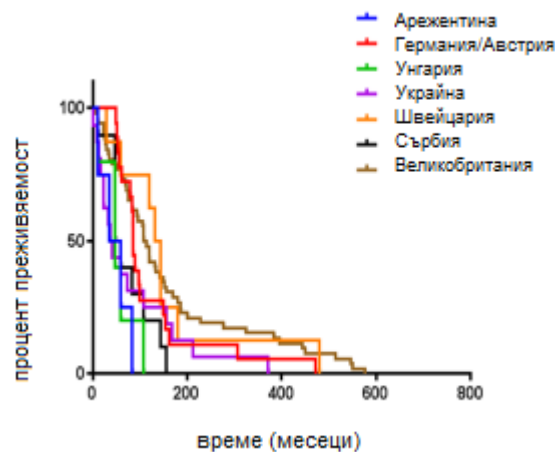
Фигура 7. Използването на НГС, разпределено по държави за СМА тип 1 (а), СМА тип 2 (б), СМА тип 3 (в) (Argentina - Аржентина, Czech Republic – Чехия, Finland - Финландия, France - Франция, Germany/Austria – Германия/Австрия, Hungary - Унгария, Italy - Италия, Mexico - Мексико, The Netherlands – Нидерландия, New Zeland – Нова Зеландия, Poland - Полша, Spain – Испания, Turkey - Турция, Ukraine – Украйна, UK - Великобритания, USA – САЩ) [Източник Bladen и съавт. 2014].

7.4.2.6 Стабилизация на гръбначен стълб

Общо 9% или 455/5068 души са провели операция по повод сколиоза, възникнала в хода на заболяването. Най-голям процент от тези 455 души са със СМА тип 2 – 55% или 254 души, по-малък процент се пада на неходещите пациенти със СМА тип 3 – 38% или 174 души и най-малък процент представляват болните със СМА тип 1 – 6% или 27 човека. Най-големият брой оперирани пациенти са със СМА тип 2 и 3 и са на възраст между 10 и 19 години. Пациентите със СМА тип 1, които се оперират по повод сколиоза, са малко на брой, като средната възраст при тях също е между 10 и 19 години. В България, Унгария, Мексико и Украйна няма нито един регистриран пациент, който да е провел операция по повод сколиоза. Вероятни причини за това са икономически, липсата на специалисти, както и сложността на провеждането на операции при тези пациенти поради рискове при използване на някои анестетици при тези пациенти.

7.4.2.7 Загуба на самостоятелна походка

Установява се статистически значима разлика ($p=0.0141$) в средната възраст на загуба на самостоятелната походка между отделни държави от Източна и Западна Европа. Например Унгария, Украйна и Сърбия показват по-ранна загуба на възможността за ходене в сравнение с Германия/Австрия, Швейцария и Великобритания [Bladen и съавт. 2014]. Средната възраст за загуба на походката в Украйна е 9 години, а за Великобритания е 19 години [Bladen и съавт. 2014].



Фигура 8. Загуба на походка при първоначално ходещи пациенти със СМА тип 3: анализиран е интервалът от време между поставянето на диагнозата (генетично) и евентуалната загуба на походката [Източник Bladen и съавт. 2014].

7.4.2.8 Функции и ползи от регистъра

Най-често регистрите се използват за набиране на подходящи пациенти за клинични проучвания – 95%, част от тях се използват за изучаване на естествения ход на заболяването – 80%, за изготвяне на генотип-фенотип анализи – 60%, събиране на данни за мутациите, предизвикващи СМА – 60%, както и за планиране на здравните грижи и социалните услуги.

Пациентите, участващи в регистъра, получават информация за актуалните стандарти за грижи при СМА и за новостите в проучванията и имат връзка с организациите, провеждащи проучвания. Ползите от регистъра за учените и организациите, които провеждат проучвания, са: предоставяне на стандартизирана генетична и клинична база данни, улесняване планирането на проучвания чрез локализиране на подходящите пациенти за дадено проучване.

7.4.2.9 Събиране и обновяване на информацията

Данните в регистрите се събират от най-различни източници, като основни такива са пациентите и клиницистите – съответно 34% и 32% от данните, а пациентските организации и генетичните лаборатории – съответно 9% и 22%. Освен източниците, методите на събиране на информацията също са разнообразни: 46% от първичните регистри в TREAT-NMD са на хартиен носител, като данните след това се обработват и представят в електронен вариант, докато при 23% от регистрите данните директно са въвеждани онлайн от източниците на информация. Въведената информация търпи промени и обновяване веднъж годишно при необходимост при по-голямата част от регистрите – 71%. Данните се събират чрез въпросници, в които има задължителни и препоръчителни критерии за включване в регистъра. Сред задължителна информация са: лични данни, демографски данни, клинична и генетична диагноза, най-добра двигателна дейност в момента, най-добра двигателна дейност постигана някога, използване на инвалидна количка, използване на назо-гастрална сонда за хранене, операция по повод сколиоза. Сред препоръчителните данни са: наличие на фамилност, използване на изкуствена вентилация, параметри на дихателната дейност – ФВК, молекулярни данни, класификация според субтипа на СМА и участие в друг регистър [www.treat-nmd.org/registry].

7.4.2.10 Използваемост на регистрите

Регистрите от глобалния TREAT-NMD за СМА са били използвани на национално ниво за общо 15 проучвания. 40% са били използвани за предпроектни проучвания (предпроектни проучвания са проучвания, които имат за цел да определят дали едно бъдещо проучване е оправдано – има ли достатъчен контингент, отговаря ли на определени изисквания), а 60% от регистрите – за набиране на пациенти за започване на проучване. Глобалният регистър е използван за предпроектно проучване през 2010 г., търсещо неходещи пациенти със СМА тип 3 между 3 и 25 години. Благодарение на CTSR са намерени 38 центъра в 19 европейски държави и 641 пациенти, отговарящи на критериите според профила им в регистъра. През 2011 г. е започнато проучване за набиране на пациенти – регистрираните пациенти, отговарящи на включващите критерии са били 150 и са били открити за по-малко от 9 месеца благодарение на глобалния TREAT-NMD регистър.

7.4.3 Други СМА регистри - Международен СМА пациентски регистър

Този пациентски регистър е подкрепен от организацията Families of SMA [<http://www.curesma.org>] и се администрира и разработва от Indiana University School of Medicine в Департамента по медицинска и молекулярна генетика. Към юли 2012 г. в регистъра се включени 3034 пациента, като най-голямата част от тях са от САЩ – 1986. В регистъра са включени пациенти от над 80 държави от целия свят. През 2008 г. регистърът се включи към глобалния регистър на мрежата TREAT-NMD, поради важността от интернационална колаборация в борбата със СМА.

7.5 Вродени миастенни синдроми (ВМС)

7.5.1 Кратка характеристика на заболяването

ВМС са група заболявания, характеризирани се с патологична уморяемост на скелетните мускули, с начало на заболяването в неонаталния период или ранно детство, обикновено до 2 г. възраст. В по-редки случаи е възможна първоначална изява в по-късно детство до втора или трета декада. [Guergueltcheva и съавт. 2012, Burke и съавт. 2003, Croxen и съавт. 2002, Milone и съавт. 1999]. Патологичната мускулна уморяемост може да обхваща мускулите на крайниците, очедвигателните мускули, лицевите мускули, дъвкателните мускули и фарингеалните мускули, но сърдечният мускул, както и гладката мускулатура не са засегнати. Мускулната слабост се засилва при двигателна дейност. Заболяването се характеризира с генотипна и фенотипна хетерогенност, като фенотипът може да бъде силно вариабилен дори и при една и съща генна мутация. Симптомите могат да бъдат само от лека слабост или само засягане на очедвигателните мускули до изявена слабост с прояви на дихателна недостатъчност.

Конгениталните миастенни синдроми са клинично и генетично хетерогенна група от неавтоимунни заболявания, засягащи невромускулното предаване с честота по-малко от 1/500 000 [Guergueltcheva и съавт. 2007, Middleton и съавт. 1996, Middleton и съавт. 1998]. Сред някои популации обаче заболяването се среща по-често. До момента такива популации са установени сред югоизточните европейски роми, където е установен много висок процент на носителство (>4%) на мутацията с.1327delG в CHRNE гена, кодиращ ϵ AChR субединица [Morag и съавт. 2004]. Мутацията е открита сред роми в България, Турция, Гърция, Унгария, Сърбия, Косово и Македония, и западно-европейски държави (Германия, Франция, Испания), както и сред фамилии от Пакистан, Индия и

Египет. Проведеният хаплотипен анализ показва, че мутацията има общ прародител и е възникнала преди около 900-1000 години (32-40 поколения) по време на формирането на прото-циганската популация [Guergueltcheva и съавт. 2007, Morag и съавт. 2004]. Друга популация с по-висока болестност от ВМС е арабската и по-специално в Алжир и Тунис, където се открива друга мутация с ефект на прародителя - с.1353dupG отново в CHRNE гена [Beeson и съавт. 2005].

Вродените миастенни синдроми са класифицирани според разположението на дефекта: пресинаптични, постсинаптични и синаптични. Установени са мутации в различни гени, кодиращи пре-, пост- или синаптични протеини, които могат да причинят ВМС [Beeson и съавт. 2005, Hantai и съавт. 2004]. Те включват гени, кодиращи субединиците на ацетилхолиновите рецептори (CHRNE: ϵ AChR субединицата; CHRNA1: α AChR субединицата; CHRNB1: β AChR субединицата; CHRND: δ AChR субединицата); гена, кодиращ колагенна субединица - опашката на ацетилхолинестеразата (COLQ); гена за холин ацетилтрансфераза (CHAT), както и рапсиновия ген (RAPSN) [Литвиненко И. 2011]. В таблица 3 са представени откритите до момента гени, отговорни за заболяването. Описани са пациенти с клинична картина на ВМС, при които не се открива дефект в никой от известните гени, което показва, че могат да се разкрият нови локуси или кандидат гени [Engel и съавт. 2005]. Унаследяването е най-често автозомно рецесивно, но съществуват и мутации в няколко гена, които се унаследяват автозомно доминантно. Такива са например мутациите в CHRNA1, SNAP25, SYT2 [Croxen и съавт. 1997, Rodríguez и съавт. 2014, Selcen и съавт. 2014, Herrmann и съавт. 2014, Whittaker и съавт. 2015].

Таблица 3. Някои от най-честите отговорни гени за развитието на ВМС (източник – Литвиненко И. Миастения в детска възраст. MedInfo. 2011; 8.)

Ген	Хромозома	Генен продукт	Дефект
Пресинаптични			
CHAT	10q11	Холинацетилтрансфераза	Холинацетилтрансферазен дефицит
Синаптични			
COLQ	3p25	ColQ (колагеноподобен край на асиметричната ацетилхолинестеразата)	Ацетилхолинестеразен дефицит
Постсинаптични			
CHRNA1	2q24-q32		
CHRNA1	17p11-p12	AChR субединици	Първичен AChR кинетичен дефект или дефицит
CHRND	2q33-q34		
CHRNE	17p13		
RAPSIN	11p11	Rapsin	
SCN4A	17q23-q25	Волтаж-зависими Na каналчета	Увреда на AChR
MUSK	9q31.3-q32	MuSK	
DOK7	4p16	Dok-7	

ВМС са класифицирани в три групи в зависимост от клиничните и генетичните им особености: тип Ia фамилна инфантилна миастения, тип Ib пояс-крайник миастения, тип Ic ацетилхолинестеразен дефицит, тип Id ацетилхолинрецепторен дефицит, тип II автозомно доминантни класически

бавно-канални синдроми и тип III включва спорадични случаи без фамилност (невключващи миастения гравис) [Middleton LT, 1996].

При начало на заболяването в кърмаческа възраст се наблюдават следните симптоми: вял, тих плач, трудности при сучене и преглъщане, апноични паузи, стридор, птоза, генерализирана мускулна слабост [Търнев и съавт. 2005, Kinali и съавт. 2008]. При по-тежките случаи се среща и мултипленна вродена артрогрипоза, дължаща се на намалените движения на плода вътреутробно. При начало в ранна детска възраст началото на заболяването се характеризира с флукутираща птоза, офталмопареза, носов говор, изоставане в двигателното развитие, затруднение при тичане, скачане, изкачване на стълби, чести респираторни инфекции на долни дихателни пътища поради слабост на интеркосталните мускули. Често слабостта и дихателната недостатъчност се засилва в следобедните часове или в хода на инфекциозно заболяване, фебрилни състояния и физическо натоварване, особено при пациенти с апноични паузи и дефект в RAPSN гена [Ohno и съавт. 2001, Ohno и съавт. 2002, Vyring и съавт. 2002]. В юношеска възраст се наблюдава стабилизиране на състоянието и подобрение в мускулната сила. При част от пациентите се описват дизморфични белези – издължено лице, микрогнатия, високо небце [Burke и съавт. 2004]. Заболяването не е свързано с нарушаване на интелекта на индивида. Тежко нарушение на интелекта обаче се установява при пациентите с мутация в SNAP25 гена [Shen и съавт. 2014].

7.5.2 Международни регистри за ВМС

До момента няма работещ пациентски регистър за ВМС. Предстои разработването на глобален регистър от TREAT-NMD мрежата, който да обхваща национални пациентски регистри от различни държави. Проектът за този регистър е започнат през септември 2012 г.

7.6 Болест на Charcot-Marie-Tooth (CMT)

7.6.1 Кратка характеристика на заболяването

Наследствените периферни невропатии са хетерогенна група от заболявания, причинени от мутации в различни гени [Jani-Acsadi и съавт. 2015, Dusk и съавт. 1993]. Мутации в над 80 гена са идентифицирани като причина за заболяването и вероятно много повече отговорни гени са неизвестни до този момент [Fridman и съавт. 2015, Tazir и съавт. 2014]. Те се подразделят на наследствени моторни и сетивни (НМСН) или още познати като болест на Charcot-Marie-Tooth, наследствени моторни (НМН) и наследствени сетивни и автономни (НСАН) невропатии.

Класифицират се в зависимост от начина на унаследяване и скоростите на провеждане по n.medianus: автозомно-доминантни (АД) демиелинизиращи невропатии - СМТ1, автозомно-доминантни аксонални - СМТ2, Х-свързани - СМТХ и автозомно-рецесивни (АР) - СМТ4. Тази класификация допълнително се усложнява поради добавянето на различни букви и цифри, отговарящи на мутирания ген, например СМТ2А отговаря на АД невропатия с мутация в MFN2 гена. За улеснение Mathis S. и съавтори предлагат нова класификация, базирана на типа унаследяване, описание на фенотипа и името на засегнатия ген 7 [Mathis и съавт. 2015]. В класификацията невропатиите се разделят на:

- Демиелинизиращи: АД – AD-CMTde и АР – AR-CMTde;
- Аксонални: АД - AD-CMTax и АР - AR-CMTax;
- Интермедиерни: АД – AD-CMTin и АР – AR-CMTin;
- При Х свързано унаследяване: XL-CMT;

Предлага се използването на вписването на името на гена в класификацията вместо традиционно използваните до сега букви. Например демиелинизираща невропатия с АД унаследяване с мутация в MPZ гена – AD-CMTde-MPZ (СМТ1В по до момента използваната класификация). В съкращението би могло да се добавят “del” за делеция или „dup” за дупликация, там където е необходимо да се уточни видът на мутацията, например AD-CMTdePMP22del. В случая се допуска използването на старата абревиатура HNPP – Наследствена невропатия с парализа при притискане /hereditary neuropathy with liability to pressure/. Новата класификация борави с по-дълги абревиатури, но те ясно показват основните характеристики на полиневропатията и са лесно разбираеми [Mathis и съавт. 2015].

Въпреки генетичната хетерогенност, всички форми на СМТ имат някои общи клинични черти във фенотипа: перонеална мускулна атрофия, скелетни деформации (включващи pes cavus), и обикновено отслабени или липсващи сухожилно-надкостни рефлексии [Mathis и съавт. 2015, Търнев, Гергелчева, 2005]. Заболяването се характеризира с бавно прогресиращ ход на протичане, мускулна слабост и загуба на сетивност, развитие на мускулни хипотрофии и атрофии, които започват в дисталните отдели на долни крайници и в последствие обхващат и горните крайници. Често срещани са деформитетите в ходилата, които налагат ортопедични корекции, но освен тях в ортопедичен аспект се наблюдават и сколиоза в 26-37% от болните [Hilton-Jones и съавт. 2014] и дисплазия на тазобедрените стави в 8.1%, която е видима само на радиографско изследване [Walker и съавт. 1994].

СМТ1 се дължи на нарушена миелинизация на периферните нерви, най-често дължаща се на мутация в периферен миелин протеин-22 (*PMP22*) гена – СМТ1А [Bird и съавт. 1983, Carter и съавт. 1995]. Най-често срещани са дупликациите в *PMP22* гена, като обикновено клиничната картина е с класически СМТ фенотип, но са възможни и вариации в протичането – от асимптомно носителство до тежко засягане, което вероятно се дължи на допълнителни генетични фактори, свързани с експресията на гена [Търнев, Гергелчева, 2005]. В резултат на синтез на абнормен протеин настъпва демиелинизация на периферните нерви, което води до намаляване скоростите на провеждане по тях. Сетивността за болка и температура обикновено не е нарушена, тъй като тя се провежда по немиелинизирани тип С влакна. В отговор на демиелинизация настъпват хипертрофични промени с класически луковици, състоящи се от концентрично пролиферирали Шванови клетки около централни миелинизирани аксони [Търнев, Гергелчева, 2005]. СМТ1А се дължи по-рядко на точкови мутации в *PMP22* гена, а делециите в същия водят до наследствена невропатия с парализа при притискане (ННПП). При биопсия на периферен нерв при болен с ННПП се наблюдават характерни томакулозни задебеления на миелиновата обвивка в около 25% от участъците между възлите на Ранвие [Bahse и съавт. 1972]. Мутации в миелин протеин нула (*myelin protein zero, MPZ*) гена също водят до синтез на абнормен протеин и развитие на СМТ1В, като представляват 5% от пациентите със СМТ. Унаследяването на тези генетични дефекти е автозомно доминантно. СМТ1 се характеризира с широк диапазон на възраст на начало – между 7 и 60 г., но обикновено началото е в първите три декади от живота. Мускулните хипотрофии засягат най-вече предния отдел на подбедрицата, което води до слабост на ходилото, чести падания и невъзможност за ходене на пети. Въпреки, че пациентите обикновено не се оплакват от сетивни нарушения, при повечето от тях се установява дистална хипестезия за поне една модалност в долни крайници [Търнев, Гергелчева, 2005]. Засягането на горни крайници е рядко и късно след дебюта на заболяването – след 5 до 40 г. от началото. Наблюдава се генерализирана хипорефлексия за сухожилно-надкостните рефлексии.

СМТ2 се дължи на първична аксонална увреда и в повечето случаи се унаследява автозомно доминантно. Най-често срещания генен дефект, водещ до СМТ2 са точкови мутации в митофузин-2 (*MFN2*) гена, отговарящи за една трета от случаите със СМТ2 [Bienfait и съавт. 2007, Lawson и съавт. 2005, Verhoeven и съавт. 2006]. СМТ2 понякога трудно може да се разграничи клинично от СМТ1. Обикновено СМТ2 е с по-късно начало, но са описани и случаи с начало в първата декада [Bienfait и съавт. 2006, Gabreels-Festen и съавт. 1991]. Мускулните хипотрофии са по-изразени отколкото при СМТ1 и засягат, както предния, така и задния отдел на подбедриците [Amato и Russell, 2008]. Ръцете обикновено не са засегнати

тежко. Деформитети по ходилата се наблюдават по-рядко в сравнение със СМТ1.

СМТ3, още позната като болест или синдром на Dejerine-Sottas, се характеризира с начало в ранна детска възраст и много тежко протичане, дължащо се на тежка демиелинизация на периферните нерви [De Jonghe и съавт. 1997, Dejerine и Sottas, 1893]. Децата изостават в двигателното си развитие. На хистологичен препарат се наблюдава значима сегментна демиелинизация с изтъняване на миленовата обвивка. По-рано се смяташе, че СМТ3 е автозомно рецесивно заболяване поради липсата на данни за фамиленост [Harding и съавт. 1980], но в последствие се установи, че повечето случаи се дължат на спонтанни хетерозиготни мутации в гените *PMP22*, *MPZ* или *ERG2* [Hilz и съавт. 1999, Roa и съавт. 1993, Timmerman и съавт. 1999]. СМТ3 обикновено се проявява с генерализирана слабост при раждането или в ранно детство. Засегнатите новородени могат да бъдат хипотонични и често имат дистални контрактури (мултиплена артрогрипоза). В тежките случаи се развива респираторен дистрес синдром и трудности при преглъщане, водещи до смърт в първите няколко месеца от живота [Dyck и съавт. 1971]. В по-редки случаи е възможно новороденото да няма симптоми, а на по-късен етап да се наблюдава изоставане в двигателното развитие. Някои деца успяват да проходим самостоятелно след няколко години [Guzzetta и съавт. 1982]. Обикновено дисталните мускули са по-тежко засегнати от проксималните. Слабостта може да прогресира и ходещите болни да загубят самостоятелната си походка.

СМТХ също са демиелиниращи наследствени невропатии, които се унаследяват Х-свързано [Ben Othmane и съавт. 1993, Bolino и съавт. 2000], което означава, че генетичният дефект се предава от майката в поколението, като мъжете боледуват много по-тежко от жените, които могат да бъдат и само асимптомни носители на дефекта или да имат много по-лека симптоматика [Hattori и съавт. 2003, Gutierrez и съавт. 2000, Hahn и съавт. 1990, Lewis RA., 2000, Nicholson и съавт. 1993, Shy и съавт. 2007]. В световен мащаб СМТХ представя около 12% от случаите със СМТ. Клиничната картина отговаря на класическия фенотип на СМТ. В някои случаи се описва засягане на ЦНС с лезии в бялото мозъчно вещество [Hanemann и съавт. 2003, Schelhaas и съавт. 2007, Paulson и съавт. 2002]. СМТ1Х се дължи на точкова мутация в gap junction protein beta 2 (*GJB2*), кодиращ белтък конексин-32 (Cx32) и разположен върху хормозома Хq13 [Lewis и съавт. 2000, Bergoffen и съавт. 1993, Fairweather и съавт. 1994, Ionasescu и съавт. 1994]. СМТ2Х е рядка Х-свързана рецесивна демиелинираща невропатия, която се съпровожда с глухота и уместно изоставане, чиито генен дефект към момента е неизвестен [Sahenk и Chen, 1998].

Доминантен междинен тип СМТ (ДМ-СМТ/DI-СМТ) се отнася към формите на СМТ, при които се установяват леко намалени скорости на провеждане по *n.medianus* (>38м/сек) и при които хистопатологично се установяват белези, както на демиелинизация, така и на аксонална дегенерация. Картирани са няколко локуса, при които генни дефекти са отговорни за заболяването: ДМ-СМТА (10q24.1–q25.1), ДМ-СМТВ (19p12–p13.2) и ДМ-СМТС (1p34–p35). ДМ-СМТВ се дължи на генен дефект в динамин-2 гена, който също така е отговорен и за развитието на центронуклеарна миопатия при възрастни [Fontaine и съавт. 2006, Zuchner и съавт. 2005]. ДМ-СМТС се дължи на дефект в *YARS* гена, кодиращ ензима тирозил-тРНК синтетаза [Jordanova и съавт. 2003, Jordanova и съавт. 2006]. ДМ-СМТС е описана при над 50 пациента от две големи несвързани помежду си фамилии от България и САЩ [Thomas и съавт. 2016]. ДМ-СМТС се характеризира с бавно прогресиращ ход с развитие на мускулна слабост първо в долни крайници, а при някои пациенти и в горни. Вибрационният усет и усетът за болка са намалени по дистален тип. Описани са и асимптомни носители на мутацията.

СМТ4 се характеризира с тежко протичане, начало в детска възраст и автозомно рецесивно унаследяване. Хистопатологично и електрофизиологично могат да се установят белези на демиелинизация или аксонална увреда при различните мутации [Nicholson и Ouvrier, 2002]. СМТ4А се дължи на дефект в гена *GDAP1* и се характеризира с тежко протичане с инвалидизация в първата декада от живота, с леки сетивни нарушения и скелетни деформитети [Nelis и съавт. 2002, Voerkoel и съавт. 2003, Ammar и съавт. 2003]. Възможно е развитие на пареза на гласните връзки и диафрагмата [Stojkovic и съавт. 2004, Cuesta и съавт. 2002]. СМТ4В се дължи на мутация в *MTMR2* гена, СМТ4С се свързва с генен дефект в *SH3TC2* гена. СМТ4С е описана за първи път при семейства от Алжир, но в последствие е открита и при пациенти от Мароко и Европа [Senderek и съавт. 2003, Parman и съавт. 2004, Gabreëls-Festen и съавт. 1999]. СМТ4С често се съпровожда с деформитети на ходилата – *pes cavus* и тежка прогресираща сколиоза, но фенотипът е вариабилен и е възможно и много леко протичане с леко изразени костно-ставни деформитети [Houlden и съавт. 2009]. СМТ4D е описан за първи път от при ромски фамилии в България и се дължи на дефект в *NDRG1* гена [Търнев, 2000]. СМТ4D (НМСН тип Лом) е демиелинизираща полиневропатия с развитие на дистална мускулна слабост първоначално в долни крайници (първа декада), а в последствие и в горни крайници (втора декада) и се асоциира с невросензорно намаление на слуха и деформитети на ходилата [Търнев, 2000, Ricard и съавт. 2013]. Заболяването е описано при български роми от гр. Лом и се дължи на патогенен вариант (p.Arg148Ter) в *NDRG1* гена [Kalaydjieva и съавт. 1998, Kalaydjieva и съавт. 2001]. В последствие НМСН тип Лом е доказана и сред пациенти в други европейски държави: Румъния,

Унгария, Германия, Чехия, Сърбия, Словения, Испания, Франция, Италия и Беглия [Tournev, 2016, Chandler и съавт. 2000]. СМТ4G (НМСН тип Русе) също е описана за първи път сред български роми [Търнев, 2000, Thomas и съавт. 2001], като тази полиневропатия се дължи на мутация в хексокиназа-1 (*HK1*) гена [Hantke и съавт. 2009]. НМСН тип Русе протича също с развитие на тежка сензомоторна полиневропатия в детска възраст с тежко засегната сетивност и умерено намалени скорости на провеждане по моторните влакна на периферните нерви, като заболяването е с по-бавна прогресия в сравнение с НМСН тип Лом. СМТ4Е се дължи на мутация в *EGR2* гена, като се извява с конгенитална хипомиелинизираща полиневропатия, ранно начало, ниски скорости на провеждане по периферните нерви и Dejerine-Sottas-подобен синдром [Boerkoel и съавт. 2001a, Chung и съавт. 2005]. СМТ4F се свързва с мутация в *PRX* гена, като тежка демиелизираща полиневропатия с ниски скорости на провеждане е описана при три фамилии [Delague и съавт. 2001b, Guilbot и съавт. 2001, Kijima и съавт. 2004]. В последствие са описани други пациенти с различен фенотип – изоставане в двигателното развитие и тежка слабост [Kabzińska и съавт. 2006a, Otagiri и съавт. 2006], по-леко изразена полиневропатия, но с тежки деформитети в гръбначния стълб [Nouioua и съавт. 2011], както и лек полиневропатен синдром, но със съпровождаща пареза на гласните връзки [Tokunaga и съавт. 2012]. СМТ4H се свързва с мутация в *FGD4* гена, развитие на тежка демиелинизираща невропатия с начало в детска възраст и тежка сколиоза [De Sandre-Giovannoli и съавт. 2005, Boubaker и съавт. 2013, Stendel и съавт. 2007]. СМТ4J се дължи на мутации във *FIG4* гена. Тази форма се характеризира също с вараибилност по отношение на фенотипната изява по отношение начало на заболяването и тежест на симптоматиката, но често прогресира до тежка амиотрофия [Nicholson и съавт. 2011]. Докладвани са случаи на тежка демиелинизираща полиневропатия с начало в ранна детска възраст [Chow и съавт. 2007], както и случаи на съхранена сетивност [Zhang и съавт. 2008].

7.6.2 Епидемиологични данни

Наследствените периферни невропатии са сред най-честите наследствени неврологични заболявания с честота около 1:2500 [Brennan и съавт. 2015, Fridman и съавт. 2015]. Болест на СМТ е най-честата наследствена периферна невропатия с честота 1:1214 сред общата популация [Mathis и съавт. 2015, Braathen и съавт. 2012], но честотата на заболяването варира в различните популации. Мета-анализ показва честота 1:10000 в световен мащаб, а в Япония се установява честота 10.8:100000 [Emery и съавт. 1991, Kurihara и съавт. 2002], в Италия – 17.5:100000, а в Испания 28.2:100000 [Kurihara и съавт. 2002, Morocutti и съавт. 2002]. СМТ се състоят от хетерогенна група наследствени невропатии от форми с тежко

протичане и ранно начало (конгенитална наследствена невропатия, синдром на Dejerine-Sottas, тежка аксонална невропатия с ранно начало) до форми с леко и умерено протичане и начало в зряла възраст [Mathis и съавт. 2015]. Електрофизиологично и хистохимично могат да се отграничат два типа СМТ – демиелинизиращ (СМТ1 или НМСН1) и аксонален (СМТ2 или НМСН2) [Tazir и съавт. 2014, Harding и съавт. 1980b]. СМТ1 и СМТ2 имат еднаква честота в общата популация [Braathen и съавт. 2012]. Според други автори честотата на СМТ2 е наполовина по-ниска отколкото СМТ1 [Amato и Russell, 2008].

Унаследяването най-често е автозомно-доминантно, но автозомно-рецесивно и Х-свързано унаследяване също се срещат [Vallat и съавт. 2014]. В страните от Западна Европа, Северна Америка и Япония се среща най-често АД унаследяване на СМТ1 и СМТ2, докато в други страни, като например тези от средиземноморския басейн, където кръвнородствените бракове се срещат с по-голяма честота, АР унаследяване се среща при над 30 до 50% във всички форми [Siskind и съавт. 2011, Dubourg и съавт. 2006]. Saporta и съавт. (2011) провеждат проучване с над 500 пациенти със СМТ и установяват, че най-често срещаният субтип е СМТ1А (дупликация в *PMP22* гена), СМТХ1 (мутация в *GJB1* гена), СМТ1В (мутация в *MPZ* гена) и СМТ2А (мутация в *MFN2* гена), наследствена невропатия с парализа при притиксане (ННПП, делеция в *PMP22* гена); останалите СМТ субтипове представляват по-малко от 1% от всички пациенти с генетично верифицирана болест на СМТ [Saporta и съавт. 2011]. По данни от норвежко епидемиологично проучване на Braathen и съавт. (2012 г.) дупликациите в *PMP22* гена се характеризират с болестност от 19.6%, мутациите в *Sx32* гена – 4.8%, *MPZ* – 1.1% и *MFN2* -3.2% [Braathen и съавт. 2012]. Заболеваемостта от СМТ1А в САЩ е изчислена на 10.5:100000, което представлява 70% от всички случаи на СМТ1 [Thomas, 1999]. Заболеваемостта от СМТ2 в САЩ е 7:100000, а СМТХ е представена в 10-20% от пациентите със СМТ [Bergoffen и съавт. 1993]. Murphy и съавт. провеждат проучване с 916 пациенти и установяват четирите най-чести гена (*PMP22*, *GJB1*, *MPZ* и *MFN2*), отговорни за над 90% от генетично доказаните случаи със СМТ [Murphy и съавт. 2012]. Fridman и съавт. провеждат епидемиологично проучване с 997 пациенти и потвърждават, че най-честите субтипове на СМТ са СМТ1А, СМТХ1, СМТ2А, СМТ1В и ННПП, като те представляват 89.2% от всички генетично верифицирани случаи [Fridman и съавт. 2015]. Повечето пациенти със СМТ1А съобщават за наличие на фамилност, но в около 10% от случаите мутацията възниква *de novo* [Brennan и съавт. 2015, Reilly и съавт. 2011].

Въпреки, че НМСН тип Лом и НМСН тип Русе са автозомно рецесивни невропатии, те са най-често срещаните наследствени невропатии сред ромската популация в България [Guergueltcheva и съавт. 2006]. Епидемиологично проучване сред ромите в Чехия показва, че НМСН тип

Русе се среща два пъти по-често сред ромското население в страната в сравнение с НМСН тип Лом [Šafka Brožková и съавт. 2016]. В Испания след проведено проучване на най-честите наследствени невропатии сред 29 испански фамилии от ромски произход се установява, като най-честа СМТ4С (57.14%), дължаща се на р.С737_P738delinsX и р.Р1109Х мутации в *SH3TC2* гена, следвана от НМСН тип Русе (25%) и НМСН тип Лом (17.86%) [Sevilla и съавт. 2015].

7.6.3 Международни регистри за СМТ

Във връзка със започването на клинични проучвания за нови лечения, както и за проучвания на естествения ход на заболяването, предстои създаването на глобален регистър за СМТ като инициатива на TREAT-NMD. Изготвянето на подобен регистър дава възможност бързо да се намерят подходящи пациенти, отговарящи на определени критерии.

СМТ TREAT-NMD International Database (СМТ-ID) ще включва национални регистри, координирани от национален център (National Data Center – NDC) от различни заинтересовани държави. СМТ-ID ще се контролира от т.нар Oversight Panel (OP), който е управляващата структура на националните регистри и се състои от основателите на регистъра (Mary Reilly, Michael Shy, Davide Pareyson), както и представители на различните национални центрове. СМТ-ID ще съдържа данни, които ще бъдат достъпни за определени цели като: а) да се оцени готовността за клинично проучване за пациенти със СМТ б) да се осъществи клинично проучване за пациенти със СМТ в) да се осигури набирането на пациенти със СМТ за клинично проучване г) да се осъществят обсервационни проучвания за пациенти със СМТ и да се разработят стандарти за грижи при тях [Shy и съавт. 2012]. Данните в СМТ-ID ще се обновяват поне веднъж годишно. Националните регистри ще информират пациентите за това какви техни данни се подават към СМТ-ID, какви нови клинични проучвания предстоят и какви терапевтични стратегии се разработват.

СМТ-ID е регистър с характер на дескриптивно, обсервационно проучване без зададен краен период и начало от май 2012 г., чиято основна цел е събирането на данни за пациенти с наследствени невропатии и на втори план да улесни планирането на клинични и обсервационни проучвания за пациенти със СМТ. Критериите за включване в регистъра са поставена диагноза наследствена сетивна и моторна невропатия, наследствена невропатия с парализа при притискане, наследствена моторна невропатия или наследствена сензорна невропатия [СМТ – ID Protocol 7501, 2015].

Координационният център и центърът за управление на данните - Data Management and Coordinating Center (DMCC) CMT-ID имат за цел да развият сигурна база данни с възможност за онлайн регистриране, да съхраняват тази информация конфиденциално. Данните ще се съхраняват в University of South Florida. NDC ще осигури регистрирането и подбирането на пациентите с наследствени невропатии. Главните изследователи на всеки NDC ще носят отговорност за точността на въведените данни. Към момента няма публикувани резултати от анализи на информацията в регистъра. Регистърът ще даде възможност на изследователите да получат стандартизирана клинична информация за пациенти от целия свят. Данните ще се използват като основа за планиране и провеждане на проучвания за естествения ход на болестта, терапевтични проучвания и проучвания за идентифициране на отговорни гени [CMT – ID Protocol 7501, 2015].

8. Изводи от литературния обзор

Пациентските регистри за редки болести са важен ресурс, който все повече набира популярност. Причините за това са възможността за по-лесно изучаване естествения ход на тези заболявания, по-лесен достъп до пациентите, както и по-лесен достъп на самите пациенти до информация, диагностика, грижи и новостите в терапевтично отношение. Пациентските регистри представляват важна инфраструктура, улесняваща провеждането на клинични изпитания за нови терапии, което е и една от причините за нарастване на интереса към редките болести, както от страна на учени, така и от страна на индустрията. В световен мащаб разработването на пациентски регистри за редки болести става все по-разпространено, като основен принос за това по отношение на невромускулните заболявания има мрежата TREAT-NMD. Базата данни на TREAT-NMD тепърва ще бъде разширявана с включването на повече заболявания и на повече държави, които да участват със своите национални регистри. Анализите на събраните до момента данни в международни регистри показват приликите и разликите в протичането на дадено заболяване, бързината на диагностика в отделите държави, разликите в грижите за тези пациенти. Направените изводи от събраната информация дават възможност да се създадат стандарти за диагностика и грижи, които да осигурят едно и също качество на медицинските услуги за пациентите с НМЗ в максимален брой държави. До момента в България няма разработен национален електронен регистър на пациенти с невромускулни заболявания.

II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Целите на настоящото проучване са:

1. Създаване на електронни пациентски регистри, съдържащи демографски, клинични и генетични данни за пациенти, хоспитализирани и проследявани в Експертния център по генетични неврологични и метаболитни заболявания, разкрит към Клиниката по нервни болести при УМБАЛ Александровска за прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер (ДМД и БМД), миотонична дистрофия тип 1 и тип 2 (МД1 и МД2), вродени миастенни синдроми (ВМС), спинална мускулна атрофия (СМА), дистална миопатия тип Нонака или още наречена GNE миопатия, наследствени периферни невропатии (НПН).

2. Систематизиране на данните от изготвените регистри, анализ и изготвяне на медико-географски карти за разпространението на различните генетични форми на НПН в страната.

За постигане на описаните цели бяха формулирани следните **задачи**:

1. Изготвяне на формуляри за регистрация на пациентите, включващи необходим минимум от информация и допълнителна препоръчителна информация.

2. Ретроспективно набиране на информация и връзка с пациентите с посочените заболявания чрез преглед на архива на болницата за периода 2007 г. – 2013 г.

3. Обхващане на новопостъпилите в Центъра пациенти със съответните заболявания за периода 2014 г. – 2017 г., обхващане на пациенти от амбулаторни прегледи към Експертния център и преглед на тези пациенти.

4. Систематизиране на информацията от Националната генетична лаборатория за генетично изследваните пациенти с НПН.

5. Систематизиране на цялата информация, събрана от различните източници и изготвяне на електронни регистри в Excel.

6. Анализ и сравняване на резултатите от проведените изследвания в отделните групи заболявания.

7. Статистическа обработка на получените резултати и извличане на изводи от проведения статистически анализ.

8. Сравняване на получените резултати с публикуваните до момента в литературата данни от подобни проучвания.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Контингент на изследването

1.1 Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер

Общият брой на пациентите в регистъра до януари 2017 г. е 154. Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен, имат 106 момчета, и 45 пациенти имат картина на заболяването с по-лекия фенотип – тип Бекер, 1 момче с интермедиерен фенотип и 2 жени-носителки.

1.2 Спинална мускулна атрофия

Общият брой на пациентите в регистъра до януари 2017 г. е 69.

1.3 Миотонична дистрофия тип 1 и тип 2

Общият брой на пациентите в регистъра до януари 2017 г. е 88, като диагнозата е генетично потвърдена при 80. Броят на пациентите с МД тип 1 е 75, а пациенти с диагноза МД тип 2 са 5.

1.4 Вродени миастенни синдроми

Общият брой на пациентите в регистъра до януари 2017 г. е 91, като всички имат генетично потвърдена диагноза.

1.5 Дистална миопатия тио Нонака/ GNE миопатия

Общият брой на пациентите в регистъра до януари 2017 г. е 44. При всички диагнозата е потвърдена чрез молекулярно-генетично изследване.

1.6 Наследствени периферни невропатии

До януари 2017 г. общо 835 засегнати са генетично верифицирани и включени в проучването.

2. Методи на изследване

2.1. Методи за събиране на данни

Данните за пациентите са събрани, както проспективно, така и ретроспективно. Проспективното събиране включва данни за пациенти,

преминали през Клиниката по неврология към УМБАЛ „Александровска“, и насочени амбулаторно към Експертния център между 2014 и 2017 г. Всички пациенти са преминали изследвания в зависимост от поставената диагноза, които са описани в следващите подточки. Ретроспективното събиране включва информация за пациенти от архива на Клиниката за периода между 2007 и 2013 г., както и от архива на Национална генетична лаборатория, откъдето са получени данни за пациенти от цялата страна, насочени за изследване в насока НПН. Теренните проучвания и скрининговите програми в цялата страна, проведени за период от 20 г. (от 1996 г. до 2016 г.), са друг метод, използван за установяване на максимален брой пациенти с НПН.

2.1.1. Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер

В регистъра се въвеждат демографски, генетични и клинични данни. Информацията, която се включва е взаимствана с изискванията на TREAT-NMD мрежата за участие в глобалния регистър на пациентите с ДМД и БМД. Демографските данни включват име, адрес, телефон, електронен адрес и име на родител на пациента, в случай, че пациентът е непълнолетен. Генетичните данни включват резултат от проведено генетично изследване, като копие от него се прилага към досието на пациента. Формулярът за регистрация е представен в приложението (приложение 6). Клиничните данни служат за фенотипизация на заболяването, като за регистъра е необходима информация за:

- началото на заболяването,
- възможност за самостоятелно ходене,
- възможност за седене без опора,
- използване на инвалидна количка,
- възраст, на която е загубена самостоятелната походка,
- провеждане на КСТ в момента или в миналото,
- фамилност по отношение на заболяването,
- наличие на сколиоза и ортопедича корекция на сколиотично променен гръбначен стълб,
- наличие на функционални и структурни изменения на сърцето, фракция на изтласкване (ФИ), терапия на кардиомиопатия,
- използване на инвазивна или неинвазивна изкуствена вентилация, форсиран витален капацитет (ФВК).

Включването в регистъра е доброволно и изисква подписване на информирано съгласие от пациента и/или негов родител. Пациентите се проследяват веднъж годишно от мултидисциплинарен екип от специалисти, който включва: невролози, детски невролози, пулмолози, кардиолози, ортопеди, ендокринолози, диетолози, рехабилитатори и др. При проследяването на пациентите се провеждат неврологичен преглед, мануално мускулно тестване, ехокардиография, спирометрия и остеометрия при нужда.

2.1.2. Спинална мускулна атрофия

В регистъра се въвеждат демографски, генетични и клинични данни. Информацията, която се включва е в съответствие с изискванията на TREAT-NMD мрежата за участие в глобалния регистър на пациентите със СМА. Формулярът за регистрация е представен в приложението (приложение 7). Клиничните данни за фенотипизация на заболяването са:

- възраст на прохождение,
- възраст на самостоятелно седене без опора,
- възраст на загуба на самостоятелна походка,
- възраст на загуба възможността за самостоятелно седене,
- използване на назо-гастрална сонда или гастростома за хранене,
- фамилност по отношение на заболяването,
- наличие на сколиоза и ортопедича корекция на сколиотично променен гръбначен стълб,
- използване на инвазивна или неинвазивна изкуствена вентилация, форсиран витален капацитет (ФВК).

Изисква се подписване на информирано съгласие от пациента и/или негов родител. Проследяване на състоянието се извършва веднъж годишно от мултидисциплинарен екип от специалисти, който включва: невролози, детски невролози, пулмолози, ортопеди, рехабилитатори и др. При проследяването на пациентите се провеждат неврологичен преглед, мануално мускулно тестване (виж приложение 1), спирометрия, рентгенография на гръбнак при нужда.

2.1.3. Миотонична дистрофия тип 1 и тип 2

В регистъра се въвеждат демографски, генетични и клинични данни. Информацията, която се включва е взаимствана от изискванията на TREAT-NMD мрежата за участие в глобалния регистър на пациентите с МД. Формулярът за регистрация е представен в приложението (приложение 8). Клиничните данни служат за фенотипизация на заболяването, като за регистъра е необходима информация за:

- възраст на начало
- най-добра двигателна дейност към момента
- използване на инвалидна количка за придвижване и възраст, на която е започнал да използва инвалидна количка
- наличие на миотония, терапия за миотония
- наличие на умора и сънливост, терапия на умората
- сърдечен статус
- респираторни функции, използване на изкуствена вентилация
- наличие на дисфагия, използване на назогастрална сонда за хранене
- наличие на катаракта и операция по повод катаракта
- фамилност по отношение на заболяването
- когнитивна оценка с MMSE
- наличие на дизморфични белези

Включването в регистъра изисква подписване на информирано съгласие от пациента. Пациентите се проследяват веднъж годишно от мултидисциплинарен екип от специалисти, който включва: невролози, невроофтальмолози, кардиолози, пулмолози, рехабилитатори и при необходимост ортопеди, гастроентеролози, ендокринолози и др. При проследяването на пациентите се провеждат неврологичен преглед, мануално мускулно тестване, спирометрия, ехокардиография, невроофтальмологичен преглед.

2.1.4. Вродени миастенни синдроми

В регистъра се въвеждат генетични и клинични данни. Формулярът за регистрация е представен в приложението (приложение 9). Клиничните данни включват:

- Оценка на булбарната слабост по скали за оценка на текстурата на храната, оценка на времето, необходимо за хранене, оценка на преглъщането (виж приложение 2).
- Оценка на булбарната слабост с тест „бързо преглъщане на вода“ - пациентът трябва да изпие 120 мл вода от чаша за минимално време.
- Оценка на диплопията – пациентът фиксира погледа си върху обект наляво или надясно, като се отчита времето до поява на двойно виждане. Оценката се провежда по следната скала - *Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)* скала (виж приложение 3).
- Оценка на аксиалната слабост:
 - Чрез двукратно отчитане времето, необходимо за изправяне от легнало положение на пода. Първият опит се провежда в началото на изследването, а вторият след провеждането на набор от упражнения (повдигане на главата, флексия на рамото, повдигане на крака, клякане, изправяне от седнало положение), които също са част от тестовете за оценка на мускулната уморяемост.
 - Чрез отчитане времето, за което пациентите повдигат главата си на 45° от легнало положение и задържат тази позиция. Отчита се по следната скала: *QMG скала за определяне степента на аксиална слабост* (виж приложение 4).
- Оценка на уморяемостта на проксималните мускули на горни крайници беше изследвана чрез отвеждане на всяка ръка поотделно на 90° и задържане на тази позиция до 4 мин.
- Оценка на уморяемостта на проксималните мускули на долни крайници
 - Чрез отчитане времето на флексия в тазобедрената става на всеки крак поотделно на 45° и задържане на тази позиция до 100 сек.
 - Чрез отчитане брой седания на стол и изправяне за 1 мин

- Оценка силата на захвата чрез динамометрия
- Оценка на форсиран витален капацитет (ФВК) чрез провеждане на спирометрия в седнало и легнало положение, като при всяка позиция са проведени три опита и е регистриран най-добрият от тях

2.1.5. Дистална миопатия тип Нонака/GNE миопатия

В регистъра се въвеждат демографски, генетични и клинични данни. Информацията, която се включва е взимствана от регистъра на Ultragenyx Pharmaceuticals по програмата “GNE Myopathy Disease Monitoring Program”. Демографските данни включват пол, възраст, населено място, раса, етнос. Генетичните данни включват резултат от проведено генетично изследване. Клиничните данни служат за фенотипизация на заболяването, като за регистъра е необходима информация за:

- възраст на начало
- начални симптоми
- допълнителни симптоми и възрастта, на която са се появили
- симптоми, които са станали причина да бъде потърсена лекарска помощ
- погрешно поставени диагнози
- фамиленост по отношение на заболяването
- резултат от проведена мускулна биопсия
- палиативни грижи
- медикаментозно лечение
- използване на ортези, помощни средства за ходене и инвалидна количка,
- най-добра двигателна дейност в момента
- загуба на трудоспособност поради заболяването
- ехокардиография – данни за сърдечна структура и функция
- спирометрия – данни за форсиран витален капацитет

- проследяване нивата на креатинфосфокиназа в серума при регистрирането, след 6, 12 и 24 месеца,
- придружаващи заболявания
- физикална оценка - действията, които се оценяват са: обръщане в леглото, сядане от легнало положение, изправяне от седнало положение, ходене, качване по стълби, навеждане до пода и изправяне, бягане, скачане, седене без опора, свиване на ръката в юмрук, писане, придвижване на ръката към устата, дъвчене. Оценката се извършва по скала (виж приложение 5).

Включването в регистъра е доброволно и изисква подписване на информирано съгласие от пациента. Пациентите са проследявани при регистрирането, след 6, 12 и 24 месеца, след което веднъж годишно от мултидисциплинарен екип от специалисти, който включва: невролози, кардиолози, пулмолози, ортопеди, рехабилитатори и др. При проследяването на пациентите се провеждат неврологичен преглед, мануално мускулно тестване, спирометрия, ехокардиография.

2.1.6. Наследствени периферни невропатии

Изследването включва всички пациенти с диагноза НПН от Експертния център по наследствени неврологични и метаболитни заболявания. Пациентите са преминали неврологични, клиничко-генеалогични изследвания, електрофизиологични, генетични изследвания и при необходимост аудиометрия.

Основните източници за събиране на информация за пациентите са пациентските досиета от Националната Генетична Лаборатория (НГЛ), към която са изпращани проби от венозна кръв за провеждане на генетично изследване от цялата страна. Пациентите са насочвани към НГЛ и Експертния център от университетски неврологични и педиатрични клиники, неврологични и педиатрични отделения от областни болници, електрофизиологични диагностично-консултативни кабинети в страната. Пациентите и техните роднини са подробно разпитване с цел провеждане на клиничко-генеалогично изследване и установяване на максимален брой засегнати родственици.

Теренните проучвания и скрининговите програми в цялата страна, проведени за период от 20 г. (от 1996 г. до 2016 г.) в 2500 населени места, са друг метод, използван за установяване на максимален брой пациенти с НПН. По време на теренните проучвания са провеждани неврологичен преглед на пациентите и са събирани кръвни проби за последващо генетично изследване.

2.2. Методи за анализ на данните

За статистическа обработка на данните е използван IBM SPSS statistics 21.0 софтуер. За ниво на статистическа значимост, което да отхвърли нулевата хипотеза бе избрано $p < 0.05$.

За обработка на данните са използвани следните статистически методи:

1. Дескриптивен анализ - в таблици са представени средните, минимални и максимални стойности, медиани и стандартното отклонение при описание на демографските характеристики на пациентите в изследваните групи.

2. Т-тестове за независими извадки (Independent-samples t test), Т-тестове на две извадки (Two-sample t test) - сравнява средноаритметичните на една променлива за две групи от случаи. Предоставени са дескриптивна статистика за всяка група и теста на Leven за равностойност на дисперсиите, както и равна и различна дисперсия на t-стойностите и 95% доверителен интервал за разликата в средноаритметичните.

3. Непараметрични процедури на корелации са изследвани чрез теста на Pearson и теста на Spearman - корелациите измерват как променливите или редовете са свързани чрез монотонна функция. Коефициентът на корелацията на Pearson е мярка за линейна свързаност.

4. Непараметричен хи-квадрат тест - представя променливата в категории и изчислява хи-квадрат, базирайки се на разликите между наблюдаваните и очаквани честоти.

5. Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA – analysis of variance) - представлява специфична форма на сравнителен анализ, при който проверяващите статистики за нулевите хипотези се основават на пресмятане на дисперсии.

6. Tukey post hoc анализ - сравнява всички двойки по групи, като поставя нивото на грешката на експеримента за една колекция (сбор) от всички сравнения.

7. Т-критерий на Student - за тестване на хипотеза за различие между две независими извадки, при положение, че са покрити критериите за правомерно използване на този анализ.

8. Непараметричен тест на Mann-Whitney - за проверка на хипотеза за различие между две независими извадки, при положение че те не изпълняват критерии за оценка с параметричния тест Т-критерий на Student.

9. Непараметричен тест на Shapiro-Wilk - за проверка на вида на разпределението и последващо решение за вида на използвания тест за

сравнение на две и повече променливи, съответно параметричен и непараметричен.

10. Непараметричен тест на Kruskal-Wallis - за проверка на хипотеза за различие между повече от две независими извадки.

11. Графичен анализ - за онагледяване на получените резултати.

За изобразяване на разпределението на различните форми на НПН по области е използван картографски метод. Картите в дисертационния труд са съставени с помощта на ArcGIS 9.3 софтуер въз основа на събраната база данни. Те са оформени за отпечатване в М 1:2 000 000 за размер на лист с формат А4.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

IV. 1. БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТСКИ РЕГИСТЪР ЗА ПРОГРЕСИВНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ ТИП ДЮШЕН И ТИП БЕКЕР

1. Генотипно разпределение

Общият брой на пациентите в регистъра до януари 2017 г. е 154. При 17 от тези пациенти не са открити големи делеции и дупликации в дистрофиновия ген. При останалите 137 пациенти диагнозата е потвърдена и чрез молекулярно-генетично изследване, като са установени следните видове мутации в дистрофиновия ген: 12 (9%) точкови мутации, 122 (89%) делеции и 3 (2%) дупликации.

Таблица 4: Делеции в дистрофиновия ген при пациентите от БРДМД

1	ИМФ	3-6 DEL	31	ДМД	44 DEL	61	ДМД	44 DEL	91	БМД	45-47 DEL
2	ДМД	49-50 DEL	32	ДМД	48-50 DEL	62	ДМД	6-7 DEL	92	БМД	3-6 DEL
3	ДМД	52-60 DEL	33	ДМД	49-50 DEL	63	ДМД	45-52 DEL	93	БМД	44-48 DEL
4	ДМД	8-11 DEL	34	БМД	3-7 DEL	64	ДМД	44 DEL	94	БМД	12-43 DEL
5	ДМД	8-42 DEL	35	ДМД	44 DEL	65	ДМД	5-15 DEL	95	БМД	45-55 DEL
6	ДМД	55 DEL	36	ДМД	48-50 DEL	66	ДМД	45 DEL	96	БМД	45-53 DEL
7	ДМД	53 DEL	37	ДМД	46-54 DEL	67	ДМД	8-42 DEL	97	БМД	12-45 DEL
8	ДМД	8-13 DEL	38	ДМД	51-52 DEL	68	ДМД	45-54 DEL	98	БМД	45-47 DEL
9	ДМД	19-21 DEL	39	ДМД	19 DEL	69	ДМД	49-54 DEL	99	БМД	45-48 DEL
10	ДМД	47-51 DEL	40	ДМД	45 DEL	70	ДМД	51-55 DEL	100	БМД	45-47 DEL
11	ДМД	45-51 DEL	41	ДМД	48-50 DEL	71	ДМД	22-25 DEL	101	БМД	45-46 DEL
12	ДМД	46-50 DEL	42	ДМД	44-51 DEL	72	ДМД	45-54 DEL	102	БМД	45-53 DEL
13	ДМД	46-49 DEL	43	ДМД	45-50 DEL	73	ДМД	51 DEL	103	БМД	3-7 DEL
14	ДМД	48-50 DEL	44	ДМД	47-50 DEL	74	ДМД	41-45 DEL	104	БМД	45-48 DEL
15	ДМД	61-63 DEL	45	ДМД	3-6 DEL	75	ДМД	45-50 DEL	105	БМД	45-47 DEL
16	ДМД	47-50 DEL	46	ДМД	45-52 DEL	76	ДМД	8-53 DEL	106	БМД	45-48 DEL
17	ДМД	45-47 DEL	47	ДМД	49-52 DEL	77	ДМД	49-50 DEL	107	БМД	45-47 DEL
18	ДМД	44-50 DEL	48	ДМД	42-43 DEL	78	ДМД	45 DEL	108	БМД	45-47 DEL
19	ДМД	47-50 DEL	49	ДМД	49-52 DEL	79	ДМД	52 DEL	109	БМД	45-47 DEL

Български пациентски регистър за прогресивна мускулна дистрофия
тип Дюшен и тип Бекер

20	ДМД	49-50 DEL	50	ДМД	51 DEL	80	ДМД	45 DEL	110	БМД	3 DEL
21	ДМД	49-52 DEL	51	ДМД	12 DEL	81	ДМД	45-54 DEL	111	БМД	48 DEL
22	ДМД	49-52 DEL	52	ДМД	8-43 DEL	82	ДМД	48-50 DEL	112	БМД	45-53 DEL
23	ДМД	8-42 DEL	53	ДМД	8-9 DEL	83	ДМД	45-52 DEL	113	БМД	45-47 DEL
24	ДМД	46-51 DEL	54	ДМД	8-9 DEL	84	ДМД	18-37 DEL	114	БМД	45-47 DEL
25	ДМД	45-52 DEL	55	ДМД	79 DEL	85	ДМД	61-79 DEL	115	БМД	45-48 DEL
26	ДМД	44 DEL	56	ДМД	49-52 DEL	86	ДМД	51 DEL	116	БМД	45-48 DEL
27	ДМД	17-19 DEL	57	ДМД	48-51 DEL	87	ДМД*	44 DEL	117	БМД	45-53 DEL
28	ДМД	45 DEL	58	ДМД	45-49 DEL	88	БМД	45-47 DEL	118	БМД	11-53 DEL
29	ДМД	44 DEL	59	ДМД	58 DEL	89	БМД	48 DEL	119	БМД	45-47 DEL
30	ДМД	46-52 DEL	60	ДМД	48-50 DEL	90	БМД	3-7 DEL	120	БМД	45-48 DEL
									121	БМД	3-7 DEL
									122	БМД	3-10 DEL

ДМД* - жена, хетерозиготен носител на мутацията; ИМФ – интермедиерен фенотип

*Таблица 5: Дупликации в дистрофиновия ген при пациентите от
БРДМД*

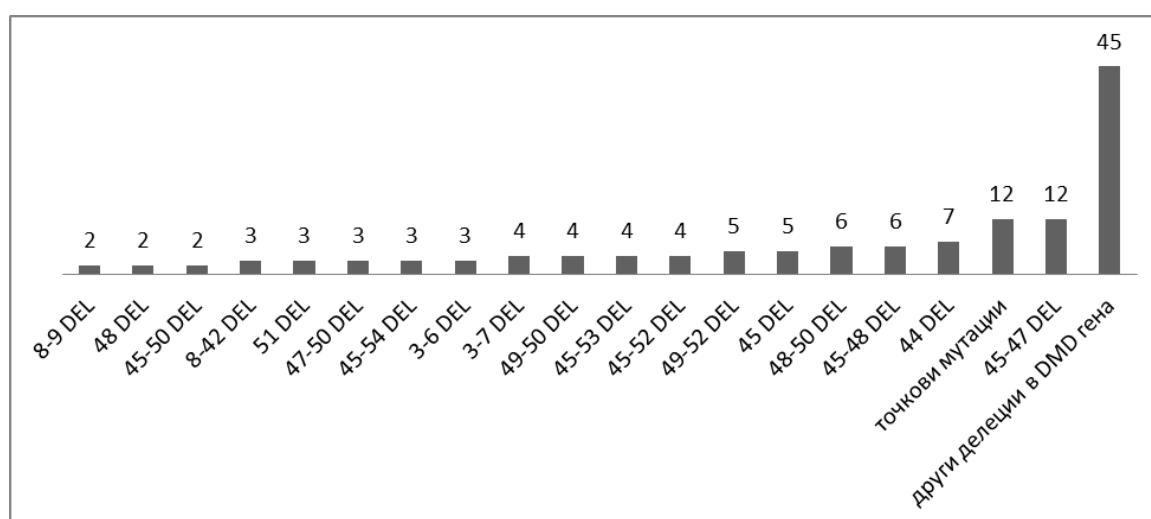
	Фенотип	Генотип
1	ДМД	Dup 8-11
		c.650-?_1331+?dup
		out-of-frame
2	ДМД	Dup 2-10
		c.32-?_1149+?dup
		out-of-frame
3	БМД	Dup 7-39
		c.531-?_5586+?dup
		out-of-frame

Таблица 6: Точкови мутации при пациентите от БРДМД:

1	ДМД	c.583C->T, p.Arg 195STOP В ЕКЗОН 7
2	ДМД	c 178 C->T, p.Glu60Stop в екзон 3
3	ДМД	c9361+1G>A
4	ДМД	c.2169-2A>G (17i)
5	ДМД	C3220G->T, CAA->TAA, pGlu 1074 Stop exon 24
6	ДМД	c.5704_5707delAGCC, POINT MUTATION 40 EXON
7	ДМД	c.8776C->T, P.Gln2926Stop exon 59
8	ДМД	g.31986568C-A, c.6502G-T,p.Glu2168Ter
9	ДМД	EX.59 SMALL REARRANGEMENTS
10	ДМД	1 bp insertion of A, nucleotide position 10133-10134, codone 3378, amino acid change: frame shift
11	БМД	INSERTION
12	ДМД*	c.2169-2 A>G (splice site)

ДМД* - жена, хетерозиготен носител на мутацията

На фигура 9 е представен броят пациенти и съответните мутации. Най-голяма група пациенти с една и съща мутация са тези, при които е налице делеция на екзони 45-47 в *DMD* гена, която съответства на БМД. Близо една трета от пациентите в регистъра – 45 момчета - имат мутации, които не се откриват сред другите пациенти. Установени са 73 различни мутации сред пациентите.



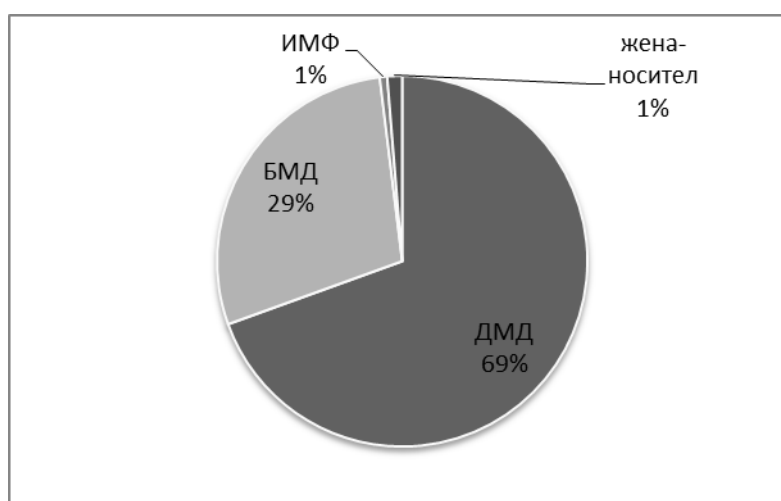
Фигура 9. Разпределение на пациентите в групи според типа мутация

2. Фенотипно разпределение

По-тежката форма на заболяването, съответстваща на прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен, имат 106 пациенти, отговарящи на 69% от общия брой; 45 момчета - 29%, имат картина на заболяването с по-лекия фенотип – тип Бекер.

Един от пациентите в регистъра бе определен, като имащ дистрофинопатия при *Del 3-6 ex* в *DMD* гена, с интермедиерен фенотип, поради начало на заболяването на 1 г. и 3 м., съответстващо на фенотип ДМД, и загуба на самостоятелната походка на 19 г. възраст, което съответства на фенотип БМД, като при пациента не е провеждана кортикостероидна терапия, която да забави загубата на самостоятелна походка.

В регистъра са включени две жени, носителки на мутация в *DMD* гена. При едната е установена делеция на 44 екзон от дистрофиновия ген, а при другата е доказано хетерозиготно носителство на точкова *splice site* мутация с.2169-2 A>G. Самостоятелната походка при първата пациентка е загубена на 21 г. възраст, докато при втората все още е възможна. Нито една не е провеждала КСТ. За 27 г. на прогресия на заболяването при втората пациентка се установява проксимална мускулна слабост в четирите крайника, лека систолна дисфункция с гранични размери на лява камера, при фракция на изталскване (ФИ) 51% и рестриктивен тип вентилаторна недостатъчност с форсиран витален капацитет (ФВК) 56%. Липсва проследяване при първата пациентка.



Фигура 10. Фенотипно разпределение на дистрофинопатиите в БРДМД

3. Възрастово разпределение

Пациентите в БРДМД са на възраст между 5 и 67 г. (към януари 2017 г.). Средната възраст е 21.7 г. ± 12 г., медиана - 19 г. Пациентите с ДМД са на възраст между 5 и 29 г., средната възраст на пациентите с ДМД е 16 г. ± 6 г., медианата е 15 г. Пациентите с БМД са на възраст между 7 и 67 г. средната възраст е 32 г. ± 15 г., медианата е 31 г. Един пациент с интермедиерен фенотип (ИМФ) е на 23 г.

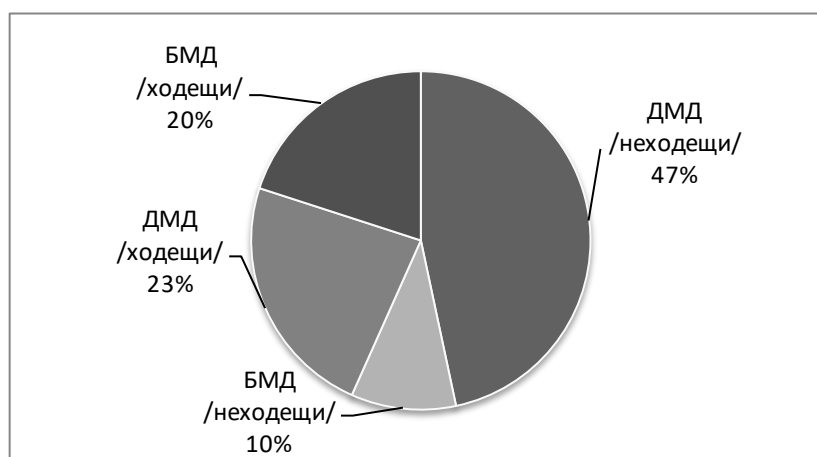
Възрастта на начало при пациентите с ДМД е между 1 и 7 г. Средната възраст на начало при тях е 2 г. и 11 м., медианата е 3 г. Забавено моторно развитие се наблюдава при 29% от момчетата с ДМД, като те са проходили на възраст между 1 г. и 8 м. и 2 г. и 6 м. При 40% от пациентите с фенотип ДМД първоначалните симптоми са се проявили още при прохождането, с тровава, клатушкаща се походката, с чести падания, затруднено изправяне от клекнало и седнало положение, невъзможни скачане и тичане.

Възрастта на начало при пациентите с БМД е между 7 и 30 г. Средната възраст на начало при тях е 13 г. Началните симптоми при тези пациенти са миалгия след физическо натоварване, потъмняване на урината, непосредствено след физическо усилие, мускулни крампи и паралелно с тези оплаквания или няколко години по-късно се добавя и мускулна слабост за проксимални мускулни групи на долни крайници.

Фенотипът при едно от момчетата е определен като интермедиерен, поради ранната възраст на начало - 1 г. и 3 м., но късната възраст на загуба на самостоятелна походка – 19 г., при липса на провеждане на КСТ.

Възрастта на загуба на самостоятелна походка при всички пациенти (ДМД, БМД, ИМФ) е между 6 г. и 54 г. Средната възраст е 13 г. и 6 м. ± 8 г., медианата е 10 г. При пациентите с ДМД загубата на самостоятелна походка е настъпила между 6 г. и 16 г., средната възраст е 10 г. ± 1.8 г., медианата е 10 г. При пациентите с БМД загубата на самостоятелна походка е настъпила на възраст между 18 г. и 54 г., средната възраст при тях е 29 г. ± 9 г., медианата е 25 г. и 6 м.

4. Двигателна дейност



Фигура 11. Фенотипно разпределение според възможността за самостоятелна походка (към м. октомври 2016 г.)

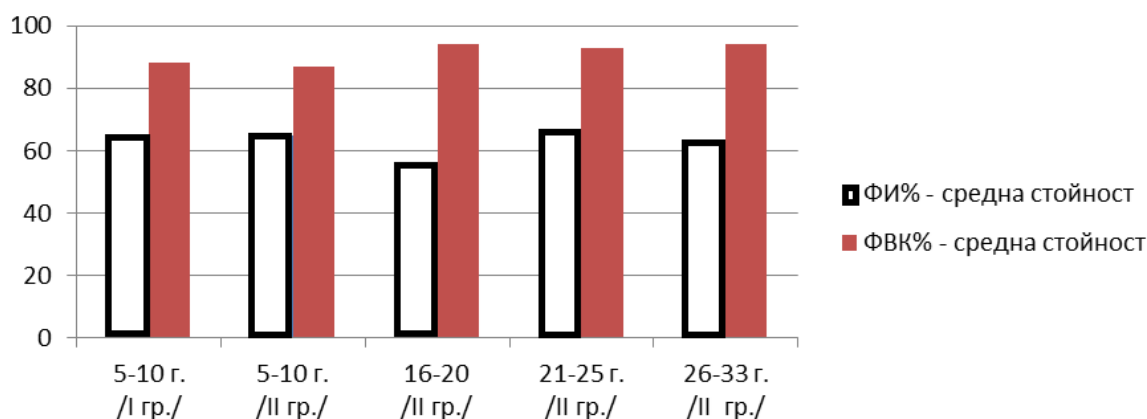
Самостоятелната походка е запазена при 65 пациенти, представляващи 43% от общия брой. От тях 35 момчета са с диагноза ДМД и 30 пациента с БМД. Пациентите с ДМД са на възраст между 5 г. и 17 г., средната възраст е 10 г. и 7 м. \pm 2 г., медианата е 10 г. КСТ приемат 25/35 момчета, средната възраст на които е 10 г. и 7 м. \pm 2 г., медианата е 10 г. Средната възраст на ходещите пациенти с ДМД, непровеждащи КСТ, е 10 г. и 10 м. \pm 3 г., медианата е 11 г. и 6 м. Ходещите пациенти с БМД са на възраст между 7 г. и 52 г., средната им възраст е 28 г. \pm 13 г., медианата е 27 г., от тях две момчета провеждат КСТ, на 14 г. и 9 г.

Неходещите пациенти в БРДМД са 57%, от които 47% са с диагноза ДМД и 10% с БМД. Пациентите с диагноза ДМД са на възраст между 12 г. и 34 г., средната възраст е 19 г. \pm 4 г., медианата е 19 г. От неходещите пациенти с ДМД 20% приемат или са приемали КСТ преди загубата на самостоятелна походка. Самостоятелната походка при тях е невъзможна от възраст между 8 г. и 11 г., средната възраст на загуба на походката е 9 г. и 2 м. \pm 1 г. Останалите 80% от неходещите момчета с ДМД никога не са приемали КСТ. Възрастта, на която са загубили възможността за ходене е между 6 г. и 16 г., средна възраст – 10 г. и 5 м \pm 2 г.

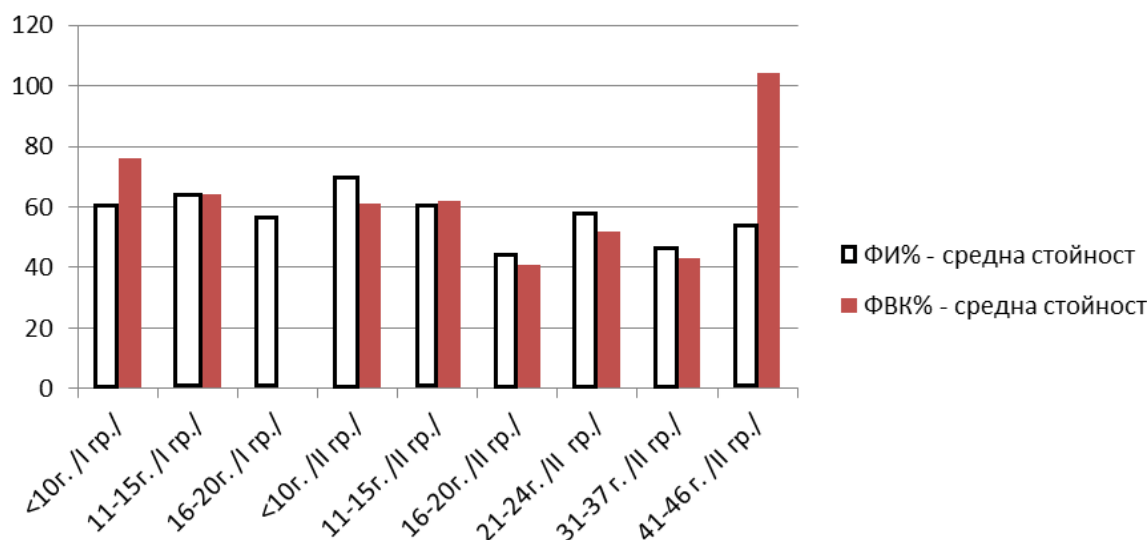
5. Изследване на ФВК и ФИ в зависимост от възрастта и възможността за самостоятелна походка

Пациентите в регистъра са разделени на групи в зависимост от възможността им за самостоятелно ходене, прием на КСТ и възраст.

Анализирани са данни от 46 ходещи и 33 неходещи пациенти. Ходещите пациенти са разделени в две групи: I група – премащи КСТ към момента (24 пациенти), и II група – без КСТ (22 пациенти). Неходещите пациенти също са разделени в две групи: I група – премащи КСТ към момента или в миналото (17 пациенти), и II група – без КСТ (36 пациенти). Всички пациенти в групите са разделени на подгрупи според възрастта, на която са проведени изследванията (ехокардиография и спирометрия).



Фигура 12. Форсиран витален капацитет (ФВК) и фракция на изтласкване (ФИ) при ходещи пациенти в различните групи и подгрупи



Фигура 13. Форсиран витален капацитет (ФВК) и фракция на изтласкване (ФИ) при неходещи пациенти в различните групи и подгрупи

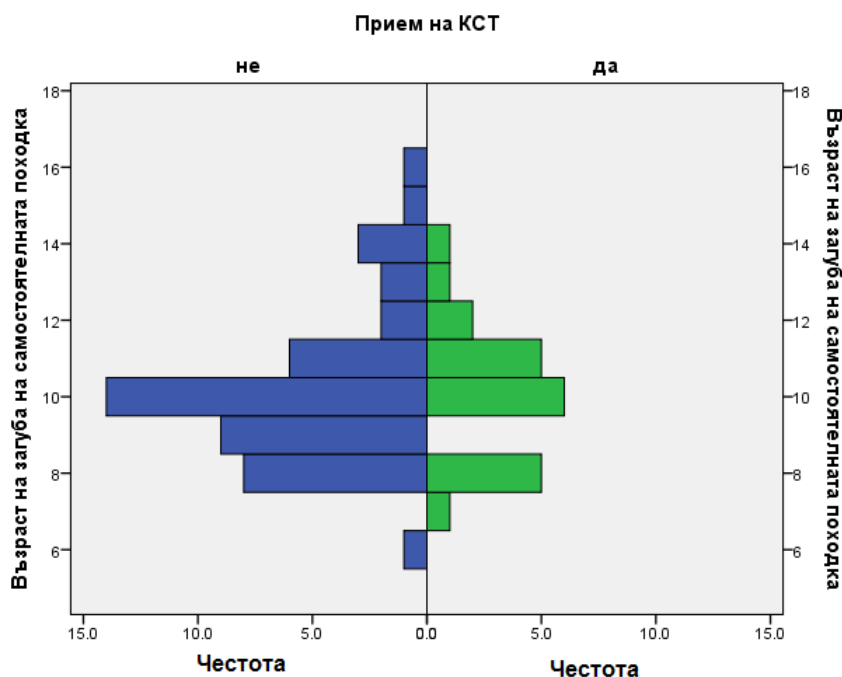
Средните стойности на ФИ при неходещи пациенти в групите под 10 г. възраст и между 11 и 15 г. възраст са сравними и са в границите на нормата (норма >55%). ФИ намаля в следващите подгрупи.

Не се открива съществена разлика във ФИ при ходещи и неходещи пациенти на възраст под 10 г., независимо от това дали приемат КСТ. Резултатите за ходещите пациенти, които никога не са приемали КСТ и са на възраст между 16 и 20 г. са сравними с тези на неходещите на възраст между 18 и 19 г., които към момента продължават КСТ, докато неходещите пациенти от кореспондиращата група между 16-20 г., които никога не са били на КСТ, показват резултати под нормата.

Всички ходещи пациенти показват нормални резултати за ФВК. В сравнение с тях неходещите пациенти показват по-ниски резултати за ФВК, като почти всички средни стойности за ФВК в отделните подгрупи на неходещите пациенти са под нормата. Проведен е непараметричен тест на Mann-Whitney, който доказва наличието на статистически значима разлика за резултатите за ФВК между ходещи и неходещи пациенти ($p=0.000$, $U=671.500$, $z=4.404$).

6. Разлика във възрастта на загуба на самостоятелната походка в зависимост от провежданата терапия

Непараметричен тест на Mann-Whitney е проведен за търсене на статистически значима разликата във възрастта на загуба на самостоятелна походка между пациентите, провеждали и непровеждали КСТ. Разпределението на възрастта в двете групи не е сходно при визуална оценка на графиката (виж фигурата). Не се установява статистически значима разлика във възрастта на загуба на самостоятелната походка при пациентите от двете групи ($p=0.787$, $U=473.5$, $z=-0.271$). Необходимо е да се отбележи, че в анализа са включени пациентите, които вече са загубили самостоятелната си походка, като броят на тези пациенти ($n=14$), приемали КСТ е значително по-малък от този на същата категория пациенти ($n=54$), но непровеждали КСТ. Броят на децата, които ходят самостоятелно и провеждат КСТ, е 24. Те са на възраст между 7 и 17 г., средната възраст е 10 г. и 5 м. ± 2.7 , медианата е 10 г.



Фигура 14. Сравнителен анализ на двете групи неходещи пациенти – приемали и неприятели КСТ

Неходещите пациенти с диагноза БМД са на възраст между 27 г. и 67 г., средната възраст е 41 г. \pm 13 г., медианата е 38 г. Не е провеждана КСТ при тези пациенти. Загубата на самостоятелна походка е настъпила на възраст между 18 г. и 54 г., средната възраст при тях е 29 г. \pm 9 г., медианата е 25 г. и 6 м.

7. Сколиоза

Сколиоза имат 38% от неходещите пациенти. От тях има един пациент с диагноза БМД, останалите са с диагноза ДМД. При трима от пациентите е проведена ортопедична корекция за стабилизиране на торакалния отдел на гръбначния стълб.

8. Фамилност

При една трета от пациентите (51/154) в регистъра има данни за фамилност по отношение на заболяването. От тях 65% са с ДМД, 30% с БМД. Останалите 5% са две жени-носителки на мутация с клинично проявление и едно момче с ИМФ.

9. Структурни и функционални сърдечни промени

При 28% от пациентите липсват данни за функционалното и структурно състояние на сърцето. При 70% (76/109) от изследваните няма нарушение във функциите на сърцето и при повечето от тях няма и структурни промени, освен при трима пациенти с лекостепенна левокамерна хипертрофия или дилатация. Средната фракцията на изтласкване (ФИ) при тях е $64\% \pm 5\%$. Тяхното разпределение във фенотипно отношение е 70% (53/76) - ДМД и 30%(23/76) – БМД. Пациентите с невъзможност за самостоятелно ходене са 43% (33/76). Пациентите с нормално във функционално и структурно отношение сърце с диагноза ДМД са на възраст между 8 г. и 24 г. при последната проведена ехокардиография. Пациентите с БМД с нормална находка от последното проведено ултразвуково изследване на сърце са на възраст между 8 г. и 67 г. Почти половината от пациентите (37/76) провеждат или са провеждали КСТ.

При 33-ма от 109 пациенти, за които има ехокардиографски данни се наблюдават функционални нарушения, както и структурни при 28 души. При 84%(28/33) от тези пациенти се открива систолна дисфункция, като при 26 от тях тя се съпровожда от структурни изменения на сърцето, които се изразяват в дилатация в различна степен на лява камера и ляво предсърдие, а при двама пациенти се открива и хипертрофия на лява камера. Четирима пациенти имат съчетана систолна и диастолна дисфункция при разширени сърдечни кухини, а един пациент има само диастолна дисфункция при наличие на левокамерна хипертрофия. Тази група пациенти са на възраст между 14 г. и 62 г. при последното проведено ехокардиографско изследване. От тях 19 момчета са с диагноза ДМД, 51 – с БМД и 1 – с ИМФ. Всички пациенти с ДМД са неходещи, както и пациентът с ИМФ. Самостоятелната походка е възможна само при 7 пациента с БМД. КСТ в миналото са провеждали само двама пациенти. Средната ФИ при тези 33-ма пациента със систолна дисфункция е $47\% \pm 8\%$.

На таблица 7 са представени обобщените ехокардиографски данни при различното възрастово разпределение на пациентите. В първата група са включени пациентите под 10 г. възраст, във втората – на възраст между 11 и 15 г., третата – между 16 и 20 г., четвъртата – между 21 и 25 г., и в последната група са пациентите над 26 г. Общият брой на пациентите за които има данни от проведено ултразвуково изследване на сърце са 109. Момчетата под 10 г. възраст са 31 и всички имат нормална сърдечна структура и функция. Средната ФИ в тази група е 66%. При пациентите между 11 и 15 г. 19% имат нарушена функция (сistolна дисфункция, систолна и диастолна дисфункция или диастолна дисфункция), а 12 % имат структурни промени, изразяващи се в левокамерна дилатация със или без левокамерна хипертрофия. Средната ФИ е 61%. Във възрастта между 16 и 20 г. нарушена сърдечна функция и структура имат съответно 51% и 58% от пациентите в тази група, като 16% от тях имат и лека митрална

регургитация. Средната ФИ е 55%. При следващата възрастова група – между 21 и 25 г., нарушение във сърдечните функции и структура се среща при 42%, а средната ФИ е 56%. При пациентите над 26 г. повече от половината пациенти имат систолна и диастолна дисфункция, дилатация на сърдечните кухини и при 38% съпътстваща митрална регургитация в умерена степен. Средната ФИ е 53%. Средната ФИ е в границите на нормата при пациентите до 15 г. възраст и гранична при пациентите след 16 г. възраст. При пациентите над 16 г. възраст около половината имат структурни и функционални сърдечни нарушения в различна степен.

Таблица 7. Обобщени ехокардиографски данни по групи според възрастта

Възраст	Брой пациенти	НСФ	СД, СДД, ДД	НСС	ЛКД, ЛКХ	МР	ФИ%
<10 г.	31	100.00%	0.00%	100.00%	0.00%	0.00%	66.00%
11-15 г.	26	77.00%	19.00%	85.00%	12.00%	0.00%	61.00%
16-20 г.	19	47.00%	53.00%	42.00%	58.00%	16.00%	55.00%
21-25 г.	12	58.00%	42.00%	58.00%	42.00%	0.00%	56.00%
>26 г.	21	43.00%	57.00%	48.00%	52.00%	38.00%	53.00%
Общо	109	70.00%	29.00%	72.00%	28.00%	11.00%	

НСФ – нормална сърдечна функция, СД – систолна дисфункция, СДД – систолна и диастолна дисфункция, ДД – диастолна дисфункция, НСС – нормална сърдечна структура, ЛКД – левокамерна дилатация, ЛКХ – левокамерна хипертрофия, МР – митрална регургитация, ФИ – фракция на изтласкване;

10. Респираторни функции

Неинвазивно дихателно подпомагане използват 8 от пациентите в БРДМД. Всички от тях са с диагноза прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен. Средната възраст на загуба на самостоятелната походка при тях е 9 г., а средната възраст, на която е проведена последната спирометрия е 15 г. и 8 м. Никой от тях не е провеждал КСТ. Средният форсиран витален капацитет (ФВК) от последната проведена спирометрия при тези пациенти е 30%. Един пациент с диагноза мускулна дистрофия тип Бекер е използвал еднократно неинвазивна вентилация през 2013 г. при развитие на остра дихателна недостатъчност в контекста на белодробно инфекциозно заболяване. Инвазивна вентилация, с перкутанна трахеостома, провеждат трима от пациентите в регистъра, като поставената диагноза и при тримата е ДМД.

Данни от проведена спирометрия има за 103 пациенти, от които 69 са с диагноза ДМД, 33 – БМД, и един пациент с ИМФ. На таблиците са показани

средните стойности на ФВК при пациентите, разделени по възрастови групи и фенотип.

Таблица 8. Среден ФВК при пациентите с ДМД, БМД и ИМФ, разделени в групи по възраст

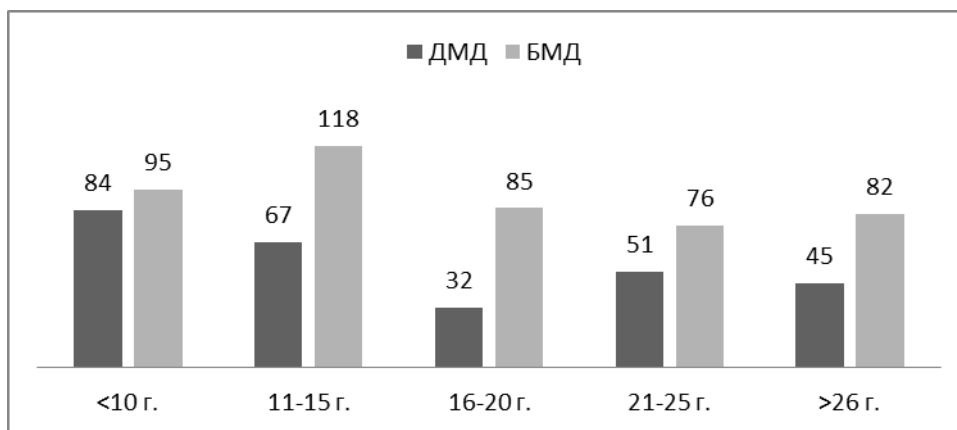
Възраст	Брой	ФВК%
<10 г.	32	86
11-15 г.	28	69
16-20 г.	17	45
21-25 г.	7	69
>26 г.	19	82
Общо	103	

Таблица 9. Среден ФВК при пациентите с ДМД и ИМФ, разделени в групи по възраст

Възраст	Брой	ФВК%
<10 г.	27	84
11-15 г.	27	67
16-20 г.	13	32
21-25 г.	2	51
>26 г.	1	45
Общо	70	

Таблица 10. Среден ФВК при пациентите с БМД, разделени в групи по възрасти

Възраст	Брой	ФВК%
<10 г.	5	95
11-15 г.	1	118
16-20 г.	4	85
21-25 г.	5	76
>26 г.	18	82
Общо	33	



Фигура 15. Обобщена схема на разпределението на ФВК по възрасти и фенотип

Във възрастта под 10 г. при всички пациенти белодробната функция е съхранена и стойностите на ФВК са в нормални граници. От 11 до 15 г. възраст при пациентите с ДМД се наблюдава спад в средните стойности на ФВК, ФВК = 67%, при норма над 75%. В тази възраст пациентите губят самостоятелната си походка и започват да използват инвалиден стол за придвижване, което се отразява и на виталните им капацитети. Между 16 и 20 г. при пациентите с ДМД дихателните капацитети са силно намалени, средната стойност на ФВК е 32%. Пациентите над 21 г. с ДМД, които са провели спирометрия, са само трима, като и при тях се наблюдават стойности на ФВК под нормата. За разлика от пациентите с ДМД, тези с БМД имат съхранени дихателни функции и на по-късна възраст. Забелязва се тенденция за намаляване на дихателните капацитети при пациентите с ДМД след 11 г. възраст.

11. Смъртност

От всички пациенти, включени в регистъра, са починали 13, от които 12 с ДМД и един с БМД. Причината за смърт при пациентите с ДМД са усложнения на заболяването – сърдечна и дихателна недостатъчност. Пациентът с БМД е починал по причини, несвързани със заболяването. Възрастта, на която са починали пациентите с ДМД, е между 17 и 34 г., средната възраст е 21 г. ± 3 г., и медиана равна на 22 г.

12. Резултати от клинично проследяване на пациентите в БРДМД

Проведена е статистическа обработка на данните от проведените ехокардиография и функционално изследване на дишането на 38 пациенти,

които са проследени за период от 3 г. Пациентите са разделени в групи в зависимост от възрастта, на която е проведено ехокардиографско изследване или функционалното изследване на дишането, и провеждането на КСТ. Поради прогресивния ход на заболяването и литературните данни, че сърдечното засягане е с начало средно на 14 г., изследваните пациенти са на възраст до 10 г. при първоначалния преглед, тъй като това е и средната възраст на загуба на самостоятелната походка на момчетата, включени в регистъра.

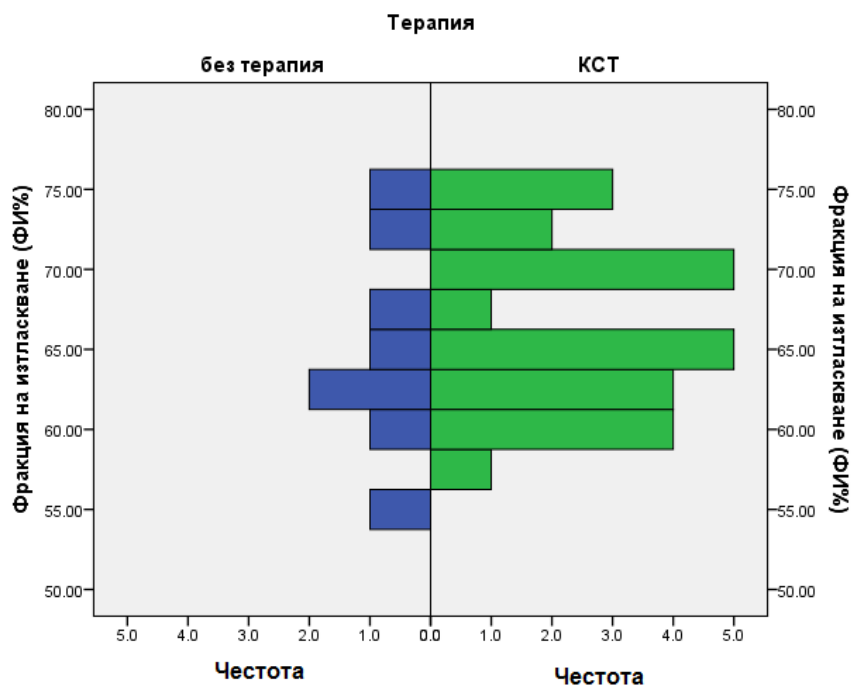
12.1 Проследяване на фракцията на изтласкване

12.1.1 Сравнителен анализ на фракциите на изтласкване (ФИ) при първи преглед

Проведен е непараметричен тест на Mann-Whitney за търсене на статистически значима разлика в резултатите за ФИ% между две групи пациенти – приемащи КСТ и без терапия. Тестът не доказва статистически значима разлика във ФИ% между двете групи ($p=0.636$, $U=88.5$, $z=-0.485$).

Таблица 11. Средна ФИ и медиана на ФИ в двете групи – провеждащи КСТ и без терапия

Фракция на изтласкване (ФИ%)					
Терапия	Средна стойност	Медиана	Минимална стойност	Максимална стойност	Стандартно отклонение
без терапия	65.0625	64.0000	55.00	75.00	6.45001
КСТ	66.4000	65.0000	58.00	75.00	5.31507
Общо	66.0758	65.0000	55.00	75.00	5.53416



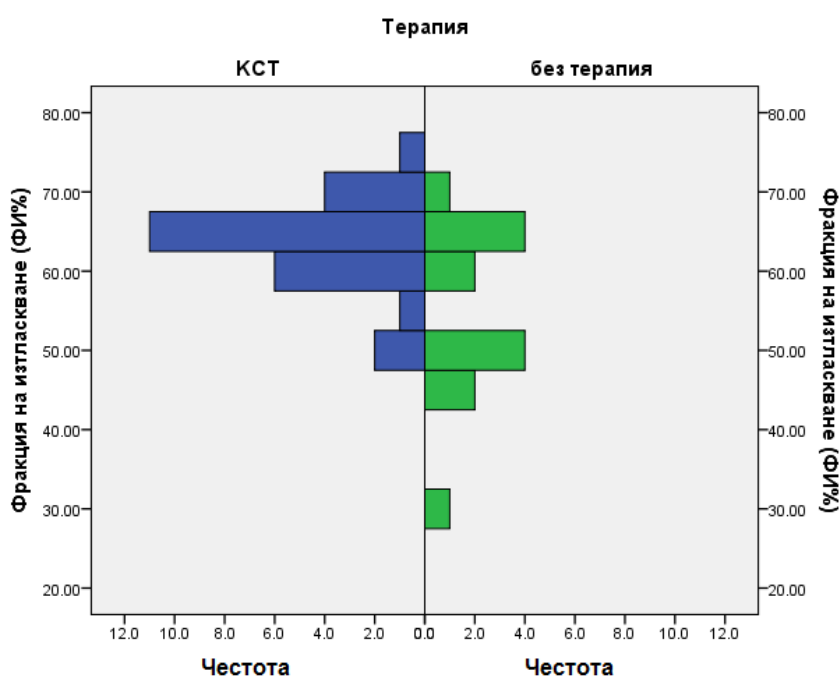
Фигура 16. Сравнителен анализ на ФИ% между пациенти, провеждащи КСТ и пациенти без терапия

12.1.2 Сравнителен анализ на фракциите на изтласкване (ФИ) при проследяване след 3 г.

Проведен е непараметричен тест на Mann-Whitney за търсене на статистически значима разлика в резултатите за ФИ% при проследяване след 3 г. между две групи пациенти – приемачи КСТ и без терапия. Тестът доказва статистически значима разлика в средните ФИ% между двете групи ($p=0.020$, $U=96$, $z=-2.319$), като стойностите са посочени в следващата таблица.

Таблица 12. Средна ФИ и медиана на ФИ в двете групи – провеждащи КСТ и без терапия

Фракция на изтласкване (ФИ%)					
Терапия	Средна стойност	Медиана	Минимална стойност	Максимална стойност	Стандартно отклонение
КСТ	63.4400	65.0000	50.00	74.00	5.67215
без терапия	54.9286	56.0000	30.00	69.00	11.26236
Total	60.3846	63.0000	30.00	74.00	8.99010



Фигура 17. Сравнителен анализ на ФИ% между пациенти, провеждащи КСТ и пациенти без терапия

12.2 Проследяване на форсирания витален капацитет (ФВК)

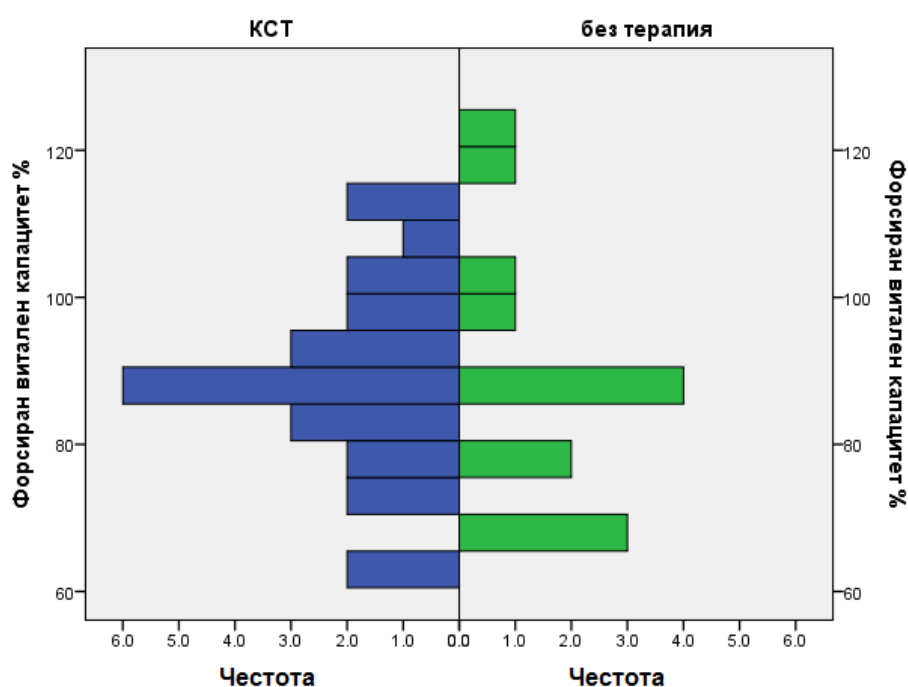
12.2.1 Сравнителен анализ на ФВК при първи преглед (при пациенти до 10 г. възраст)

Непараметричен тест на Mann-Whitney е проведен за установяване на статистически значима разлика между резултатите за ФВК при пациенти, провеждащи КСТ и пациенти без терапия. Не се установяват реално отдалечаващи се стойности (т.нар “outliers”). Тестът не доказва

статистически значима връзка между приема на КСТ и резултатите от ФВК ($p=0.902$, $U=158.5$, $z=-0.123$).

Таблица 13. *Дескриптивен анализ на резултатите за ФВК при първоначалното изследване при двете групи пациенти, провеждащи КСТ и без терапия*

Форсиран витален капацитет %						
Терапия	Средна стойност	Брой	Стандартно отклонение	Минимална стойност	Максимална стойност	Медиана
КСТ	88.88	25	13.299	63	114	89.00
без терапия	88.92	13	17.366	66	121	90.00
Общо	88.89	38	14.578	63	121	89.50



Фигура 18. Сравнителен анализ между резултатите за ФВК при пациенти, провеждащи КСТ и пациенти без терапия

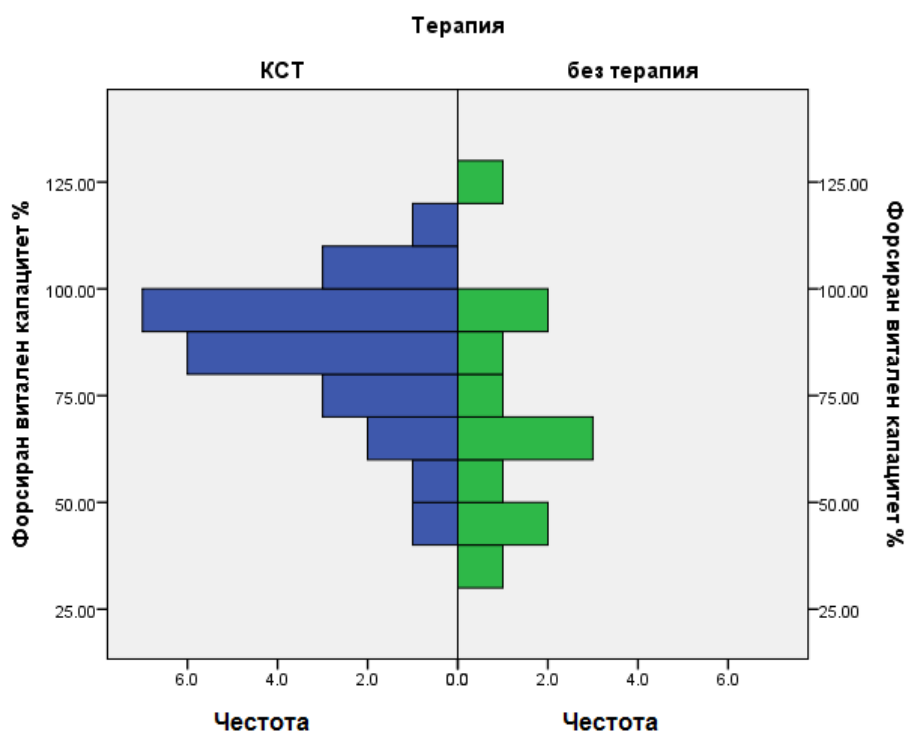
12.2.2 Сравнителен анализ на ФВК след 2 г.

Проведен е сравнителен анализ на резултатите за ФВК на пациентите след 2 г. от първоначалното изследване. Установява се една реално отдалечаваща се стойност ("outlier"), която е изключена при статистическата обработка на данните. Използван е непараметричен тест на Mann-Whitney, който доказва статистически значима разлика между резултатите за ФВК

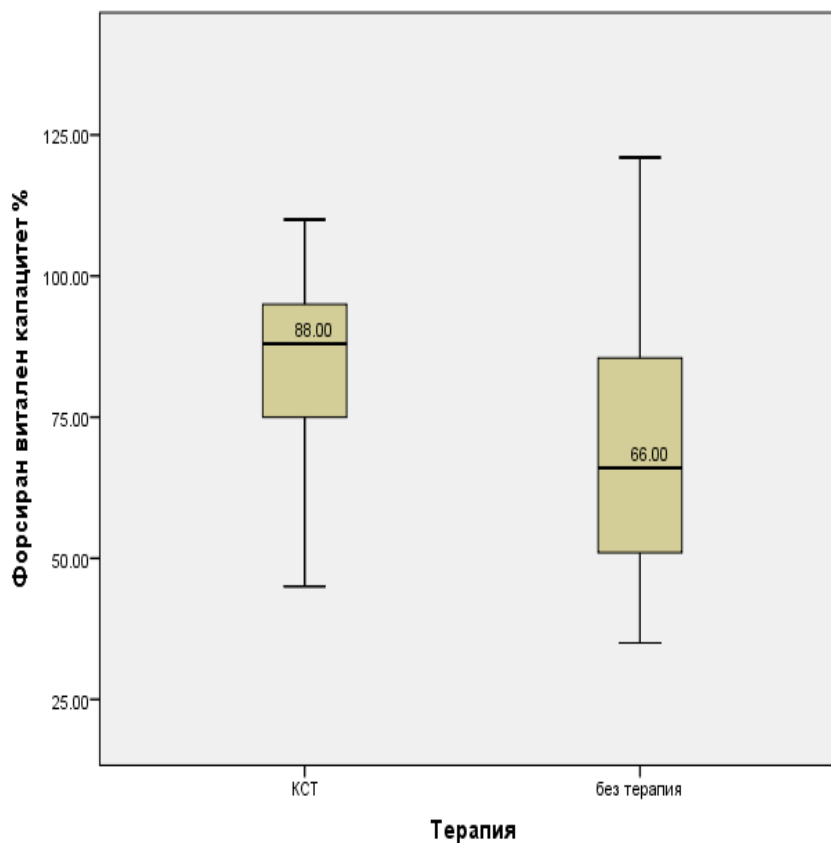
при двете групи пациенти – провеждащи КСТ и без терапия ($p=0.041$, $U=83$, $z=-2.048$).

Таблица 14. Дескриптивен анализ на резултатите за ФВК след 2 г. период при двете групи пациенти, провеждащи КСТ и без терапия

Форсиран витален капацитет %						
Терапия	Средна стойност	Брой	Стандартно отклонение	Минимална стойност	Максимална стойност	Медиана
КСТ	84.6000	25	16.08312	45.00	110.00	88.0000
без терапия	70.2500	12	24.52874	35.00	121.00	66.0000
Общо	79.9459	37	20.06648	35.00	121.00	85.0000



Фигура 19. Сравнителен анализ на резултатите за ФВК между двете групи пациенти след 2 г. период



Фигура 20. Графично представяне („bar chart“) на получените резултати при двете групи пациенти след 2 г. период с посочени медиани в отделните групи

13. Разпределение на пациентите в страната

Пациентите в регистъра са от 25 области в страната. Най-голям е броят на пациентите от София и Софийска област, следвани от областите Бургас, Варна и Пловдив. Броят на пациентите по области е: Благоевград – 4, Бургас – 12, Варна – 12, Велико Търново -5, Видин – 8, Враца - 4, Габрово - 2, Добрич – 3, Кърджали – 4, Кюстендил – 7, Ловеч – 1, Монтана – 4, Пазарджик - 5, Перник - 2, Плевен - 9, Пловдив -12, Разград - 2, Русе - 6, Силистра – 2, Сливен – 8, София – 29, Стара Загора – 5, Хасково – 5, Шумен – 4, Ямбол -1.

14. Обсъждане

Представени са анализирани данни от създадения български пациентски регистър за прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен (ДМД) и Бекер (БМД) в колаборация с международната мрежа - Translational Research, Assessment and Treatment of Neuromuscular Disorders (TREAT-NMD). В него

са включени 154 пациенти с дистрофинопатии. Продължава обновяването на клиничните данни за диагностицираните пациенти и включването на нови. Смятаме, че това е първото обобщаване на данни и анализ на пациентите с дистрофинопатии в България с подобен брой болни (154 пациенти), тъй като в литературата не бяха открити публикации за толкова мащабно проучване в страната ни.

Преобладаващите мутации в *DMD* гена са делеции (89%), по-малко са точковите мутации (9%) и най-малък е броят на дупликациите (2%), което е сравнимо с генотипното разпределение в световен мащаб [Bladen и съавт., 2015, Чамова 2012, Den Dunnen и съавт. 1989, Emery 2002, Nishino и съавт. 2002, Roberts и съавт. 1992]. Сред българските пациенти са установени 73 различни мутации. Близко 70% от пациентите са с поставена диагноза прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и около 30% са тип Бекер.

От анализа на данните до момента се установява, че ДМД протича с начало в ранна детска възраст, средно на около 3 г., инвалидизация в първата половина на втората декада и смърт в третата декада. По литературни данни клиничната картина при ДМД се проявява клинично преди 5 г. възраст, а при БМД – след 7 г. [Търнев и съавт. 2012, Nishino и съавт. 2002]. При пациентите с БМД, включени в регистъра, началото е в по-късна детска възраст (средно на 13 г.), с по-лека симптоматика и инвалидизация след трета-четвърта декада. Средната възраст на загуба на самостоятелна походка при пациентите с ДМД е 10 г., а при тези с БМД – 29 г. Статистическият анализ, който проведехме не доказва връзка между приема на КСТ и възрастта на загуба на самостоятелната походка ($p > 0.05$). Свързваме това най-вече с голямата разлика в броя пациенти между двете изследвани групи, което до известна степен компроментира резултатите. В контраст на този резултат са последните данни от анализа на глобалния ДМД регистър на TREAT-NMD, който обхваща над 5000 пациенти, и показва, че медианата на възрастта на загуба на самостоятелната походка при КС лекувани пациенти е 13 г., а при тези без КСТ е равна на 10 г. ($p < 0.001$) [Koeke и съавт., 2017]. Екзитус леталис е настъпил поради респираторни и сърдечни усложнения при 12 пациенти с ДМД, на средна възраст 21 г. В световен мащаб продължителността на живот при болните с ДМД е различна, в зависимост от възможността за провеждане на изкуствена вентилация. В италианско проучване проведено сред 835 пациенти с ДМД е установена средна възраст, на която настъпва екзитус – 17.7 г. при деца без изкуствена вентилация и 27.9 г. при провеждане на такава [Nigro и съавт. 2012]. В немско проучване с 94 пациенти е установена средна продължителност 19 г. при момчета без респираторно подпомагане и 24 г. при наличие на апаратно подпомагане на дишането [Rall и съавт. 2012]. Предвид тези данни смятаме, че затрудненият достъп на пациентите в България до апаратна вентилация е свързан с липса на държавна политика

в тази насока и недостатъчния брой специалисти, което от своя страна води и до смърт в по-ранна възраст в сравнение с икономически по-силни държави.

При около 30% от пациентите се установяват структурни и функционални сърдечни промени. Наблюдават се ЛК дилатация, дилатация на ляво предсърдие и в по-редки случаи ЛК хипертрофия. Функционалните сърдечни промени са свързани със систолна дисфункция и при единични случаи комбинирана систолна и диастолна дисфункция. Средната ФИ при пациентите с функционални нарушения на сърцето е 47%. Анализът показва, че нарушението на сърдечните и дихателни функции са свързани с възрастта, респективно годините на прогресия на заболяването, възможността за самостоятелно ходене и КСТ. Сърдечни нарушения при пациентите с ДМД настъпват след загуба на самостоятелната походка и възраст над 10 г. След 15 г. се увеличава броят на пациентите със структурни и функционални промени, намаля стойността на ФИ, като достига гранични стойности, което съответства на литературните данни за средна възраст на начало на кардиомиопатия при пациенти с ДМД – 14.4 г. [Coppuck и съавт. 2008]. Данните от глобалния TREAT-NMD регистър за ДМД също сочат, че развитието на кардиомиопатия нараства с възрастта, като 7% от регистрираните, които имат сърдечно засягане са на/под 20 г.в., а 40% са над 20 г.в. [Koeke и съавт., 2017]. Смятаме, че КСТ има протективен ефект върху сърдечните функции дори и след загуба на самостоятелната походка, тъй като ФИ при неходещите пациенти, които приемат КСТ, е сравнима с ФИ при ходещи пациенти, докато неходещите пациенти, които не примеат КСТ, имат по-ниски резултати. Протективният ефект на КСТ върху сърдечните функции вероятно се дължи на влиянието на КС върху апоптозата на кардиомиоцитите.

След 11 г. възраст настъпва прогресивно намаление на дихателните капацитети при пациентите с ДМД, за разлика от тези с БМД, при които те са съхранени и на по-късна възраст. Неходещите пациенти в почти всички подгрупи показват по-лоши резултати при изследване на виталните капацитети в сравнение с ходещите пациенти. Регресът в стойностите на ФВК кореспондира със загубата на походка, като статистически значима разлика в стойностите на ФВК между ходещи и неходещи пациенти е установена с непараметричен тест на Mann-Whitney. Това е в съответствие с литературни данни, че стойностите на ФВК намалят с увеличаване на възрастта на пациента, и наличието на сколиоза [Kurz и съавт. 1983, Eagle и съавт. 2007, Humbertclaude и съавт. 2012, Biggar и съавт. 2001]. Изненадващо е проведеното изследване от Mauger и съавт. (2015 г.), което доказва линейна зависимост между възрастта и ФВК, но не открива връзка между стойността на ФВК и възможността за самостоятелна походка или провеждане на КСТ. От друга страна, проведено изследване с 30 пациенти

с ДМД в Истанбул през 2010 г. установява, че съхранената походка не е сигурен признак за съхранени дихателни капацитети, поради което необходимостта от провеждане на функционално изследване на дишането веднъж годишно е в сила след 6 г. възраст на детето без значение от амбулаторния статус [Ekiçi и съавт. 2011]. Данните от последния анализ на глобалния ДМД TREAT-NMD регистър сочат, че използването на изкуствена вентилация нараства с увеличаване на възрастта, като само 2.9% от използващите апаратна вентилация са под 20 г.в. [Koeke и съавт., 2017]. Друг важен извод, който правят авторите на същата публикация е, че КСТ има позитивен ефект върхувентилацията ($p < 0.001$) [Koeke и съавт., 2017]. Така представените данни от различни проучвания по-скоро потвърждават необходимостта от провеждане на спирометрия при тези пациенти веднъж годишно, какъвто е и нашият подход и препоръка при проследяването на пациентите с ДМД и БМД.

Не са установени статистически значими разлики в резултатите за ФИ и ФВК при пациенти до 10 г. възраст при първия преглед, без значение дали провеждат КСТ. При проследяване след 3 г. бяха доказани статистически значими разлики в резултатите за ФИ и ФВК между двете групи пациенти – провеждащи КСТ и пациенти без терапия. Тези резултати съответстват и на данните от проведено проучване с 21 момчета с ДМД, доказващо протективния ефект на КСТ върху дихателните функции дори и при пациенти след 10 г. възраст или неходещи пациенти [Machado и съавт. 2012]. Markham и съавт. провеждат ретроспективно проучване с 37 момчета (14 от тях провеждат КСТ и 23 са без терапия) с ДМД, които изходно имат нормална сърдечна функция. За период от средно 4 г. на проследяване Markham установява, че КСТ оказва протективен ефект върху сърдечните функции [Markham и съавт. 2008]. Това проучване както и удължената преживяемост на пациентите с ДМД, която се свързва с нарастване употребата на КСТ в много западни страни, потвърждават протективния ефект на КСТ при ДМД, което не изключва и сърдечните и респираторни функции [Bushby и съавт. 2009].

Смятаме, че за постигането на по-добри резултати по отношение на респираторните функции, продължителността на самостоятелна походка и преживяемостта при тези пациенти, е необходимо развитие на държавна политика в тази насока, която да осигурява редовна рехабилитация и апаратна вентилация, както и улеснен достъп до специалисти. Поддържането на регистър за тези пациенти е важен елемент в дългосрочното проследяване на заболяването, като това в бъдеще ще позволи събиране на пост-маркетингови данни и сравнение между различните терапевтични подходи.

IV. 2. БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТСКИ РЕГИСТЪР ЗА СПИНАЛНА МУСКУЛНА АТРОФИЯ

1. Генотипно разпределение

Общият брой на пациентите в регистъра до януари 2017 г. е 69. При 98.5% от пациентите диагнозата е потвърдена чрез молекулярно-генетично изследване за търсене на мутации в Survival Motor Neuron 1 (*SMN1*) гена. При 4.2% се открива хомозиготна делеция на екзон 7 в *SMN1* гена, а при останалите 94.3% делецията обхваща екзони 7 и 8.

2. Фенотипно разпределение

СМА тип 1 се установява при 5.7% от регистрираните, като те никога не са могли да ходят или седят самостоятелно. Заболяването е започнало до 6 м. след раждането, а смърт е настъпила до 1 г. и 6 м.

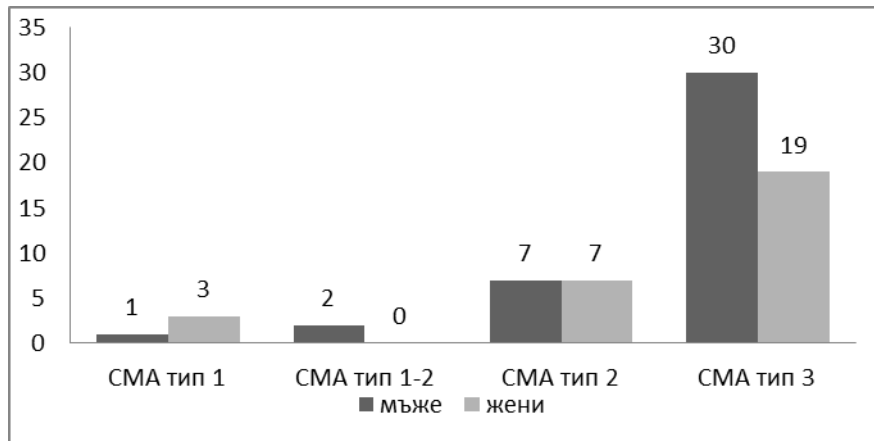
При двама пациенти клиничната диагноза е определена като СМА 1-2 междинен тип, тъй като те никога не са могли да седят без опора, не са проходили, но преживяемостта при тях е доста по-голяма, в сравнение с пациентите със СМА тип 1. Двамата пациенти са момчета на възраст 15 и 17 г. (към 01.2017 г.).

СМА тип 2 се установява при 20% от пациентите в регистъра. При всички седенето без опора е възможно, но никога не са могли да ходят. Един от пациентите е починал на 20 г. възраст. Останалите са на възраст между 3 и 21 г. (към 01.2017 г.).

Най-голямата група формират пациентите със СМА тип 3, които са 70% от всички регистрирани. Всички са могли да седят без опора и да ходят самостоятелно до различна възраст. Средната възраст, на която са загубили самостоятелната си походка е 18 г., а при трима от пациентите седенето без опора е невъзможно.

3. Възрастово, полово и фенотипно разпределение

Броят на мъжете, включени в регистъра е 40, а на жените – 29. Едно момче е със СМА тип 1, две със СМА тип 1-2 (междинна форма), седем мъже със СМА тип 2 и 30 със СМА тип 3. В регистъра са включени 3 момчета със СМА тип 1, седем със СМА тип 2 и 19 със СМА тип 3.



Фигура 21. Разпределение на пациентите по пол и фенотип

Пациентите със СМА тип 1 са починали на възраст между 6 м. и 18 м., средната възраст е 11 м.

Пациентите с междинен фенотип СМА тип 1-2 са двама и са на възраст 15 г. и 17 г. (към 01.2017 г.).

Пациентите със СМА тип 2 са на възраст между 3 г. и 21 г., средната възраст е равна на 12 г. \pm 5 г. и медиана равна на 12 г. Пациентите в тази група седят без опора от средна възраст 9 м. до средна възраст 7 г. Един пациент от групата е починал на 20 г.

В последната група – СМА тип 3 – пациентите са на възраст между 4 г. и 61 г., средната им възраст е 32 г. \pm 16 г. и медиана 34 г.

4. Двигателна дейност при пациентите със СМА тип 3

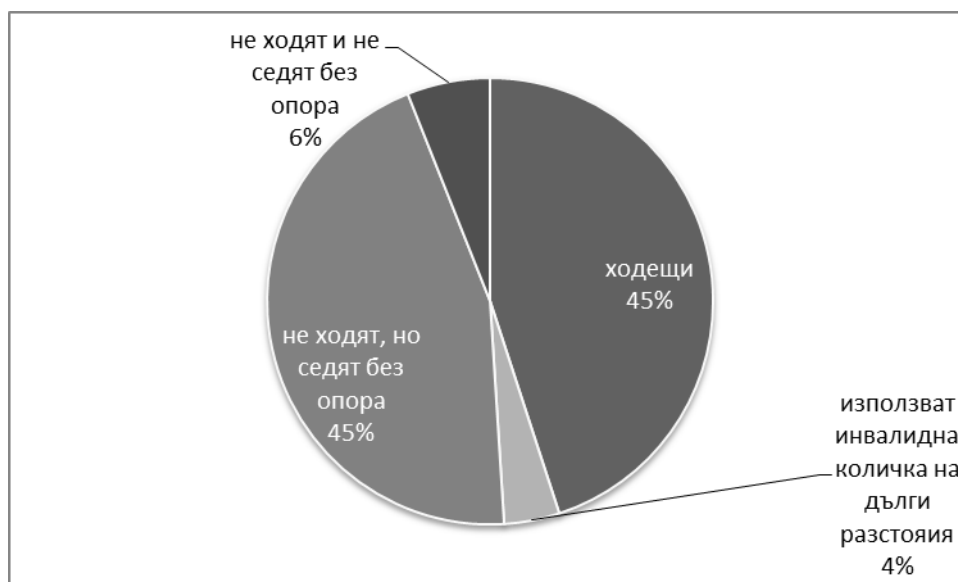
Към януари 2017 г. в регистъра са включени 49 пациента с диагноза СМА тип 3. От тях 45% могат да ходят самостоятелно, други 45% не могат да ходят, но все още могат да седят без опора. Значително малък брой пациенти, равняващ се на около 4 % съобщават, че все още могат да ходят, ако използват опора, но само на кратки разстояния. В най-тежко двигателно състояние са 6% от пациентите, които не могат нито да ходят, нито да седят без опора.

Средната възраст, на която са пациентите със СМА тип 3 са започнали да седят без опора, е 9 м., а трима от всички 49 пациенти в тази група не могат да седят самостоятелно от средна възраст 44 г. Пациентите от тази група са проходили на възраст между 9 м. и 2 г. и 6 м., средната възраст е 1 г. и 3 м. \pm 4 м. Самостоятелната си походка са загубили 22 пациенти, на възраст между 1 г. и 4 м. и 55 г., средната възраст е 18 г. \pm 16 г., и медиана - 12 г. При двама пациенти самостоятелната походка все още е възможна, но

се налага да използват инвалидна количка за придвижване на по-дълги разстояния.

При 8% от болните със СМА тип 3 има данни за забавено ранно моторно развитие, като са започнали да ходят на възраст между 1 г. и 7 м. и 3 г. Възможността за седене без опора при тези 8% е настъпила след 9 м. възраст.

Повече от половината (55%) от пациентите с диагноза СМА тип 3 са загубили самостоятелна си походка на възраст между 1 г.и 4 м. и 55 г. Средната възраст е 18 г. \pm 16 г., и медиана - 12 г.



Фигура 22. Разпределение на пациентите със СМА тип 3 според най-добрата им двигателна дейност към октомври 2016 г.

5. Хранене

Само един пациент е съобщил за хранене чрез гастростома. Това е жена със СМА тип 2, която в последствие е починала на 20 г. възраст. Останалите пациенти не съобщават за хранене чрез назогастрална сонда или гастростома.

6. Сколиоза

За сколиоза съобщават 35% от пациентите. Сколиоза не се наблюдава при пациентите със СМА тип 1, както и при пациентите със СМА тип 3, които все още ходят самостоятелно. Пациентите със сколиоза представляват 33%

от групата на пациентите със СМА тип 3 и 50% от групата на пациентите със СМА тип 2. Един от пациентите със сколиоза е с междинен тип 1-2. При един пациент е проведена ортопедична корекция за стабилизиране на торакалния отдел на гръбначния стълб, извършена на 16 г. възраст. Пациентът е с поставена диагноза СМА тип 2. Носи шийна яка за поддържане на главата в изправено положение.

7. Фамилност

За фамилност съобщават 16% от пациентите в регистъра, като всички от тях са с диагноза СМА тип 3. Едно от децата със СМА тип 2 е адоптирано, поради което липсват данни за фамилност.

8. Апаратна вентилация

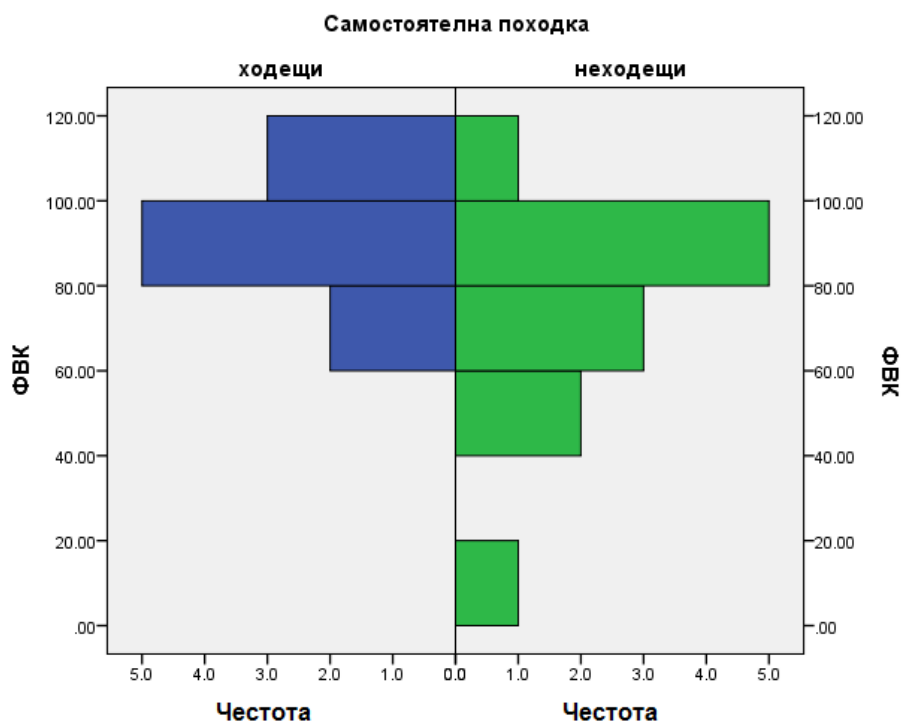
Двама от пациентите съобщават за използване на неинвазивна нощна апаратна вентилация. Единият пациент е починал на 10 м. възраст, а другият пациент е с междинен фенотип - СМА тип 1-2. При пациентка със СМА тип 2, починала на 20 г. възраст вследствие пневмония, е била започната процедура за започване на апаратна вентилация.

9. Спиromетрия

При 11 пациента, които са неходещи, бе изследван форсираният витален капацитет (ФВК). Двама от пациентите са със СМА тип 2 и никога не са могли да ходят самостоятелно, а останалите са със СМА тип 3 и изследването при тях е проведено след загуба на самостоятелната походка. Средният ФВК за тази група пациенти е 70.5%. При четирима пациенти ФВК е под нормата (норма >75%), при двма с диагноза СМА тип 2 (ФВК = 14% и ФВК = 65%), и при двама с диагноза СМА тип 3 (ФВК = 72% и ФВК = 44%).

При 12 пациента, които могат да ходят самостоятелно, с поставена диагноза СМА тип 3, средният ФВК е 89%. Само при един пациент от групата ФВК под нормата (ФВК = 60%).

Проведен е непараметричен тест на Mann-Whitney за установяване статистически значима разлика между резултатите за ФВК между ходещи и неходещи пациенти, като такава не е доказана ($p=0.156$, $U=38.500$, $z=-1.419$). Въпреки това се забелязва отчетлива разлика в средните стойности за ФВК в двете групи – 70.5% при неходещите пациенти и 89% при ходещите.



Фигура 23. Сравнителен анализ между резултатите за ФВК при ходещи и неходещи пациенти

10. Разпределение по области

В регистъра се включват пациенти с българско гражданство, като до момента те са от 20 административни области. Броят на пациентите по области е: Благоевград – 2, Бургас – 3, Варна – 5, Велико Търново – 1, Видин – 1, Враца – 1, Габрово – 2, Добрич – 2, Ловеч – 2, Монтана – 1, Пазарджик – 2, Плевен – 1, Пловдив – 4, Разград – 2, Русе – 2, София – 11, Стара Загора – 3, Търговище – 1, Хасково – 2, Ямбол – 1.

11. Обсъждане

СМА е заболяване, пред което в последните години започнаха да се откриват нови терапевтични хоризонти, по-голямата част от които все още са в рамките на клинични проучвания. За да се улесни достъпът на пациентите до новите терапевтични стратегии от една страна, а от друга да се ускори намирането на подходящи пациенти за клинични изпитания, от изключителна важност е наличието на предварително подготвена база данни. Във връзка с това създаденият пациентски регистър дава възможност за бърз отговор при допитване до екипа за броя подходящи пациенти със СМА в страната, с което смятаме, че нашата база данни е от полза, както на индустрията и изследователите, така и на пациентите.

Представени са обобщение и анализ на данните от националния пациентски регистър за СМА. При възрастово разпределение на пациентите по декади най-многобройна е групата между 10 и 19 г., формираща 27.3% (18/66), като подобно разпределение се наблюдава и в световен мащаб според обобщени данни на TREAT-NMD от 2014 г. [Bladen и съавт. 2014]. При разпределение по фенотип обаче числено превъзходство има групата на пациентите със СМА тип 3 – 49 души, което се различава от разпределението в повечето държави, където СМА тип 2 е най-често срещаната форма [Bladen и съавт. 2014]. Смятаме, че основната причина за това разпределение е фактът, че пациентите със СМА тип 1 и тип 2 са насочвани от личните лекари към клиниките по педиатрия и детска неврология, както и кратката преживяемост след поставяне на диагнозата. Друга причина, поради която пациентите със СМА тип 2 не достигат до нас след поставяне на диагнозата, е нежеланието им/на родителите им да проследяват състоянието си поради недостатъчни възможности за лечение. Освен България СМА тип 3 има най-голямо представителство от пациенти в националните регистри на Франция, Унгария, Полша, САЩ, Великобритания и Румъния.

Средната продължителност на живот на пациентите със СМА тип 1, участващи в регистъра, е 11 м., като по литературни данни 68% от децата загиват до 2 г. възраст, а 82% до 4 г. възраст [Zerreges и съавт. 1997, Munsat и съавт. 1995]. Според проучвания от последното десетилетие, след подобряването на грижите за тези деца поради въвеждането на респираторното подпомагане и улесняване на храненето чрез назогастрални сонди, медианата на продължителността на живот достига 24 м. възраст [Oskoui и съавт. 2007], а медианата на възрастта, на която настъпва смърт или започва постоянна неинвазивна вентилация, достига 13.5 м. [Finkel и съавт. 2014]. Предвид посочените данни смятаме, че има необходимост да се подобрят грижите за децата със СМА тип 1 в България, което да доведе до увеличаване продължителността на живот при тях и съответно до подобряване на възможностите да бъдат включени в нови терапевтични програми. Предвид широкия възрастов диапазон на пациентите със СМА тип 3 в нашия регистър смятаме, че заболяването при тези болни по-скоро няма отношение към продължителността на живот. Само един пациент със СМА тип 2 е починал на 20 г. възраст, а средната възраст на останалите болни с тази форма е 12 г., а на пациентите със СМА тип 3 – 32 г. Към момента няма категорични данни за продължителността на живот при СМА тип 2. В проучване със 569 пациенти със СМА тип 2 и тип 3 Zerreges и съавт. установяват, че 68% от болните със СМА тип 2 са на възраст 25 г., а тези със СМА тип 3 нямат по-различна продължителност на живот в сравнение с общата популация [Zerreges и съавт. 1997].

По отношение загубата на самостоятелната походка се наблюдават някои различия в отделни държави, например Аржентина, Унгария, Украйна и Сърбия показват статистически значима по-ранна загуба на възможността за ходене в сравнение с Германия/Австрия, Швейцария и Великобритания ($p=0.0141$) [Bladen и съавт. 2014]. Средната възраст за загуба на походката в Украйна е 9 години, а за Великобритания е 19 години [Bladen и съавт. 2014]. Силно впечатление прави това, че в икономически силни държави като Великобритания и Швейцария продължителността на възможна самостоятелна походка на тези пациенти е значително по-голяма, за разлика от икономически по-слаби държави като Украйна и Сърбия, където тази продължителност е около два пъти по-малка. Ситуацията в България не е по-различна, тъй като средната възраст, на която е загубена самостоятелната походка е $18 \text{ г.} \pm 16 \text{ г.}$, при неправилно разпределение на случаите, затова по-информативна би била медианата, която е равна на 12 г.

В Чехия, Унгария, Турция, Румъния и Сърбия пациентите, използващи НГС, са значително по-малко в сравнение със САЩ и западноевропейски държави [Bladen и съавт. 2014]. В България картината е сходна с тази в останалите страни от Източна и Централна Европа, като в нашия регистър само един пациент със СМА тип 2 съобщава за хранене чрез гастростома. В глобалния регистър на TREAT-NMD 9% от пациентите използват НГС, като най-голям процент са тези със СМА тип 1 – 83%, СМА тип 2 – 13% и СМА тип 3 – 4% [Bladen и съавт. 2014]. Причините за тези разлики между отделните държави най-вероятно отново са свързани с недостатъчно развита система за грижи при хронично болни и иваидизирани хора.

Прогресираща сколиоза е едно от основните усложнения при повечето пациенти със СМА тип 2 и около половината от пациентите със СМА тип 3, като около 50% от децата преди 10 г. възраст (най-вече неходещите) развиват гръбначно изкривяване с ъгъл над 50 градуса, което налага оперативна намеса [Chandran и съавт. 2011]. В Унгария, Мексико и Украйна няма нито един регистриран пациент, който да е провел операция по повод сколиоза [Bladen и съавт. 2014]. В нашия регистър има само един пациент със СМА тип 2, който е провел операция за стабилизиране на гръбначен стълб. Вероятните причини за непровеждането на стабилизация на гръбначния стълб в тези страни и в България са икономически, липса или ограничен достъп до специалисти, както и сложността на провеждането на операции при тези пациенти поради рисковете при използване на някои анестетици.

ФВК е изследван при 23 пациенти, от които 12 със запазена самостоятелна походка и 11 загубили способността за самостоятелно ходене. Въпреки, че статистически значима разлика между резултатите за ФВК в двете групи не се установява ($p>0.05$), вероятно свързано с малкия

брой изследвани, се забелязва отчетлива разлика между средните стойности – среден ФВК при ходещите пациенти е 89% и 70.5% при неходещите пациенти. В подкрепа на тези резултати е и проспективното проучване със 77 пациенти със СМА, при което е изследван ФВК в зависимост от нивото на двигателна способност. Установява се, че ходещите пациенти имат нормални или близки до нормата ФВК, докато при пациентите, които не могат да седят без опора, показват най-ниски резултати [Samaha и съавт. 1994]. Едва 4.3% от пациентите в регистъра са провеждали апаратна вентилация. В световен мащаб изкуствена вентилация използват 615 пациенти от 5068 болни (12%), регистрирани в глобалния регистър на TREAT-NMD, от които 29% използват инвазивна вентилация и 71% неинвазивна вентилация [Bladen и съавт. 2014]. Между 30 и 50% от пациентите със СМА тип 1 във Великобритания, САЩ, Франция, Германия, Австрия и Италия използват неинвазивна вентилация. В някои от страните, участващи в глобалния TREAT-NMD регистър на пациенти със СМА няма включени болни със СМА тип 1, които да използват инвазивна вентилация: България, Македония, Сърбия и Румъния [Bladen и съавт. 2014]. Причините за това свързваме с недостатъчно финансиране на този тип грижи за пациентите със СМА.

Обобщаването на всички тези данни в пациентски регистри е стъпка към подобряване грижите за пациентите, улесняване провеждането на клинични проучвания и изготвянето на програма за лечение с новорегистрирани медикаменти, но липсата на държавна политика в тази насока ограничава възможностите за по-добър и продължителен живот при болните със СМА.

IV. 3. БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТСКИ РЕГИСТЪР ЗА МИОТОНИЧНА ДИСТРОФИЯ ТИП 1 (БОЛЕСТ НА ЩАЙНЕРТ) И ТИП 2 (ПРОКСИМАЛНА МИОТОНИЧНА МИОПАТИЯ)

1. Генотипно разпределение

Общият брой на пациентите в регистъра до 01.2017 г. е 88, като диагнозата е генетично потвърдена при 80. Диагнозата е потвърдена чрез молекулярно-генетично изследване за търсене на увеличен брой тринуклеотидни CTG или тетрануклеотидни CCTG повтори в съответно *DMPK* гена или *ZNF9* гена. По-голям е броят на пациентите с МД тип 1 – 75, а пациентите с диагноза МД тип 2 са 5. При 5 пациенти е поставена клинична диагноза миотонична дистрофия, но при проведените генетични изследвания не са установени увеличен брой тринуклеотидни и тетрануклеотидни повтори. При 3 пациенти има клинични данни за миотонична дистрофия, но не е проведено генетично изследване.

2. Възрастово и полово разпределение

2.1 Възраст и пол на пациентите в регистъра

Броят на мъжете, включени в регистъра е 35 (33 с МД1 и 2 с МД2), а на жените – 45 (42 с МД1 и 3 с МД2). Пациентите са на възраст между 12 г. и 74 г., средната възраст на групата е 45.7 г. \pm 14.8 г. Мъжете се на възраст между 12 г. и 66 г., средната им възраст е 42.6 г. \pm 14.8 г. Жените са на възраст между 18 г. и 74 г., средната им възраст е 47.9 г. \pm 14.8 г.

Пациентите с МД1 са на възраст между 12 г. и 74 г., средна възраст 45 г. \pm 15 г. Пациентите с МД2 са на възраст между 58 и 60 г., средната възраст е 59.5 г. \pm 0.9 г.

2.2 Възраст на начало на заболяването

Възрастта на начало на заболяването при пациентите с МД1 е между 2 г. и 58 г., средната възраст е 26.6 г. \pm 13.6 г. За жените средната възраст на начало е 25.8 г., а за мъжете тя е 27.7 г. При четирима пациенти с конгенитална форма на миотонична дистрофия (КМД) началото на

заболяването е от раждането. В регистъра са включени и трима пациенти (двама с МД тип 1 и един с МД тип 2), при които са установени мутации в съответните гени, но самите те не проявяват симптоми на заболяването. Установяват се следните форми на заболяването според възрастта на изява: конгенитална форма с начало на изява след раждането – при 4 пациенти, детска форма с възраст на начало до 10 г. при 9 от пациентите, ювенилна форма с начало на изява до 20 г. възраст – при 17 пациенти, и класическа форма с начало на изява в зряла възраст – 50 пациенти.



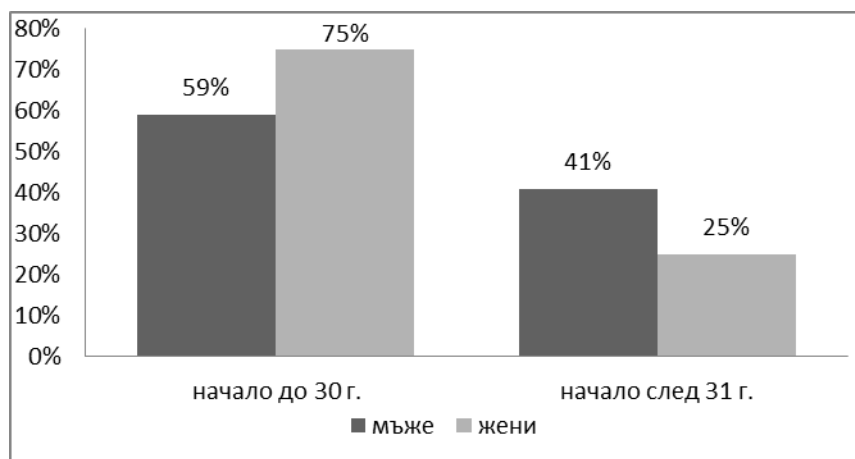
Фигура 24. Разпределение на пациентите с МД1

Въпреки многократно по-малкия брой пациенти с МД 2 се наблюдава значителна разлика по отношение възрастта на начало спрямо пациентите с МД тип 1. Средната възраст на начало при пациентите с диагноза МД тип 2 е 46 г. \pm 5.8 г. Един от пациентите с тази диагноза е асимптомен носител на тетра nukлеотиден повтор CCTG в *ZNF9* гена.

Предвид средната възраст на начало пациентите с МД тип 1 условно са разделени на две групи, с начало на изява под или на 30 г. и над 31 г. възраст. Забелязва се, че при жените е по-голям броят на тези с начало на изява на заболяването преди 30 г. възраст, докато при мъжете броят на тези с изява преди 30 г. и след 31 г. е почти равен.

Чрез статистически анализ е изследвана зависимостта между възрастта на начало на заболяването и пола на пациентите. Две реално отдалечаващи се стойности, т.нар. outliers са установени, без да са изключени от тестовете. Хомогенността на променливите е тествана чрез теста на Leven за равенство на променливите ($p > 0.05$, 0.497). Тестът за

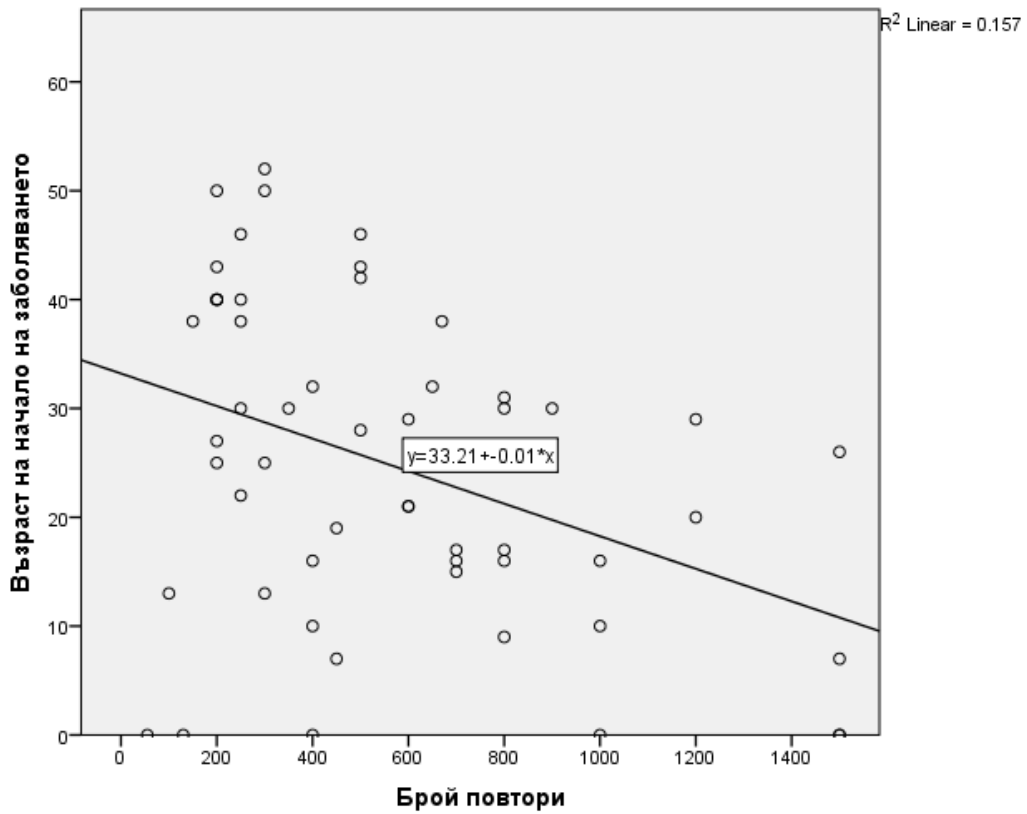
нормалност на променливите на Shapiro Wilk ($p > 0.05$, 0.135) е удовлетворен. Не е установена статистически значима връзка между възрастта на начало и пола на пациентите чрез “Independent Samples T-Test” ($p = 0.938$).



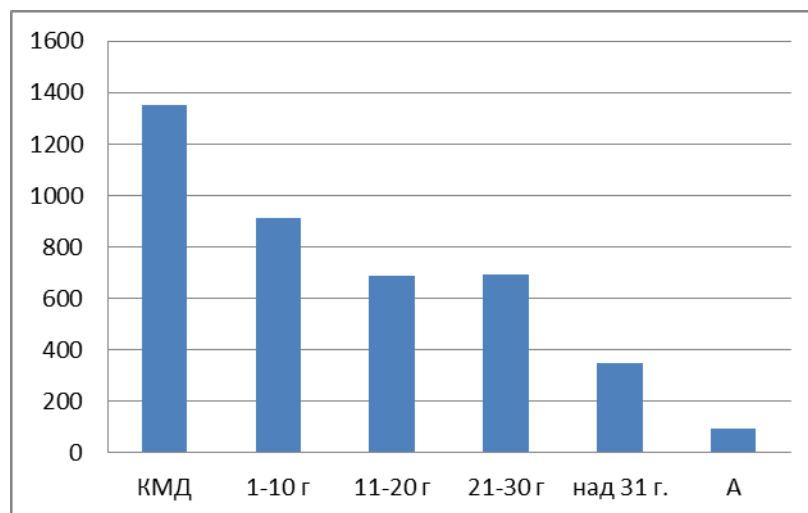
Фигура 25. Разпределение според пола и възрастта на начало при пациентите с МД тип 1

Наблюдава се връзка между броят на СТГ повторите и началото на заболяването. При по-голям брой повтори, възрастта на начало е по-ранна. При пациентите с КМД средният брой повтори е 1350. При начало между 1 и 10 г. средният брой на СТГ повторите е 913, между 11 и 20 г. техният брой е 687. В следващата група с начало между 21-30 г. броят на повторите е сравним с предходната група – 695. Почти двойно по-малък е броят им при начало на заболяването след 31 г. възраст – 349. При асимптомните носители на мутация в *DMPK* гена средният брой на повторите е 93.

С помощта на scatter/dot-графика визуално е установена линейна зависимост (фиг. 26) между броя на тринуклеотидните повтори и възрастта на начало на заболяването, като силата на зависимост е изследвана чрез теста на Pearson. Двете променливи – възраст на начало и брой тринуклеотидни повтори са нормално разпределени, оценено с теста на Shapiro Wilk ($p_1 > 0.05$, 0.963; $p_2 > 0.05$, 0.895). Пет реално отдалечаващи се стойности („outliers”) са установени, без да са изключени от анализа. Проведен е тестът на Pearson за корелация между зададените две променливи, който доказва умерена негативна корелация между възрастта на начало на заболяването и големината на тринуклеотидната експазия ($p = 0.03$ и коефициент на Pearson, показващ силата на корелацията $r = 0.396$).



Фигура 26. Графично представяне на линейната зависимост между възрастта на начало и брой на тринуклеотидните повтори



КМД – конгенитална миотонична дистрофия; А – асимптомно носителство

Фигура 27. Среден брой на СТГ повторите при пациентите с МД тип 1, разпределени в групи в зависимост от възрастта на начало

3. Фамилност

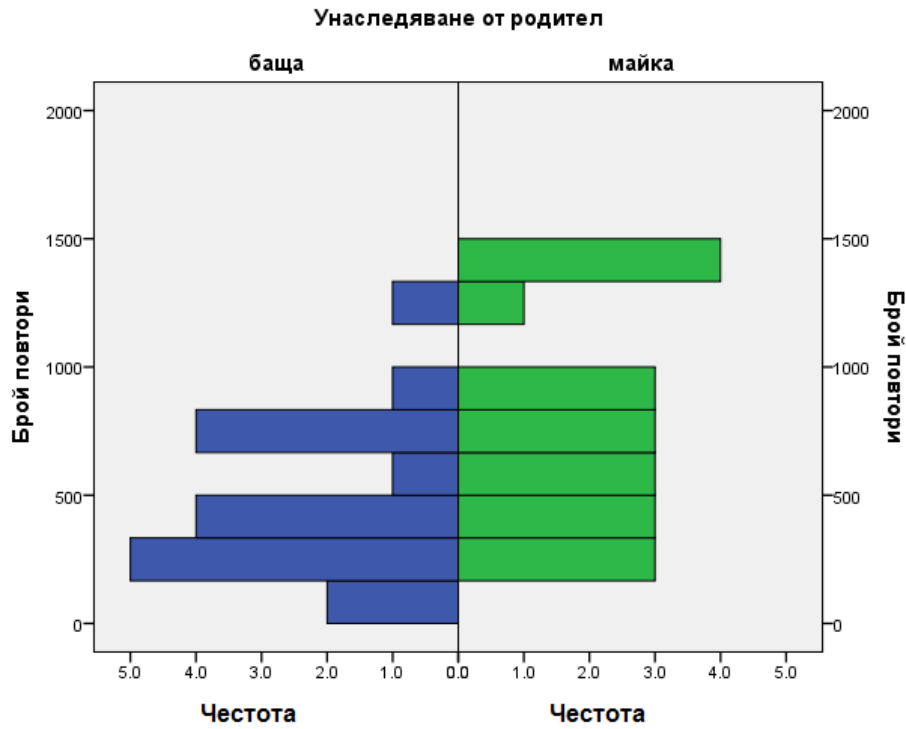
За фамилност по отношение на заболяването съобщават 68/80 (85%) пациенти от 36 родословия. При 24 пациенти заболяването е унаследено по бащина линия, а при 26 – по майчина линия. При останалите 18 пациенти с данни за фамилност няма данни за МД при родителите или роднини по майчина или бащина линия. Засегнатите роднини при тях са деца или братя и сестри.

При всички 8 семейства, за които има данни за броя на повторите при всички засегнати лица, се наблюдава антиципация по отношение броя на тринуклеотидните повтори. Увеличението в броя на повторите в следващите поколения варира между 150 и 1000, средното увеличение е с над 417 повтора.

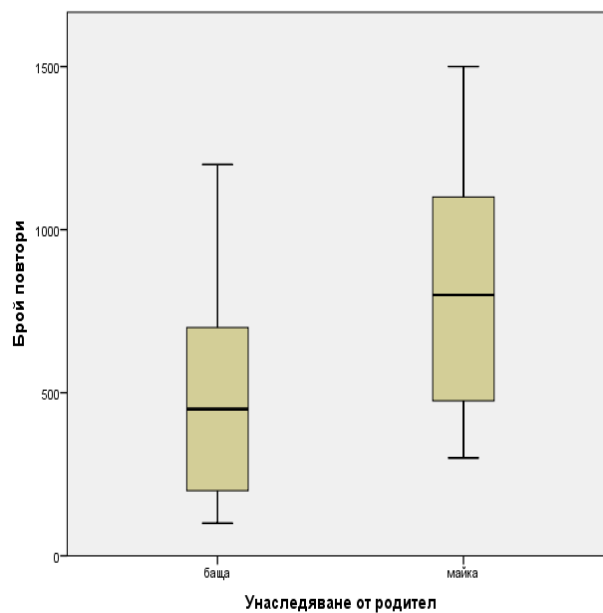
При пациентите, унаследили заболяването по майчина линия, началото на заболяването е на средна възраст 21 г., а при пациентите, унаследили заболяването по бащина линия, тази възраст е 27 г. Средният брой повтори при унаследяване от бащата е 450, а при унаследяване от майката – 800.

При унаследяване на заболяването по майчина линия има 3 случая на КМД, а при унаследяване от бащата – 1 случай на КМД. Броят на повторите при пациентите с КМД, унаследили заболяването по майчина линия, е между 1000 и 1500, за разлика от пациентът с КМД, унаследил заболяването по бащина линия, при който се установяват между 250 и 800 повтора.

Връзката между пола на родителя, предаващ заболяването и броя на повторите е подложена на статистически анализ. Тестът на Shapiro Wilk не показва нормално разпределение на променливите ($p < 0.05$), поради което се проведе непараметричен тест на Mann-Whitney, който доказва наличие на статистически значима разлика между броя на унаследените повтори от бащата или от майката ($p = 0.010$, $U = 92.5$, $z = -2.565$). Не са установяват реално отдалечаващи се стойности, т.нар. „outliers”.



Фигура 28. Сравнителен анализ на броя тринуклеотидни повтори, унаследени от бащата (1) или от майката (2)



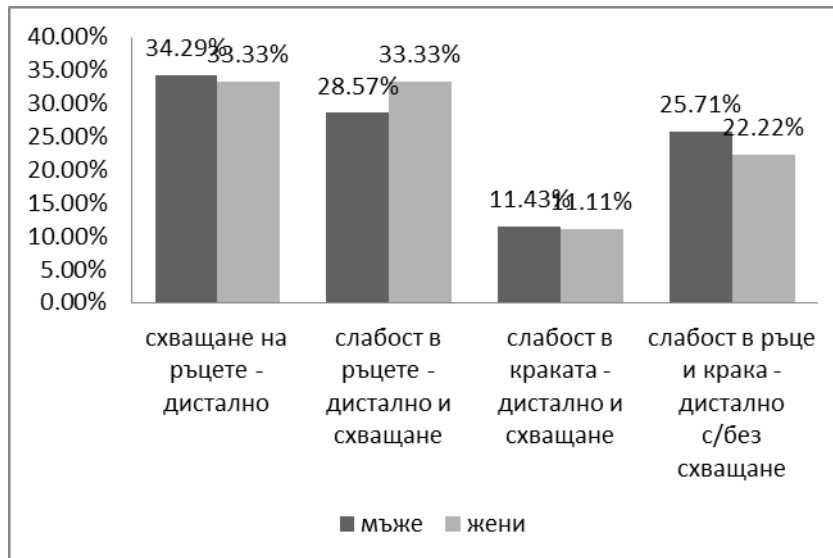
Фигура 29. Сравнителен анализ на броя тринуклеотидни повтори, унаследени от бащата или от майката

Изследвана е зависимостта между възрастта на начало и пола на родителя, от който се унаследява заболяването. При визуална инспекция на променливите не са установени реално отдалечаващи се стойности ("outliers"). Тестът на Shapiro Wilk за нормалност е изпълнен ($p > 0.05$, $p_1 = 0.213$, $p_2 = 0.102$). Тестът на Leven за хомогенност е удовлетворен ($p > 0.05$, 0.400). „Independent Samples t-Test” е използван за търсене на статистически значима връзка между възрастта на начало и пола на родителя, от който се унаследява заболяването, като той не доказва такава ($p = 0.138$).

4. Двигателна дейност

4.1 Първоначални симптоми

При 62/75 пациенти (83%) първите прояви на заболяването са свързани със схващане на мускулите (акционни миотонични феномени) обикновено от дисталните мускулни групи, придружени или не от мускулна слабост за дисталните мускулни групи на горни и/или долни крайници. От тези пациенти при 7/62 (11%) началото е от дисталните отдели на долни крайници, при 19/62 (31%) началото е от дисталните отдели на горни крайници, при останалите 15/62 (24%) първоначалните оплаквания са започнали едновременно от горни и долни крайници. При 21/62 (34%) от пациентите началната изява на заболяването е свързана само със схващане на мускулите на ръцете дистално без прояви на мускулна слабост. Разпределението на тези симптоми по пол е показано на фигурата. По групи мъже/жени няма голяма разлика в разпределението, като се наблюдава все пак известен превес на слабостта в ръцете в групата на жените, а на слабостта в четирите крайника – в групата на мъжете. Не се установява статистически значима връзка между пола и началните симптоми ($p = 0.499$).

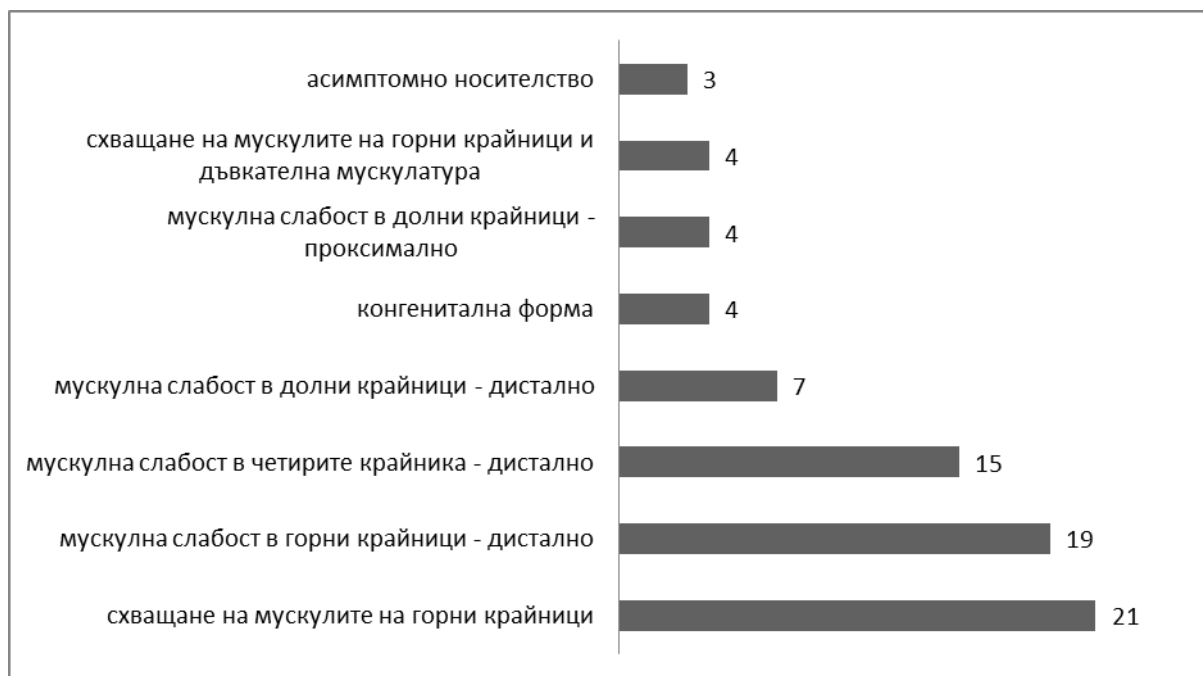


Фигура 30. Разпределение на началните симптоми по пол

При 4-ма пациенти заболяването дебютира с оплаквания от схващане на дисталните мускули в горни крайници, съпроводени и със схващане на дъвкателната мускулатура.

Четирима пациенти имат конгенитална форма на миотонична дистрофия, като при тях началото на заболяването е още в кърмаческа възраст. Тези пациенти са имали генерализирана мускулна хипотония след раждането, отслабен сукателен рефлекс, мускулна слабост в ранна детска възраст, изоставане в ранното моторно и невропсихично развитие, а в по-късна възраст миотонични прояви в ръцете и по-изразена слабост в долни крайници, както и чести респираторни инфекции.

При четирима пациенти с диагноза МД тип 2 първоначалните прояви на заболяването са от мускулна слабост в проксималните отдели на долните крайници, а един пациент с МД тип 2 е асимптомен носител на тетрануклеотидна експанзия в *ZNF9* гена. Само един от пациентите с МД тип 1 има нехарактерно начало на заболяването с мускулна слабост в проксималните мускули на долни крайници, която в последствие е обхванала и дисталните.



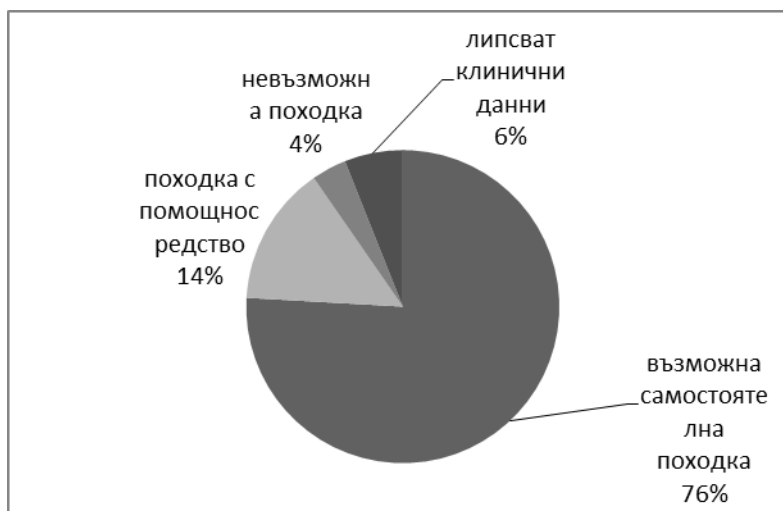
Фигура 31. Разпределение на пациентите според първоначалните им оплаквания

4.2 Походка

Самостоятелната походка е възможна при 61/80 пациенти, като от тях 3 пациенти с вродена форма на миотонична дистрофия тип 1 (2 мъже и 1 жена) са на възраст 22, 24 и 41 г.; 5 пациенти (2 мъже и 3 жени) са с диагноза МД тип 2 и са на възраст между 44 и 60 г.; и 53 пациенти (26 мъже и 27 жени) с диагноза МД тип 1, които са на възраст между 12 г. и 74 г., средната им възраст е 43.9 г. \pm 9 г. При пациентите с МД тип 1 заболяването датира между 0 и 39 г., средно 17 г. \pm 9.6 г. Походката при пациентите с МД тип 1 и КМД е миопатна, степенна.

При 11/80 (3 мъже и 8 жени) пациенти походката е възможна с помощно средство за едностранна подкрепа. Възрастта на пациентите е между 39 и 74 г., средна възраст 54 г. \pm 11.9 г., а продължителността на заболяването при тези пациенти е между 7 г. и 39 г., средната продължителност е 23.3 г. \pm 10.8 г. Походката при тези пациенти е миопатна, степенна с едностранна подкрепа.

При 3/80 (1 мъж и 2 жени) пациенти с поставена диагноза МД тип 1 придвижването е възможно само с помощта на инвалидна количка. Самостоятелното придвижване е станало невъзможно на възраст 20 г., 25 г., и 28 г., като съответно давността на заболяването е била 12 г., 12 г. и 14 г., средно 12.6 г.



Фигура 32. Разпределение на пациентите според възможността за самостоятелно ходене

5. Акционни миотонични феномени

По-голямата част от пациентите 69/80 (83%) съобщават за схващане на мускулите след силната им контракция (акционни миотонични феномени), като това често е и един от първите симптоми на заболяването. Тежестта на миотоничните феномени е различна - като „лека миотония“ е определена тази, която не води до затруднени действия с ръцете, а като „тежка миотония“ – тази, при която миотоничните феномени в ръцете нарушават възможността за хващане, писане и други дейности от ежедневието.

При 47/69 пациенти миотонията се описва като „лека“. От тях 4 пациенти са с диагноза МД тип 2, а останалите с МД тип 1, като 3 пациенти са с вродена форма на МД. При 22/69 се наблюдава „тежка“ миотония.

6. Сърдечно засягане

6.1 Сърдечна функция

Регистърът разполага с данни за сърдечната структура и функция при 70/80 пациенти. При 10 от пациентите след проведена ехокардиография се установяват функционални нарушения, свързани със систолната и или диастолната функция. Само систолна дисфункция е установена при 5 пациенти, диастолна дисфункция при 2 пациенти, систолна и диастолна

дисфункция – при 3 пациенти. При 5 от пациентите със сърдечни функционални нарушения възрастта на начало е под 30 г. и броят на повторите при тях е над 800. С начало след 31 г. възраст са 5 пациенти, като броят на повторите при тях е под 300. Един от пациентите е с МД тип 2. Поради малкия брой пациенти с данни за функционални сърдечни нарушения не би могла да се търси статистически значима корелация между възрастта на начало, броя повтори и наличието или отсъствието на нарушена функция.

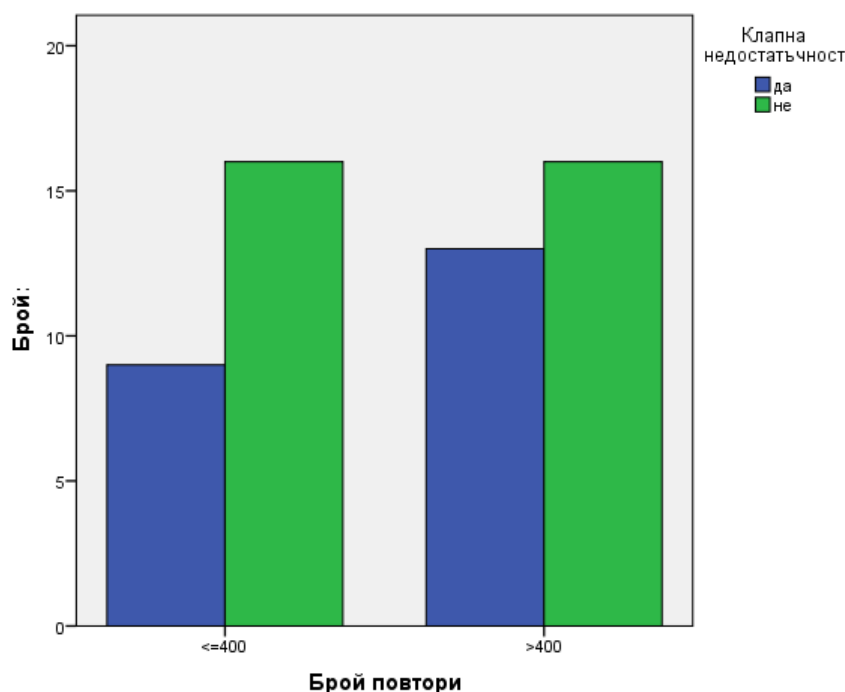
При пациентите с начало на заболяването под 30 г. възраст средната ФИ е $63.5\% \pm 7.7\%$, като средната продължителност на прогресия (до провеждане на изследването) при тази група пациенти е 18 г. При пациентите с начало на заболяването след 31 г. възраст средната ФИ е $60.9\% \pm 9.3\%$, като средната продължителност на прогресия до момента на изследване е 9.6 г. При 58 (83%) от изследваните лица се установяват нормални стойности на ФИ. При 4 пациенти (2 с начало до 30 г. възраст и 2 с начало след 31 г. възраст) ФИ е под нормата (норма $\geq 50\%$). Средната ФИ при тези пациенти е $45\% \pm 3.5\%$.

6.2 Сърдечна структура

При 7 пациенти се установява лека левокамерна хипертрофия и при един пациент левокамерна дилатация. Само при един от пациентите началото е преди 30 г. възраст, като при него се установяват 600 CTG повтора в *DMPK* гена. Останалите 6 пациенти са с начало на заболяването след 31 г. възраст, като средният брой на повторите при тях е под 400.

6.3 Клапни промени

При 24/80 пациенти се наблюдават клапни промени, водещи до малка митрална или комбинация от малка митрална и трикуспидална регургитация, поради пролапс на клапните платна. При нито един от пациентите не е установена умерена или тежка клапна дисфункция. Двама от пациентите са с диагноза МД тип 2. При 14 от пациентите с клапно нарушение началото на заболяването е преди 30 г. възраст, а средният брой на повторите при тях е над 600 ± 300 повтора. При пациентите (10/24) с начало на заболяването след 31 г. възраст, средният брой на повторите е над 400 ± 300 . Хи-квадрат тест е проведен за търсене на статистически значима връзка между големината на експанзията и наличието на клапна недостатъчност, като такава не се доказва ($p=0.510$).



Фигура 33. Сравнителен анализ между големината на експанзията и наличието или липсата на клапна недостатъчност

6.4 Ритъмно-проводни нарушения

При 42 пациенти е проведено Холтер-ЕКГ мониториране и при 12/42 са установени ритъмно-проводни нарушения. Сред установените нарушения са надкамерни и камерни екстрасистолни аритмии, AV блок I-II степен, пристъпно предсърдно мъждене, ляв бедрен блок и ляв преден хемиблок. Постоянен пейсмейкър е поставен при 2 пациенти с AV блок и предсърдно мъждене.

7. Дихателни функции

При 56 пациенти е проведено функционално изследване на дишането за отчитане на вентилаторните капацитети. При 39/56 (70%) пациенти се установяват стойности под нормата (норма > 75%) за форсиран витален капацитет (ФВК). Средният ФВК при тези пациенти е $54.4\% \pm 12.2\%$. Средната продължителност на прогресия на заболяването при тези пациенти (до момента на провеждане на изследването) е 19.2 г. При 25/39 (64%) началото на заболяването е преди 30 г. възраст, при 14/39 (36%) – след 31 г. възраст. В зависимост от продължителността на заболяването средните стойности за ФВК са: 49.6% при прогресия до 10 г. (n=9), 55% при прогресия между 11 и 20 г. (n=14), 64.6% при прогресия между 21-30 г. (n=5), 52.3% при прогресия над 31 г. (n=9).

Изследвана е зависимостта на ФВК от възрастта на начало (разпределени в две групи до 30 г. и над 31 г.) чрез "Independent-Sample-t-Test". Чрез теста на Shapiro Wilk се установява нормалното разпределение на променливите ($p > 0.05$, $p_1 = 0.335$, $p_2 = 0.339$) При визуална инспекция не се установяват реално отдалечени стойности („outliers“). Тестът на Leven за хомогенност също е удовлетворен ($p > 0.05$, 0.647). Анализът не показва статистически значима връзка между възрастта на начало и ФВК ($p = 0.316$).

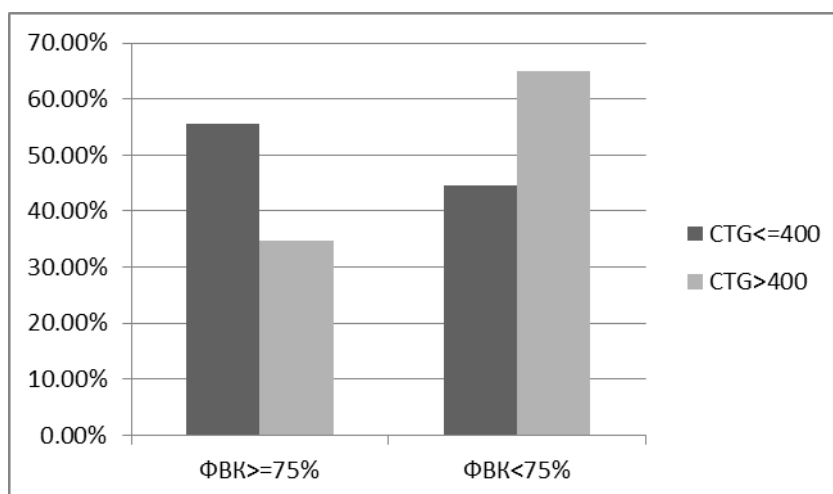
Чрез дисперсионен анализ „one way ANOVA“ тест е изследвана зависимостта на ФВК от годините на прогресия, като пациентите са разделени в четири групи (прогресия от 0 до 10 г., от 11 до 20 г., от 21 до 30 г., от 31 до 40 г.). Чрез теста на Shapiro Wilk се установява нормалното разпределение на променливите. При визуална инспекция не се откриват реално отдалечени стойности. Тестът на Leven за хомогенност също е удовлетворен ($p > 0.05$, 0.120). „One way ANOVA“ тестът показва статистически значима разлика между резултатите за ФВК в отделните групи ($p = 0.023$). Последващ анализ между групите (Tukey post hoc анализ) установява статистически значима разлика в стойностите на ФВК единствено между групите с 21-30 г. прогресия и 31-40 г. прогресия на заболяването ($p = 0.037$). При сравнение между останалите групи не се установява статистически значима разлика ($p > 0.05$), като средните стойности за ФВК намалят от 75.40% (в групата с 21-30 г. прогресия) до 52.33% (в групата с прогресия над 31 г.).

Нормални стойности за ФВК се установяват при 19/36 (33%), като средните стойности за ФВК в тази група са 87.2%, при средна продължителност на заболяването – 16.6 г. При 15/19 (79%) началото на заболяването е преди 30 г. възраст, а при останалите 4/19 (21%) – след 31 . възраст.

Таблица 15. Разпределение на пациентите по групи според продължителността на заболяването и съответните средни стойности на ФВК

Групи	Брой (n)	ФВК%-средна стойност	Стандартно отклонение
0-10 г.	13	59.62	17.770
11-20 г.	24	69.50	21.603
21-30 г.	10	75.40	12.929
31-40г.	9	52.33	10.840
Общо	56	65.50	19.232

При разпределение на пациентите според големината на експанзията и вентилаторните показатели, се наблюдава по-голям относителен дял на пациентите с данни за ФВК в границите на нормата в групата пациенти с СТГ експанзия под 400 повтора. В групата пациенти с СТГ експанзия над 400 повтора се наблюдава обратното разпределение – относителният дял на пациентите с ФВК под нормата е по-голям. Въпреки така наблюдаваното разпределение не се установява статистически значима връзка между броя на повторите и ФВК при статистически анализ проведен с “Independent Samples t-Test” ($p > 0.05$, 0.259). Същото изследване е проведено и при разпределение на пациентите в групи с под и над 800 повтора, като отново не се установи статистически значима връзка между броя на повторите и ФВК ($p > 0.05$).

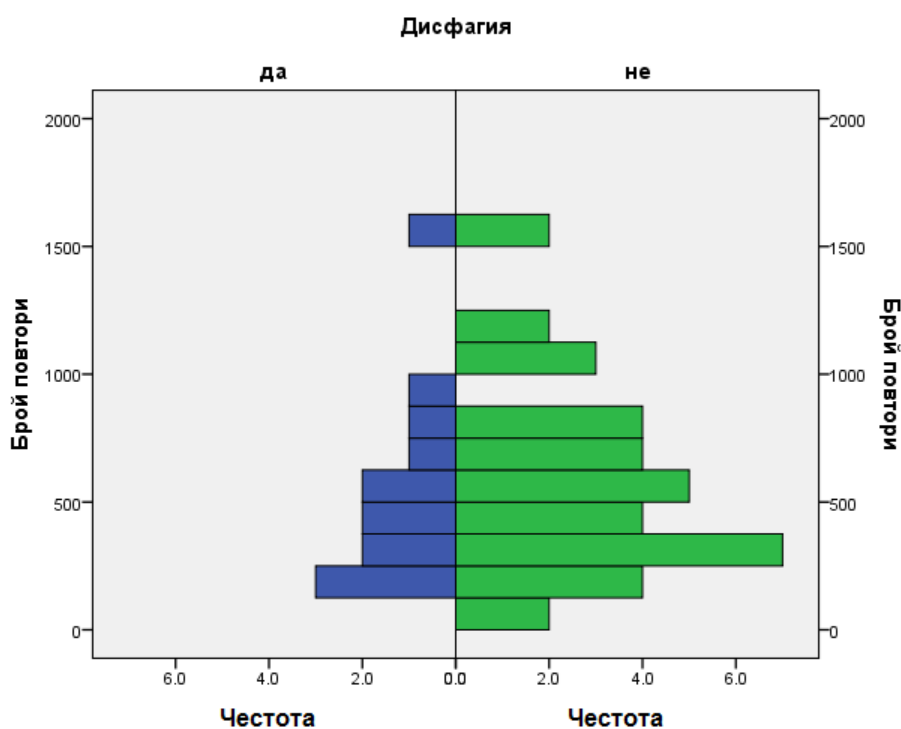


Фигура 34. Разпределение на пациентите в зависимост от броя СТГ повтори и ФВК

8. Дисфагия

За дисфагия съобщават 17/80 (21%) пациенти. При двама от тях е поставена диагноза МД тип 2. Почти равно е разпределението на пациентите с дисфагия спрямо началото на заболяването, като лек превес имат тези, при които заболяването е започнало след 31 г възраст ($n=10$, 59%). Броят на тринуклеотидните повтори при пациентите с дисфагия и МД тип 1 варира между 100 и 1500, като средният брой е над 550 повтора \pm 385. При пациентите с МД тип 1 без дисфагия средният брой на тринуклеотидните повтори е над 607 \pm 375. Назогастрална сонда за подпомагане на храненето не е поставена при нито един от болните с дисфагия и миотонична дистрофия. Проведеният статистически анализ на данните с теста на Mann-Whitney не показва статистически значима връзка

между броя на повторите и наличието или отсъствието на дисфагия като симптом на заболяването ($p=0.572$, $z= - 0.565$, $U=215$).



Фигура 35. Сравнителен анализ между броя на тринуклеотидните повтори и наличието или отсъствието на дисфагия /непараметричен тест на Mann-Whitney

9. Невроофтальмологично изследване

Данни за проведеното невроофтальмологично изследване има за 66 пациенти. При 15/66 (23%) пациенти не се откриват отклонения от нормата. При 45/66 (68%) се установяват лещени опакитати и характерните катаракти тип „Christmas tree” и “Iridescent dust”. Катаракта тип “Christmas tree” е установена при 4 пациенти, а “Iridescent dust” при 16 пациенти и субкапсуларна катаракта - при 6 пациенти. Операция за отстраняване на лещата по повод катаракта е проведена при 11 пациенти, като операцията е проведена на възраст между 30 и 60 г., средна възраст $46.5 \text{ г.} \pm 10.6 \text{ г.}$

Нарушенията във функцията на мускулите на клепачите (*m.orbicularis oculi* и *m.levator palpebrae*) включват птоза, инсуфициенция на *m.levator palpebrae* и *m.orbicularis oculi*, както и понякога нарушена окулomotorика с инсуфициенция на функцията на екстраокуларните мускули. При 23/66 (35%) се установява птоза, като само при един пациент тя е едностранна. При 5/66 (8%) се установяват инсуфициенция (лекостепенна или

манифестна) на mm.orbiculares oculi с незатваряне на клепачите двустранно, при 3/66 (5%) се наблюдава ограничение в очните движения хоризонтално или вертикално.

При 3 пациенти се установяват пигментни промени в ретината, като само при един е налице атипичен пигментен ретинит.

10. Невропсихологично изследване

При 47 пациенти, които са били хоспитализирани в УМБАЛ „Александровска“, е проведено изследване за общокогнитивна оценка - Mini-Mental State Examination (MMSE) в невропсихологичния кабинет на Клиниката по Нервни болести.

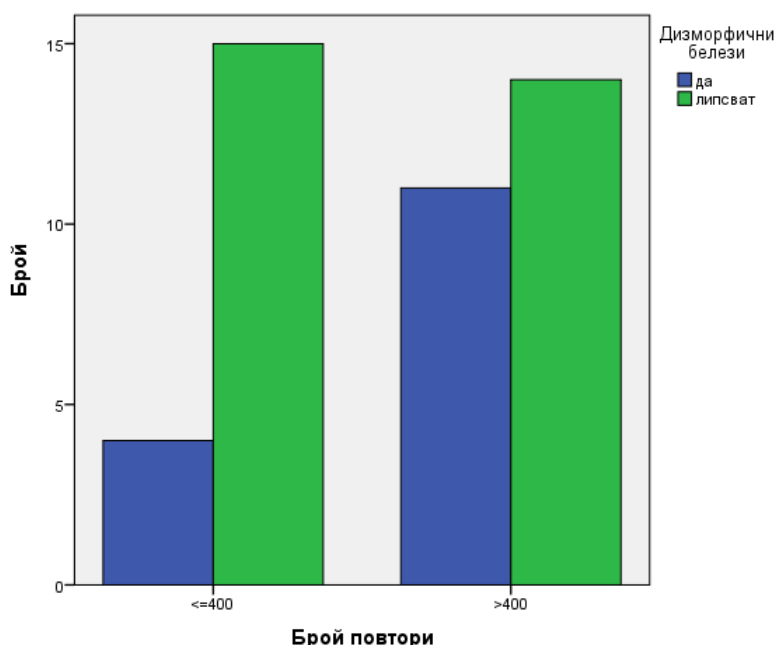
Съхранено общокогнитивно функциониране с резултат между 27 и 30 т. включително е установено при 33/47 пациенти. Средният брой точки по скалата на тази група пациенти е 28.9 т. \pm 0.8 т. Средният брой СТГ повторения е 550 \pm 270 т.

Общокогнитивно функциониране в диапазона на леко когнитивно нарушение включва пациентите с MMSE = 26 – 21 т. Средният брой точки при тези пациенти е 24 т. \pm 1.8 т. Средният брой СТГ повторения е 597 \pm 368. Статистически анализ с теста на Spearman не установява корелация между броя на повторите и броя точки от MMSE ($p=0.175$).

11. Дизморфични белези

При 20/57 преминали през Клиниката по нервни болести към УМБАЛ „Александровска“ са установени дизморфични белези, включващи висок свод на небцето, дефектно съзъбие и долихоцефалия. Средният брой СТГ повторения при пациентите с дизморфизъм е ~700, а средната възраст на начало е 21.8 г., докато при пациентите без дизморфични белези – 539 повтора и средна възраст на начало 28 г. Равен е броят на пациентите с КМД в двете групи – със и без дизморфични белези.

Изследвана е зависимостта между броя на повторите и наличието или липсата на дизморфични белези чрез “Independent Samples t-Test”, който не показва статистически значима корелация между двете променливи ($p=0.058$).



Фигура 36. Сравнителен анализ на пациентите в групи според броя повтори и наличието или липсата на дизморфични белези

12. Миотонична дистрофия тип 2 – клинична характеристика

Клинико-генетично са изследвани 5 пациенти с МД2 – двама мъже и три жени. Началото на заболяването е между 40 и 54 г., средно на 46 г. \pm 5.8 г. Един от пациентите е асимптомен носител на тетрануклеотидна експанзия. Той има сестра с разгърната клинична картина на заболяването. При четиримата симптомни пациенти началото на заболяването е със схващане и слабост в проксималните отдели на долни крайници, като един от пациентите съобщава и за схващане и слабост в дисталните отдели на горни крайници. Самостоятелната походка е възможна и при четиримата пациенти, като при клиничния преглед се установява намалена мускулна сила в проксималните отдели на четирите крайника и флексорите на шията. При трима от пациентите се наблюдават акционни и перкуссионни миотонични феномени.

По отношение на сърдечния статус се установи диастолна дисфункция при един пациент, пролапс на митрална клапа с наличие на малка митрална регургитация също при един пациент. Пристъпно предсърдно мъждене е диагностицирано на 50 г. възраст при един от пациентите, без да налага поставяне на изкуствен водач на ритъма (пейсмейкър) към момента. При проследяване на пациентите ехокардиографски за период от 3 г. не се установява съществена динамика по отношение структурното и функционално състояние на сърцето. Установените стойности за ФИ са в

границите на нормата и варират между 59 и 69%, средно $64.5\% \pm 4\%$ (при последното изследване, проведено при 3 г., 5 г., 15 г. и 20 г. прогресия на заболяването при различните пациенти). Не се установява значителна разлика във ФИ при пациентите, въпреки голямата разлика в продължителостта на прогресия на болестта.

При първоначалното включване в регистъра пациентите са провели спирометрия с данни за ФВК в границите на нормата и при четиримата пациенти. Прогресията на заболяването към този момент е между 3 и 15 г., ФВК е между 75% и 101%, среден ФВК=86.5%. При проведено проследяване на пациентите след 5 г. се установяват по-ниски стойности на ФВК – между 64 и 70%, среден ФВК=68%. Поради малкия брой на пациентите не би могла да се установи статистически значима връзка между продължителността на заболяването и ФВК.

Невроофталмологично изследване е проведено при четиримата пациенти, като при всички се установява катаракта. Наблюдават се множество цветни опакитати, с праховидни размери и някои единични по-едри белезникави опакитати, разположени в кортекса на лещата. При двама пациенти е проведена операция на катарактите, съответно на възраст 50 г. и 54 г.

13. Разпределение по области

В регистъра се включени български пациенти от 18 административни области. Броят на пациентите по области е: Благоевград – 2, Бургас – 2, Варна – 2, Велико Търново – 4, Видин – 3, Враца – 1, Кърджали -1, Кюстендил – 7, Перник -1, Плевен – 6, Пловдив – 3, Сливен – 1, Смолян – 2, София – 33, Стара Загора – 6, Търговище – 1, Шумен – 1, Ямбол – 4.

14. Обсъждане

Представени са обобщение и анализ на данни от създадения български пациентски регистър за миотонична дистрофия тип 1 и тип 2, който работи в колаборация с международната мрежа TREAT-NMD. До момента в него са включени 80 пациента с генетично верифицирани диагнози – 75 с МД1 и 5 с МД2.

Възрастта на начало на заболяването варира в широки граници, като при пациентите с МД2 се наблюдава отчетливо по-късно начало в сравнение със средната възраст на начало на пациентите с МД1. Средната възраст на начало за МД1 е 26.6 г., а при МД2 тя е 46 г., което съответства с публикуваните данни, че началото е обикновено през второто и третото десетилетие [Harper PS, 2001, Udd и съавт., 2012]. Сред българските

пациенти се установяват всички форми на начало, описани в литературата до този момент – конгенитална, в ранна детска възраст, ювенилна и класическа [Amato и съавт., 2008, Udd и съавт., 2012], като някои автори причисляват детската форма към ювенилната. Само 5% от МД1-засегнатите в нашето проучване са с конгенитална форма. Проучване, насочено към новородени с прояви на МД във Великобритания, предполага, че около 15% от диагностицираните с МД на Острова са с КМД [Harper PS, 1975]. Малкия брой на пациентите с конгенитална форма в регистъра си обясняваме с факта, че след диагностицирането им от педиатри или детски невролози, те/родителите им рядко търсят медицинска помощ за проследяване на състоянието, поради липсата на патогенетично лечение.

Анализът показва съотношение мъже:жени=1:1.3, каквото е описано и от други проучвания [Harper PS, 2001]. Полът на болния не е определящ за възрастта на начало ($p=0.938$), въпреки привидно по-големия брой на жените с начало преди 30 г. възраст. Такава зависимост е отхвърлена и в проучване, включващо 295 пациенти с МД тип 1 [Mathieu и съавт., 1992], което ни дава основание да мислим, че наистина такава връзка не съществува и причината за отсъствието на статистически значимост не се дължи на малкия брой пациенти, включени в нашия анализ.

Установи се умерена негативна корелация между възрастта на начало на заболяването и големината на тринуклеотидната експанзия ($p=0.03$ и коефициент на Pearson, показващ силата на корелация $r=0.396$) при пациентите с МД1. Според проучване на Morales и съавт. от 2012 г. дължината на прогениторния алел е основен модификатор за възрастта на изява, без да има праг на броя на повторите, който да оказва влияние върху възрастта на начало. Hamshere и съавт. от 1999 г., смята, че при експанзия на СТG над 1.2 kb, абсолютният брой на повторите не би могъл да бъде индикатор за очакваната възраст на начало. Тези проучвания ни дават основание да мислим, че възрастта на дебют е в силна корелация с големината на експанзията, но все пак точната възраст на начало, независимо от абсолютния брой на повторите, вероятно се определя и от намесата на външни фактори и/или влиянието и на други гени.

При 85% от изследваните от нас пациенти има фамилност по отношение на заболяването и автозомно доминантен ход на унаследяване, като броят на пациентите с унаследяване от майката или от бащата е почти равен. Няколко проучвания доказват антиципацията по отношение на броя повтори в следващите поколения [Lavedan и съавт., 1993, Redman и съавт., 1993, Harley и съавт., 1993, Brunner и съавт., 1993]. В допълнение Brunner и съавт., установяват, че степента на експанзията е отчетливо по-висока при унаследяване от бащата. За разлика от това проучване при нашите пациенти се доказва статистически значима връзка между пола на родителя, предаващ заболяването, и големината на експанзията, като последната е

по-голяма при унаследяване от майката ($p=0.010$). Полът на предаващия заболяването родител не определя възрастта на начало ($p=0.138$), което е потвърдено и в проучвания от други автори [Mathieu и съавт., 1992].

Най-чести и най-постоянни симптоми при пациентите с МД1 са мускулна слабост в дисталните отдели на горни крайници и миотонични феномени [Turner C, Hilton-Jones D 2014], които са най-разпространени и сред пациентите от нашия регистър. Няма разлика в дебютната клинична изява, наблюдавана при мъжете и жените ($p=0.499$), като такива данни не са открити и при литературната справка. По-рядко в началото се наблюдава слабост и схващания в долни крайници (11% от мъжете и 11 от жените) или комбинирано засягане на горни и долни крайници (26% от мъжете и 22% от жените). Въпреки, че само четирима пациенти съобщават за схващане на дъвкателната мускулатура, проучване на Zanoteli и съавт. в тази насока представя магнитнорезонансни данни за често засягане на масетерите и птеригоидните мускули [Zanoteli и съавт. 2002]. При МД2 слабостта обхваща проксималните отдели на крайниците. Прогресията и на двата типа МД е бавна, като 11 пациенти съобщават за постоянно използване на едностранна подкрепа за придвижване, а 3 са загубили възможността за самостоятелна походка и използват инвалиден стол за придвижване. Средната продължителност на заболяването при тези 3 пациенти до загуба на самостоятелна походка е 12.6 г.

Сърдечното засягане се изразява предимно с проводни нарушения, които често стават причина за ранен летален изход при МД1 [Bassez и съавт., 2004, Mörner и съавт., 2010, Lau и съавт., 2005]. При около 30% от изследваните пациенти в нашето проучване се установяват надкамерни и камерни екстрасистолни аритмии, AV блок I-II степен, пристъпно предсърдно мъждене, ляв бедрен блок и ляв преден хемиблок. Проведените ехокардиографии сочат, че около 11% от изследваните страдат от левокамерна систолна дисфункция, което е сравнимо с резултатите от голямо проучване с 406 пациенти, установяващо ЛК систолна дисфункция при 10% [Bhakta и съавт., 2010]. Проучване на Wahbi и съавт. от 2009 г. описва по-голяма честота на левокамерна дисфункция при МД2 спрямо МД1 [Wahbi и съавт., 2009]. Поради лимитирания брой пациенти с МД2 в нашия регистър, не можем да направим сравнение на сърдечното засягане при двата типа.

Дихателна недостатъчност е основна характеристика на заболяването и основна причина за смърт при пациентите с МД1, но патологичните й механизми все още не са напълно изяснени [Шопова и съавт., 2014]. Причините за респираторната слабост са свързани с ангажиране на дистрофични и миотонични промени в респираторните мускули [Bogaard и съавт., 1992, Jammes и съавт., 1985, Serisier и съавт., 1982, Zifko и съавт., 1996] и на аномалии в нервната система, генерираща и контролираща

дихателния процес [Kilburn и съавт., 1959, Оно и съавт., 1996, Takasugi и съавт., 1995]. При нашата кохорта от пациенти се установява респираторно засягане при 70% от изследваните, като е забелязана известна зависимост между броя на повторите и ФВК, която обаче за момента не показва статистическа значимост, както и не са намерени подобни данни в литературата.

Очното засягане се изразява най-вече в птоза на клепачите и катаракти, блефарит и в редки случаи външна офталмопареза [Miler и съавт., 2006]. Катарактите при МД обикновено са по типа на т.нар „иридесцентен прах“ и „коледно дърво“. При част от пациентите като субклиничен белег се описва намаляване на сакадираните очни движения, което според някои автори се обяснява с дистрофичните промени в екстраокуларните мускули [Oohira и съавт., 1983, Burian and Burns, 1966]. Описани са и пигментни нарушения на ретината [Raitta and Karli, 1982, Betten и съавт. 1971]. При 66 пациенти от регистъра е проведено невроофтальмологично изследване, което установи отклонения от нормата при 15/66 (23%), включващи характерни промени в очната леща (лещени опацитати и катаракти тип „Christmas tree“ и „Iridescent dust“), птоза, инсуфициенция на м.леватор палпебре и м.орбикуларис окули, както и понякога нарушена окуломоторика с инсуфициенция на функцията на екстраокуларните мускули, както и пигментни промени при трима пациенти.

Проведена е оценка на общото когнитивно функциониране чрез Mini-Mental State Examination (MMSE) при 47 пациенти, като последващият статистически анализ не установи връзка между броя повтори и резултата от теста ($p=0.175$). Леко когнитивно нарушение е диагностицирано при 14 пациенти. Когнитивен дефицит е характерен за конгениталната и ранна детска форма на заболяването, но по-ниско IQ се среща предимно при болните с класическа форма [Jean и съавт. 2014].

Малкият брой пациенти с МД2 не позволява провеждане на задълбочени статистически анализи, но въпреки това ясно личи по-късната възраст на начало на пациентите в сравнение с МД1. Прави впечатление интрафамилната хетерогенност при брат и сестра, като сестрата е с разгърната клинична картина на заболяването, а братът е асимптомен. Не се установяват разлики по отношение на сърдечното засягане в сравнение с МД1, както и по отношение на дихателните капацитети. Невроофтальмологичното изследване при болните с МД2 показва 100% засягане с единствено наличие на катаракти без други очни промени.

Системното засягане при пациентите с МД налага тяхното комплексно проследяване и лечение от страна на всяка една система, която би могла да бъде въввлечена. Необходим е стриктен контрол на потенциалните животозастрашаващи усложнения, засягащи сърцето и респираторните

функции. Продължителността на живот може да се повлияе положително чрез провеждане на неинвазивна или инвазивна изкуствена вентилация, когато виталните капацитети достигнат критични стойности. От изключителна важност е регулярното провеждане на 24 ч. Холтер-ЕКГ мониторинг дори при асимптомни пациенти [Pelargonio и съавт., 2002] с цел навременното поставяне на изкуствен водач на ритъма, поради риск от ранна смърт при тези пациенти. Ежедневната рехабилитация подобрява качеството на живот.

IV. 4. БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТСКИ РЕГИСТЪР ЗА ВРОДЕНИ МИАСТЕННИ СИНДРОМИ

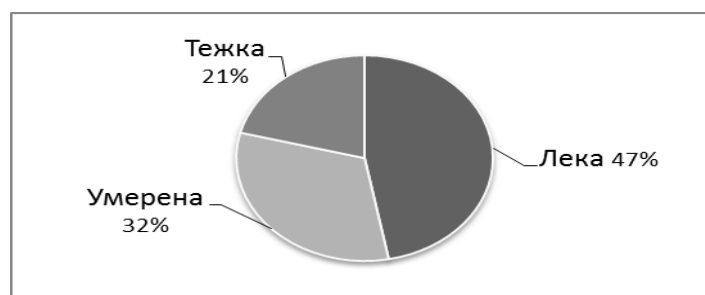
1. Генотипно разпределение

В 95% от случаите диагнозата е генетично потвърдена чрез ДНК секвениране или single-strand chain polymorphism (SSCP). В тези случаи заболяването е причинено от мутация 1267delG в екзон 12 в гена, кодиращ ϵ -субединицата на ацетилхолиновия рецептор (AChR).

2. Фенотипно разпределение

В регистъра са включени 91 пациенти. Те са разпределени в три групи в зависимост от тежестта на клиничната картина: лека, умерена и тежка. При леката форма са включени пациенти с едностранна или двустранна птоза на клепачите и офталмопареза с или без лека булбарна слабост и лека слабост в проксимални мускули на крайниците. Към групата на умерена тежест са пациентите със слабост в проксималните мускули и булбарна слабост. Към тежката форма са причислени тези болни, които имат изразена слабост в проксималните мускули на крайниците, водеща до промяна в походката или загуба на самостоятелната походка и булбарна слабост.

Общият брой на пациентите с леко протичане на заболяването е 44, от които 24 са мъже и 20 са жени. Със средна степен на тежест на клиничната картина са 26 болни – 16 мъже и 10 жени. Симптоми, отговарящи на тежката форма на болестта, са проявили 21 души, от които 8 мъже и 13 жени.



Фигура 37. Процентно разпределение на пациентите според клиничната форма на заболяването

3. Разпределение по фенотип и възраст

От включените в регистъра 91 пациента 48 са мъже на възраст (към момента на изследване и регистриране) между 1 г. и 11 м. и 64 г., средната възраст е 26.4 г. \pm 15.5 г., и 43 жени на възраст между 2 г. и 62 г., средната възраст е 25.8 г. \pm 15.4 г. Средната възраст на пациентите в регистъра е 26.2 г. \pm 15.5 г.

Разпределението на пациентите по възраст според фенотипната изява е представено на таблица 17. В групата с лека клинична изява пациентите са на възраст между 2 г. и 52 г., средната възраст е 23.7 г. \pm 15.4, медианата е 26 г. Втората група със средна тежест на протичане включва 26 души на възраст между 1.9 г. и 59 г., средната възраст на които е 20.2 г. \pm 14.2 г., медианата е равна на 25.5 г.. Третата група се характеризира с по-висока средна възраст - 38.8 г. \pm 16.7, медианата е равна на 27 г., където най-младият пациент е на 10 г., а най-възрастният на 64 г.

Таблица 16. Разпределение по пол в различните клинични групи

Тежест на клиничната картина		Мъже	Жени	Общо
лека	брой	24	20	44
	%	50.0%	46.5%	48.4%
умерена	брой	16	10	26
	%	33.3%	23.3%	28.6%
тежка	брой	8	13	21
	%	16.7%	30.2%	23.1%
общо	брой	48	43	91
	%	100.0%	100.0%	100.0%

Таблица 17. Разпределение по възраст в различните клинични групи

Тежест на клиничната картина	Брой	Възраст			
		Средна	Стандартно отклонение	Минимална	Максимална
лека	44	23.7	12.3	2.0	52.0
умерена	26	20.2	14.2	1.9	59.0
тежка	21	38.8	16.7	10.0	64.0
общо	91	26.2	15.5	1.9	64.0

4. Оценка тежестта на клинично протичане и статистически анализ на данните

За да бъде оценена тежестта на протичане на заболяването, в съображение влязоха следните характеристики:

- Булбарна слабост – трудности при хранене и/или при преглъщане;
- Респираторни функции – оценка на форсиран витален капацитет (ФВК) след провеждане на спирометрия;
- Офталмопареза;
- Мускулна слабост в аксиални и/или проксимални мускулни групи на крайниците;

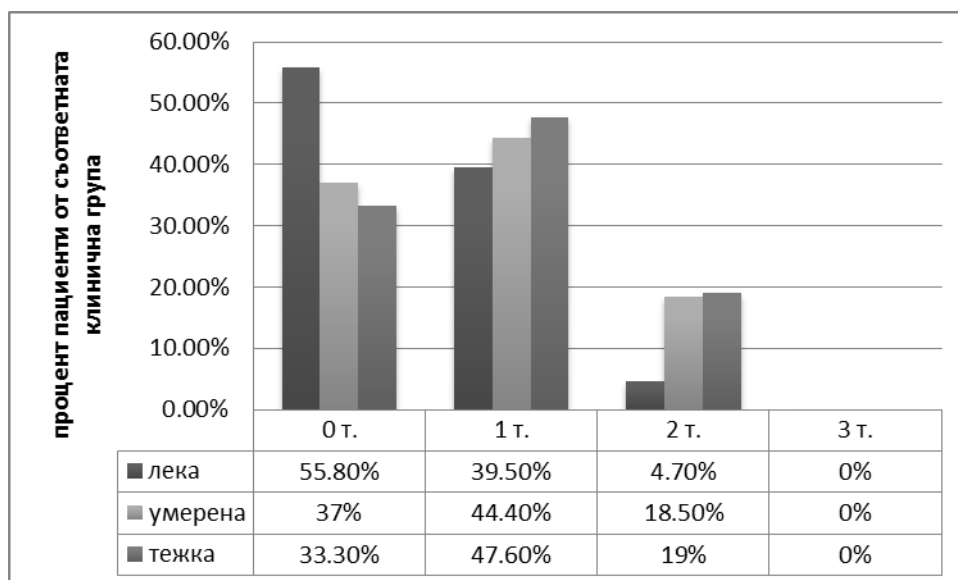
За да се оцени булбарната слабост, респ. трудностите при хранене и/или преглъщане, бяха използвани скали, които са представени в приложението към дисертационния труд.

4.1 Оценка на булбарната слабост

4.1.1 Оценка на булбарната слабост според посочените скали

Скалите за оценка на булбарната слабост са представени в Приложение 1. Максималният брой точки от трите скали е 9. Пациентите с лека клинична изява на болестта имат между 0 и 5 т., средната сума е 1.3 т. В групата на среднотежкото клинично протичане максималната сума от точки е 6, средната сума е 2 т. Пациентите от третата група с тежка клинична картина на заболяването имат между 0 и 7 т., средната сума е 2.3 т.

Представено е разпределението (виж фиг.38) на пациентите в трите групи според трудностите при преглъщане (оценено по посочената скала). В първата група (леко клинично протичане) пациентите най-често съобщават, че нямат затруднения при преглъщане или само понякога (<1 път месечно) се задавят с определени типове храна. Само 4.7% от пациентите в тази група имат редовно (>1 път месечно) проблеми при преглъщането на храна/течности. Пациентите от регистъра, които имат булбарна слабост и редовно се задавят с твърда храна/течности, представляват 19% от всяка група – леко, средно, тежко клинично протичане. Нито един от пациентите не съобщава за тежки затруднения при преглъщане, като задавяне със собствени секрети и слюнка, отговарящо на 3 т. от скалата.



Фигура 38. Процентно разпределение на пациентите от трите клинични групи според трудностите в преглъщането, които те изпитват при хранене

4.1.1.1 Статистически анализ на резултатите в зависимост от пола

Непараметричен тест на Mann-Whitney е проведен за търсене на статистически значима разлика в оценката на преглъщането и храненето (спрямо посочената скала) между пациентите в зависимост от пола, като такава не е установена ($p=0.98$).

4.1.1.2 Статистически анализ на резултатите в зависимост от приема на антихолинестеразна терапия

Сравняването на медианите от резултатите по скалата за оценка на булбарна слабост установява разлика между двете групи. Медианата при групата на пациентите, приемащи Калимин е равна на 1, а средната оценка е равна на 1.73, а при групата без антихолинестеразна терапия медианата е равна на 2, а средната оценка в групата е 1.85. Въпреки така представените резултати, статистически значима разлика в тях след провеждане на непараметричен тест на Mann-Whitney не е установена ($p=0.852$, $U=991$, $Z = -0.187$).

Таблица 18. Непараметричен тест на Mann-Whitney за търсене на статистически значима разлика в резултатите за оценка на булбарната слабост в зависимост от приема на антихолинестеразна терапия

	Булбарна слабост (преглъщане)
Mann-Whitney U	991.500
Wilcoxon W	2369.500
Z	-.187
p-стойност	.852

Таблица 19. Медиани (*median*) и средни стойности (*mean*) от оценката на булбарната слабост (по посочената скала), разпределени в групи в зависимост от провеждането на антихолинестеразна терапия

Антихолинестеразна терапия	Средна стойност	Брой	Стандартно отклонение	Медиана
да	1.73	52	1.682	1.00
не	1.85	39	1.814	2.00
общо	1.78	91	1.731	2.00

Малко повече от половината (58%) от пациентите приемат редовно терапия с Калимин. Пациентите в първата група (с леко клинично протичане), провеждащи антихолинестеразна терапия, имат между 0 и 5 т. по скалите за оценка на преглъщането и храненето, средният брой точки е 1.3 т. \pm 1 т. Останалите от групата, които не провеждат терапия имат обща оценка от трите скали между 0 и 3 т., средната сума е 1.4 т. \pm 1т. Средната стойност на точките за оценка на булбарна слабост при втората група със среднотезко протичане на заболяването е 2 т. за приемащите Калимин и 2.1 т. за непровеждащите терапия. По-голяма разлика се установява в тези резултати при пациентите с тежка клинична изява. Средната сума от точки за приемащите Калимин е 2 т. \pm 1.7 т., а за неприемащите терапия тя е 3 т. \pm 2.2 т. Въпреки, че групата на непровеждащите антихолинестеразна терапия пациенти показва по-тежка симптоматика на булбарна слабост от групата на пациентите, които провеждат терапия, не се установява статистически значима разлика ($p=0.85$) в резултатите от скалите за оценка на булбарната слабост.

Таблица 20. Непараметричен тест на Mann-Whitney за търсене на статистически значима разлика в резултатите от общата оценка за булбарна слабост от трите скали в зависимост от приема на антихолинестеразна терапия

	Терапия	Брой	Средна стойност	Стандартно отклонение	Минимална стойност	Максимална стойност	р-стойност
Обща оценка от трите скали	Не	39	1.85	1.81	0.00	7.00	0.85
	Да	52	1.73	1.68	0.00	6.00	

4.1.1.3 Статистически анализ на резултатите в зависимост от разпределението по клинични групи

Поради ненормално разпределение на променливите е проведен тест на Kruskal-Wallis за установяване на статистически значима разлика в резултатите за оценка на булбарната слабост в трите клинични групи – с лека, с умерена и с тежка клинична изява. Една реално отдалечаваща се стойност (т.нар. „outlier”) е установена – пациент с тежка клинична изява и обща сума от скалите за оценка на булбарната слабост равна на 7. Този пациент е изключен от анализа. Проведеният непараметричен тест не доказва статистически значима разлика в оценката на бубарната слабост чрез посочените скали ($p=0.53$). Въпреки, че на този етап такава разлика не е статистически значима, то при анализ на медианите и средните оценки от скалите по групи, се забелязва отчетливо покачване на оценката за булбарна слабост от лека към тежка степен на клинична изява. Със следващият тест за оценка на булбарната слабост – „тест с бързо преглъщане на вода“ е по-обективен от оценката със скалите и съответно тази разлика в резултатите между отделните клинични групи се засилва.

Таблица 21. Средни стойности (*mean*) и медиани (*median*) на резултатите от скалите за оценка на булбарна слабост в трите групи – с лека, с умерена и с тежка клинична изява

Булбарна слабост (преглъщане)

Клинична изява	Средна стойност	Брой	Стандартно отклонение	Медиана
outlier	7.00	1	.	7.00
лека	1.32	44	1.394	1.00
умерена	2.08	26	1.917	2.00
тежка	2.15	20	1.663	3.00
обща	1.78	91	1.731	2.00

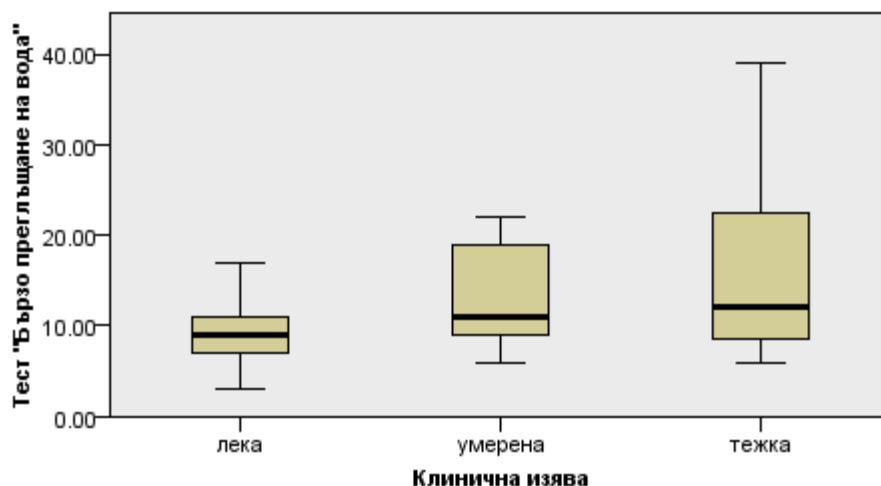
4.1.2 Оценка на булбарната слабост с тест „бързо преглъщане на вода“

Булбарната слабост е оценена и с проба за „бързо преглъщане на вода“, при която пациентът трябва да изпие 120 мл вода за минимално време, което бива оценено. В първата клинична група са установени пет реално отдалечаващи се стойности („outliers“), които не са включени в статистическата обработка на данните. Непараметричен тест на Kruskal-Wallis е проведен за изследване статистическата значимост на разликата във времето необходимо за изпиване на 120 мл вода в трите групи. Тестът показва статистически значима разлика в разпределението на резултатите между трите групи ($p=0.004$, $\chi^2 = 10.964$).

Таблица 22. Средно време (в сек.) за изпълнение на теста, медиана на времето, минимално и максимално време за изпълнение на теста в трите клинични групи – лека, умерена и тежка

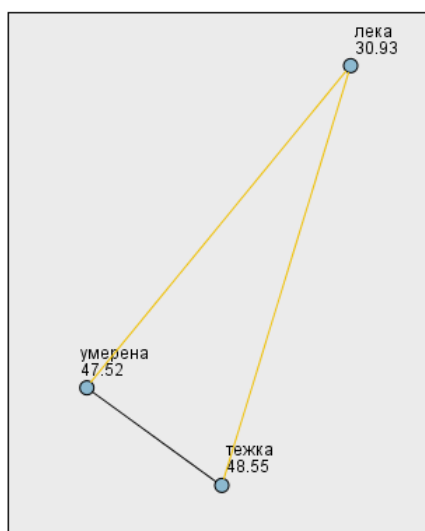
Тест "Бързо преглъщане на вода"

Клинична изява	Средна стойност (сек.)	Брой	Стандартно отклонение	Медиана	Мин.стойност (сек.)	Макс.стойност (сек.)
лека	9.09	37	3.277	9.00	3	17
умерена	13.17	23	5.507	11.00	6	22
тежка	15.74	19	9.729	12.00	6	39
общо	11.88	79	6.569	10.00	3	39



Фигура 39. Сравнителен анализ на разпределението на времето в трите клинични групи с тест на Kruskal-Wallis

Сравнителен анализ по двойки (pairwise comparison) е проведен допълнително за търсене на статистически значима разлика в разпределението на времето за изпълнението на теста между отделните групи. Тестът доказва статистически значима разлика в резултатите между първата (лека) и втората (умерена) група ($p=0.019$), и първата (лека) и третата (тежка) група ($p=0.019$). Такава разлика не се установява между втората (умерена) и третата (тежка) група ($p=1.00$).



Фигура 40. Сравнителен анализ по двойки между отделните групи на клинична изява

Групи	р-стойност
лека-умерена	.019
лека-тежка	.019
умерена-тежка	1.000

4.2 Оценка на диплопията и птозата и статистически анализ на резултатите според клиничната група

Двойното виждане (диплопия) и птозата са изследвани съответно при поглед встрани и поглед нагоре, като се измерва времето до поява на двойно виждане или птоза. Тежестта на диплопията и птозата се определи по Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) скала. Скалата е представена в приложението към дисертационния труд.

Тестът показва средна степен на тежестта на диплопия в групите с лека и умерена тежест на клиничната картина равна на 0.07, а в групата с тежка клинична изява – 0.2. Средната степен на тежест на птозата според QMG е равна на 0.6 за групите с лека и умерена клинична картина, и 0.8 за третата група от пациенти с тежка клинична изява.

Хи-квадрат тест е приложен за търсене на статистически значима разлика в степента на диплопията в трите групи пациенти, като такава не се доказва ($p=0.308$). За сравняване на резултатите за оценка на степента на птозата също е приложен хи-квадрат тест, който не доказва статистически значима разлика между групите ($p=0.532$).

Таблица 23. Разпределение на броя пациенти и процентно разпределение в зависимост от клиничната изява и тежестта на диплопията (според горепосочената скала)

Тежест на диплопията * Клинична изява Crosstabulation						
			Клинична изява			Общо
			лека	Умерена	тежка	
Тежест на диплопията	> 60 сек.	брой	40	24	16	80
		%	50.0%	30.0%	20.0%	100.0%
	59-11 сек.	брой	1	2	3	6
		%	16.7%	33.3%	50.0%	100.0%
	10-1 сек.	брой	1	0	1	2
		%	50.0%	0.0%	50.0%	100.0%
Общо		брой	42	26	20	88
		%	47.7%	29.5%	22.7%	100.0%

Таблица 24. Разпределение на броя пациенти и процентно разпределение в зависимост от клиничната изява и тежестта на птозата (според горепосочената скала)

Тежест на птозата * Клинична изява Crosstabulation						
			Клинична изява			Общо
			лека	умерена	тежка	
Тежест на птозата	> 60 сек.	брой	19	9	4	32
		%	59.4%	28.1%	12.5%	100.0%
	59-11 сек.	брой	25	16	15	56
		%	44.6%	28.6%	26.8%	100.0%
	10-1 сек.	брой	1	1	1	3
		%	33.3%	33.3%	33.3%	100.0%
Общо		брой	45	26	20	91
		%	49.5%	28.6%	22.0%	100.0%

4.3 Оценка на аксиалната слабост

4.3.1 Оценка на аксиална слабост при изправяне от легнало положение

Оценката на аксиалната слабост е изследвана на базата на двукратно отчитане времето, необходимо за изправяне от легнало положение на пода. Първият опит се провежда в началото на физикалното изследване, а вторият след провеждането на набор от упражнения (повдигане на главата, флеския на рамото, повдигане на крака, клякане, изправяне от седнало положение), които също са част от тестовете за оценка на мускулната уморяемост. Целта е изследването да се проведе преди и след мускулно натоварване.

В първата група средното време за изправяне от пода при първия опит е 5.12 сек. \pm 3.3 сек., и 5.1 сек. \pm 3.1 при втория опит. Резултатите във втората група за първи и втори опит са съответно 5.4 сек. \pm 2.7 сек. и 6.1 сек. \pm 3.1 сек. Двама пациенти (7.6%) с умерена тежест на заболяването и 5 пациенти (23.8%) с тежка клинична изява не могат да изпълнят задачата. В третата група средното време за изпълнение при първи опит е 9.2 сек. \pm 7.1 сек. и 10.6 сек. \pm 8.2 сек при втория опит.

Таблица 25. Средно време (в сек.), брой пациенти, медиана на времето (в сек.), стандартно отклонение, минимално и максимално време в трите клинични групи при първи опит

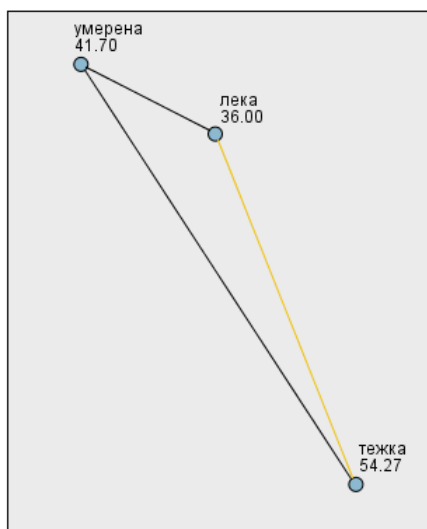
Изправяне от легнало положение на пода - първи опит

Клинична изява	Средна стойност (сек.)	Брой	Медиана (сек.)	Стандартно отклонение	Минимал на стойност (сек.)	Максимал на стойност (сек.)
лека	5.12	43	4.00	3.282	1	17
умерена	5.43	23	5.00	2.694	2	13
тежка	9.20	15	6.00	7.113	3	28
Общо	5.96	81	5.00	4.352	1	28

Таблица 26. Средно време (в сек.), брой пациенти, медиана на времето (в сек.), стандартно отклонение, минимално и максимално време в трите клинични групи при втори опит

Изправяне от легнало положение на пода - втори опит

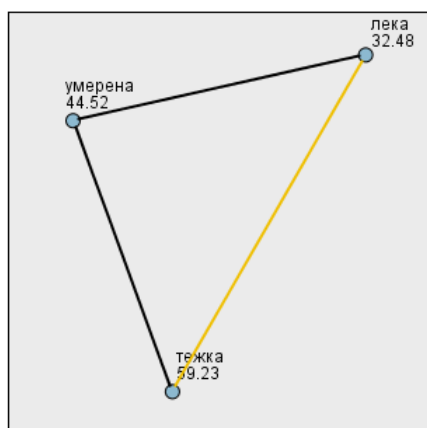
Клинична изява	Средна стойност (сек.)	Брой	Медиана (сек.)	Стандартно отклонение	Минимал на стойност (сек.)	Максимал на стойност (сек.)
лека	5.05	42	4.00	3.100	3	19
умерена	6.08	24	5.50	3.134	2	15
тежка	10.60	15	8.00	8.166	3	32
общо	6.38	81	5.00	4.870	2	32



Фигура 41. Сравнителен анализ на резултатите за изправяне от легнало положение на пода (първи опит) между между трите отделни групи.

Проведен е непараметричен тест на Kruskal-Wallis, който доказва статистически значима разлика във времето за изправяне от легнало положение на пода (първи опит) между трите клинични групи ($p=0.031$). Като допълнителен анализ за сравнение по двойки показва, че такава разлика има между първата (лека) и третата (тежка) група ($p=0.026$) и не се доказва за други двойки групи.

Групи	р-стойност
лека-умерена	1.000
лека-тежка	.026
умерена-тежка	.307



Фигура 42. Сравнителен анализ на резултатите за изправяне от легнало положение на пода (втори опит) между между трите отделни групи

Проведен е непараметричен тест на Kruskal-Wallis, който доказва статистически значима разлика във времето за изправяне от легнало положение на пода (втори опит) между трите клинични групи ($p=0.000$). Като допълнителен анализ за сравнение по двойки показва, че такава разлика има между първата (лека) и третата (тежка) група ($p=0.000$) и не се доказва за други двойки групи.

Групи	р-стойност
лека-умерена	.129
лека-тежка	.000
умерена-тежка	.163

4.3.2 Оценка на аксиалната слабост при флексия на главата

За оценка на аксиалната слабост също е използван тест, при който пациентите флектират главата си на 45° от легнало положение и задържат тази позиция за 2 мин. Повече от половината пациенти – 52% в първата и втората група и 19% от третата група задържат главата си в тази позиция за минимум 2 мин. QMG скала също е използвана за оценка степента на аксиалната слабост. Средната степен, оценена по скалата, за първата и втората група е 0.5 и 1.1 в третата група. Този резултат е подложен на анализ за търсене на статистически значима разлика в аксиалната слабост между трите групи.

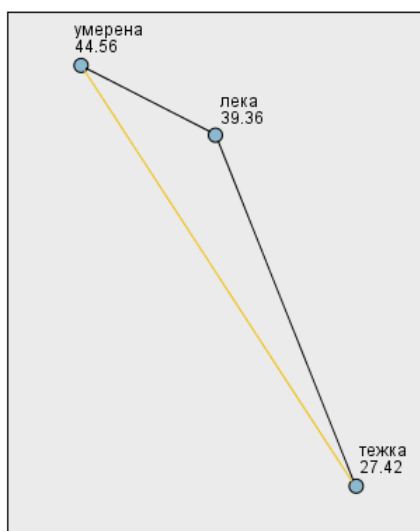
QMG скала за определяне степента на аксиална слабост е представена в приложението към дисертационния труд.

Непараметричен тест на Kruskal-Wallis е проведен и доказва статистически значима разлика в средното време за задържане на главата в съответната позиция между трите клинични групи ($p=0.025$). Като допълнителен анализ за сравнение по двойки показва, че такава статистически значима разлика съществува между втората (умерена) и третата (тежка) група ($p=0.022$) и липсва за други двойки групи

Таблица 27. Средно време (в сек.), брой пациенти, медиана на времето, стандартно отклонение, минимално и максимално време в трите клинични групи

Задържане на главата на 45 градуса от хоризонтално положение

Клинична изява	Средна стойност (сек.)	Брой	Медиана (сек.)	Стандартно отклонение	Минимал на стойност (сек.)	Максимал на стойност (сек.)
лека	82.78	32	110.00	42.591	1	120
умерена	94.33	24	120.00	38.438	6	120
тежка	58.63	19	47.00	39.060	12	120
Общо	80.36	75	100.00	42.158	1	120



Групи	Тест статистика	Стандартна грешка	Стд. тест статистика	Сигни-фикантност	p-стойност
тежка-лека	11.938	6.037	1.977	.048	.144
тежка-умерена	17.141	6.401	2.678	.007	.022
лека-умерена	-5.203	5.629	-.924	.355	1.000

Фигура 43. Сравнителен анализ на резултатите за задържане на главата в съответната позиция между трите клинични групи

4.4 Оценка на проксималната слабост в горни крайници

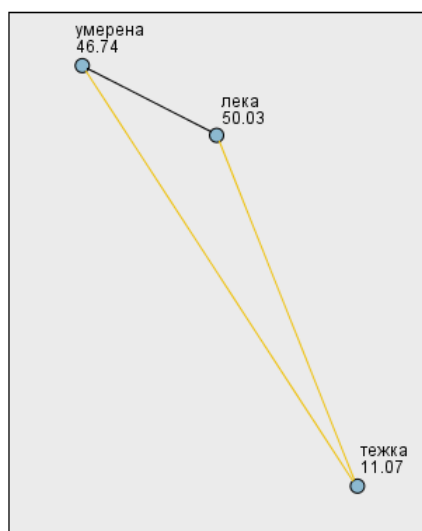
Уморяемостта на проксималните мускули на горни крайници е изследвана чрез отвеждане на всяка ръка поотделно на 90° и задържане на тази позиция за 4 мин. Средното време за задържане на позицията на ръката (по-слабата ръка) в първата група е 175 сек. ± 75.5 сек., медианата е 240 сек., във втората група времето е 167.3 сек. ± 87 сек., медианата е 210 сек., средното време в третата група е равно на 33.3 сек. ± 17.8, медианата на времето е равна на 31 сек. QMG оценяване на тежестта е приложено и при този тест, като резултат между 0 и 9 сек. отговаря на 3-та степен (тежка), между 10 и 89 сек. отговаря на 2-ра степен (умерена), и резултат между 90 и 239 сек. отговаря на 1-ва степен (лека). Задържане на позицията за минимум 4 мин се приема за норма. Средната оценка по скалата в първата група е 0.5, като 50% от пациентите в тази група задържат позицията за повече от 4 мин. Във втората група средната оценка е 0.8 и 48% от пациентите показват резултат в нормални граници (>4 мин). В третата група средната оценка на тежестта е 1.9 и 4.7% от пациентите успяват да задържат позицията за поне 4 мин.

Непараметричен тест на Kruskal-Wallis е проведен и доказва статистически значима разлика в средното време за задържане на ръката в съответната позиция между трите клинични групи ($p=0.000$). Установени са пет реално отдалечаващи се стойности в третата група, които не са включени в статистическия анализ. Като допълнителен анализ за сравнение по двойки показва, че такава статистически значима разлика има между втората (умерена) и третата (тежка) група ($p=0.000$) и първата (лека) и третата (тежка) двойки групи.

Таблица 28. Средно време (в сек.), брой пациенти, стандартно отклонение, минимално и максимално време и медиана на времето в трите клинични групи

Задържане на ръката в хоризонтална позиция на 90 градуса

Клинична изява	Средна стойност (сек.)	Брой	Стандартно отклонение	Минимал на стойност (сек.)	Максимал на стойност (сек.)	Медиана (сек.)
лека	175.00	43	75.574	27	240	240.00
умерена	167.28	25	86.959	28	240	210.00
тежка	33.33	15	17.839	2	65	31.00
общо	147.07	83	89.961	2	240	159.00



Групи	Тест статистика	Стандартна грешка	Стд. тест статистика	Сигни-фикантност	р-стойност
тежка-умерена	35.673	7.596	4.696	.000	.000
тежка-лека	38.968	6.975	5.587	.000	.000
умерена-лека	3.295	5.850	.563	.573	1.000

Фигура 44. Сравнителен анализ на резултатите за задържане на ръката в съответната позиция между трите клинични групи

4.5 Оценка на проксималната слабост в долни крайници

4.5.1 Оценка на проксималната слабост в долни крайници при флексия в тазобедрената става на 45 градуса

Уморяемостта на проксималните мускули на долни крайници е изследвана чрез отвеждане на всеки крак поотделно на 45° и задържане на тази позиция за 100 сек. Средното време в първата група е 78.2 сек ± 27.7 сек, медианата е равна на 100 сек. Във втората група средната продължителност на задържане на позицията е 77.5 сек ± 30.5 сек, медианата е 100 сек. Средното време в третата група е равно на 40.2 сек ± 30.9 сек, медианата е равна на 32 сек. Средната оценка на тежестта по QMG скалата за първата и втората групи е равна на 0.6, в третата група средната оценка на тежестта е равна на 1.5.

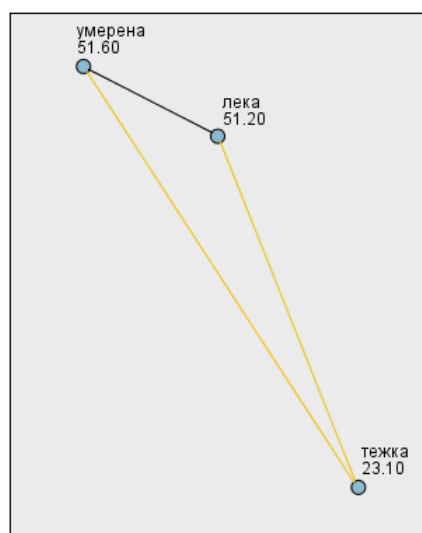
Непараметричен тест на Kruskal-Wallis е проведен и доказва статистически значима разлика в средното време за задържане на долния крайник в съответната позиция между трите клинични групи (p=0.000). Не са установени реално отдалечаващи се стойности. Като допълнителен анализ

за сравнение по двойки показва, че такава статистически значима разлика има между втората (умерена) и третата (тежка) група ($p=0.000$) и първата (лека) и третата (тежка) двойки групи.

Таблица 29. Средно време (в сек.), брой пациенти, стандартно отклонение, минимално и максимално време и медиана на времето в трите клинични групи

Задържане на крака на 45 градуса от хоризонтално положение

Клинична изява	Средна стойност (сек.)	Брой	Стандартно отклонение	Минимал на стойност (сек.)	Максимал на стойност (сек.)	Медиана (сек.)
лека	78.23	44	27.677	19	100	100.00
умерена	77.52	25	30.517	14	100	100.00
тежка	40.15	20	30.899	1	120	32.00
общо	69.47	89	32.963	1	120	76.00



Групи	Тест статистика	Стандартна грешка	Стд. тест статистика	Сигни-фикантност	p-стойност
тежка-лека	28.105	6.690	4.201	.000	.000
тежка-умерена	28.500	7.442	3.829	.000	.000
лека-умерена	-.395	6.213	-.064	.949	1.000

Фигура 45. Сравнителен анализ на резултатите за задържане на ръката в съответната позиция между трите клинични групи

4.5.2 Оценка на проксималната слабост в долни крайници чрез отчитане брой клякания за 1 мин.

Тежестта на патологичната мускулна уморяемост в проксимални мускулни групи на долни крайници е изследвана също и чрез отчитане брой клякания за 1 мин. В първата група средният брой на направените клякания е 21, във втората група – 18, и в третата група – 9. Половината (50%) от изследваните в третата група не могат да изпълнят задачата.

One-way ANOVA тест е проведен за търсене на статистически значима разлика в резултатите между трите групи. Една реално отдалечаваща се стойност е установена в първата група, която е изключена от статистическия анализ. Тестът доказва статистически значима разлика в броя клякания между групите ($p=0.002$). Допълнителен анализ за сравняване по двойки между трите групи показва, че статистически значима разлика съществува между третата (тежка) група и втората (умерена) ($p=0.012$) и между третата и първата (лека) групи ($p=0.001$).

Таблица 30. One-way ANOVA тест, доказващ статистически значима разлика в резултатите между трите групи

ANOVA					
Брой клякания					
	Sum of Squares (сума от квадратите)	df	Mean Square (средна стойност от квадратите)	F	p-стойност.
Между групите	878.093	2	439.047	7.073	.002
В групите	3352.047	54	62.075		
Общо	4230.140	56			

Таблица 31. Post hoc анализ за установяване статистически значима разлика между двойки групи

Брой клякания

Клинична изява	Клинична изява	Mean Difference (средна разлика)	Std. Error (стандартна грешка)	Sig. (p-стойност)	95% Confidence Interval (доверителен интервал)	
					Долна граница	Горна граница
лека	умерена	1.768	2.325	.729	-3.84	7.37
	тежка	11.241*	3.006	.001	4.00	18.49
умерена	лека	-1.768	2.325	.729	-7.37	3.84
	тежка	9.474*	3.188	.012	1.79	17.16
тежка	лека	-11.241*	3.006	.001	-18.49	-4.00
	умерена	-9.474*	3.188	.012	-17.16	-1.79

4.5.3 Оценка на проксималната мускулна слабост в долни крайници чрез отчитане брой изправяния от седнало положение за 1 мин.

Друга задача за изследване уморяемостта на проксималните мускули на долни крайници е отчитане брой седания на стол и изправяне за 1 мин. Средният брой на направените опити за първата група е 38, за втората група – 25, и 14 за третата група. Половината – 50% от пациентите в третата група не могат да изпълнят задачата.

За търсене на статистически значима разлика в броя изправяния от седнало положение за 1 мин. между трите групи е проведен one-way ANOVA тест. Една реално отдалечаваща се стойност е установена във втората група, без да е отстранена от анализа. Тестът доказва статистически значима разлика ($p=0.034$). Допълнителен post hoc анализ е проведен за търсене на разлика между отделните двойки групи, като такава е установена между първата (лека) и третата (тежка) групи ($p=0.027$). Между останалите двойки групи статистически значима разлика в броя изправяния не се доказва.

Таблица 32. One-way ANOVA тест, доказващ статистически значима разлика в резултатите между трите групи

ANOVA

Брой изправяния от седнало положение

	Sum of Squares (сума от квадратите)	df	Mean Square (средна стойност от квадратите)	F	р-стойност.
Между групите	969.570	2	484.785	3.832	.034
В групите	3542.107	28	126.504		
Общо	4511.677	30			

Таблица 33. Post hoc анализ за установяване статистически значима разлика между двойки групи

Брой изправяния от седнало положение

Клинична изява	Клинична изява	Mean Difference (средна разлика)	Std. Error (стандартна грешка)	Sig. (р-стойност)	95% Confidence Interval (доверителен интервал)	
					Долна граница	Горна граница
лека	умерена	2.768	5.097	.851	-9.84	15.38
	тежка	13.375*	4.870	.027	1.32	25.43
умерена	лека	-2.768	5.097	.851	-15.38	9.84
	тежка	10.607	5.821	.181	-3.80	25.01
тежка	лека	-13.375*	4.870	.027	-25.43	-1.32
	умерена	-10.607	5.821	.181	-25.01	3.80

4.6 Оценка на дисталната мускулна слабост в горни крайници

4.6.1 Оценка на дисталната мускулна слабост в горни крайници според пола и според терапията

Динамомиометрия е проведена за оценка силата на захвата. Мерните единици, в които е оценена, са килограми. Тест на Mann-Whitney е проведен за установяване наличие на статистическа значима разлика в резултатите между половете, както и между пациентите, приемащи Калимин и тези, които не провеждат антихолинестеразна терапия. Тестът доказва статистически значима разлика в силата на захвата между мъже и жени

($p=0.011$), но такава разлика не се установява при оценка на резултатите между пациентите в зависимост от приема на Калимин ($p=0.42$). Значимостта на този резултат е спорна, поради невъзможността за разделяне на пациентите в групи по пол и по възраст, която се дължи на малкия брой пациенти в отделните възрастови групи.

Таблица 34. Mann-Whitney тест, доказващ статистически значима разлика в резултатите за динамометрия между половете

	Пол	Брой	Средна стойност (кг)	Стандартно отклонение	Минимална стойност (кг)	Максимална стойност (кг)	р-стойност
Динамометрия	мъже	26	2.19	0.75	0.00	3.00	0.011
	жени	22	2.68	0.57	1.00	3.00	

Таблица 35. Mann-Whitney тест, отхвърлящ статистически значима разлика в резултатите за динамометрия при разлика в терапията

	Терапия	Брой	Средна стойност (кг)	Стандартно отклонение	Минимална стойност (кг)	Максимална стойност (кг)	р-стойност
Динамометрия	не	19	2.32	0.75	1.00	3.00	0.42
	да	29	2.48	0.69	0.00	3.00	

4.6.2 Оценка на дисталната мускулна слабост в горни крайници между отделните клинични групи

One-way ANOVA тест доказва статистически значима разлика в силата на захвата (измерена в килограми) между трите групи ($p=0.021$). От анализа са изключени две реално отдалечаващи се стойности – една от първата група и една от третата група. Post hoc анализ е проведен за търсене на статистически значима разлика в резултатите между двойки групи. Такава разлика е установена между първата (лека) и третата (тежка) групи ($p=0.020$). При останалите двойки групи не се намира статистически значима разлика в резултатите.

Таблица 36. One-way ANOVA тест, доказващ статистически значима разлика в резултатите между трите групи

ANOVA
Динамометрия (измерена в кг)

	Sum of Squares (сума от квадратите)	df	Mean Square (средна стойност от квадратите)	F	р-стойност.
Между групите	30.025	2	15.012	4.073	.021
В групите	280.115	76	3.686		
Общо	310.140	78			

Таблица 37. Post hoc анализ за установяване статистически значима разлика между двойки групи

Динамометрия (измерена в кг)

Клинична изява	Клинична изява	Mean Difference (средна разлика)	Std. Error (стандартна грешка)	Sig. (р-стойност)	95% Confidence Interval (доверителен интервал)	
					Долна граница	Горна граница
лека	умерена	.854	.503	.213	-.35	2.06
	тежка	1.518*	.552	.020	.20	2.84
умерена	лека	-.854	.503	.213	-2.06	.35
	тежка	.664	.599	.511	-.77	2.10
тежка	лека	-1.518*	.552	.020	-2.84	-.20
	умерена	-.664	.599	.511	-2.10	.77

4.7 Оценка на дишането чрез спирометрия

Функционално изследване на дишането (спирометрия) е проведено в седнало и легнало положение. Резултатите за форсиран витален капацитет (ФВК) в седнало положение са между 36% и 151% за всички пациенти, средният ФВК е равен на $71.95\% \pm 19.7\%$. В таблица 38 са представени средните стойности за ФВК в трите групи, според тежестта на клиничната изява. Резултатите за ФВК в седнало и легнало положение при 14 пациенти показват разлика от над 10%, което говори за диафрагмална слабост.

Двадесет процента (n=9) от тези 14 пациенти имат лека клинична изява на болестта, 11% (n=3) са с умерена клинична изява, а при 9% (n=2) се наблюдава тежка степен на вродена миастения.

Таблица 38. ФВК в различните групи

Клинична изява	ФВК средна ст. (седнала позиция)	ФВК медиана (седнала позиция)	ФВК средна ст. (легнала позиция)	ФВК медиана (легнала позиция)
лека	85.40%	80.50%	77.50%	76%
умерена	78%	80%	75.40%	78.20%
тежка	62.80%	64%	59.50%	60%

Само един от всички 91 пациенти е използвал трахеостома за 1 месец. Пациентът е с тежка степен на клинична изява на болестта. Причината за временното трахеостомиране е респираторна криза по време на инфекция на долни дихателни пътища. Нито един от останалите пациенти не е имал респираторна криза и не е използвал инвазивна или неинвазивна вентилация за подпомагане на дишането.

4.7.1 Оценка на дишането според пола и приема на терапия

Тест на Mann-Whitney е използван за търсене на статистически значима разлика в резултатите за ФВК между мъже и жени и между пациенти, приемащи Калимин и непровеждащи антихолинестеразна терапия. Статистически значима разлика в резултатите за ФВК между половете не е установена ($p=0.113$), както и между пациентите, провеждащи и непровеждащи антихолинергична терапия ($p=0.96$).

Таблица 39. Тест на Mann-Whitney, отхвърлящ статистически значима разлика във ФВК според пола и според терапията

	Пол	Брой	Средна стойност	Стандартно отклонение	Минимална стойност	Максимална стойност	р-стойност
FVC %	мъже	38	75.96	19.34	36.00	130.00	0.113
	жени	35	67.59	19.38	15.00	100.00	
	Терапия	Брой	Средна стойност	Стандартно отклонение	Минимална стойност	Максимална стойност	р-стойност
FVC %	не	31	72.84	20.15	32.00	130.00	0.96
	да	42	71.29	19.54	15.00	115.00	

4.7.2 Оценка на дишането по клинични групи

One-way ANOVA тест е проведен за търсене на статистически значима разлика във ФВК в седнало положение между групите. Три реално отдалечаващи се стойности от първата (лека) група са установени и изключени от статистическия анализ. Тестът доказва разлика във ФВК между групите ($p=0.000$). Допълнителен post hoc анализ е проведен за търсене на разлика между двойките групи. Анализът доказва статистически значима разлика в резултатите за ФВК между първата (лека) и третата (тежка) групи ($p=0.000$) и между втората (умерена) и третата (тежка) групи ($p=0.005$).

Таблица 40. One-way ANOVA тест, доказващ статистически значима разлика в резултатите между трите групи

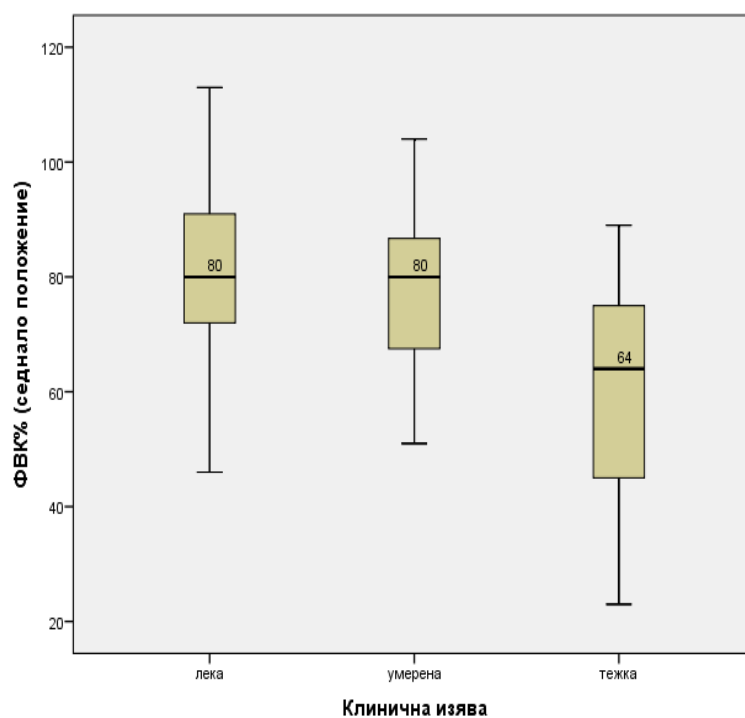
ANOVA
ФВК% (седнало положение)

	Sum of Squares (сума от квадратите)	df	Mean Square (средна стойност от квадратите)	F	р-стойност.
Между групите	5084.886	2	2542.443	9.738	.000
В групите	18275.386	70	261.077		
Общо	23360.272	72			

Таблица 41. Post hoc анализ за установяване статистически значима разлика между двойки групи

ФВК% (седнало положение)

Клинична изява	Клинична изява	Mean Difference (средна разлика)	Std. Error (стандартна грешка)	Sig. (р-стойност)	95% Confidence Interval (доверителен интервал)	
					Долна граница	Горна граница
лека	умерена	2.737	4.604	.824	-8.29	13.76
	тежка	19.810*	4.604	.000	8.78	30.84
умерена	лека	-2.737	4.604	.824	-13.76	8.29
	тежка	17.074*	5.242	.005	4.52	29.63
тежка	лека	-19.810*	4.604	.000	-30.84	-8.78
	умерена	-17.074*	5.242	.005	-29.63	-4.52



Фигура 46. Графика, представяща резултатите за ФВК в седнало положение при трите групи с посочени медианите на ФВК във всяка група по отделно

One-way ANOVA тест е проведен за търсене на статистически значима разлика във ФВК в легнало положение между групите. Три реално отдалечаващи се стойности от първата (лека) група са установени и отстранени от статистическия анализ. Тестът доказва разлика във ФВК между групите ($p=0.000$). Допълнителен *post hoc* анализ е проведен за търсене на разлика между двойките групи. Анализът показва статистически значима разлика в резултатите за ФВК между първата (лека) и третата (тежка) групи ($p=0.000$) и между втората (умерена) и третата (тежка) групи ($p=0.003$).

Таблица 42. One-way ANOVA тест, доказващ статистически значима разлика в резултатите между три

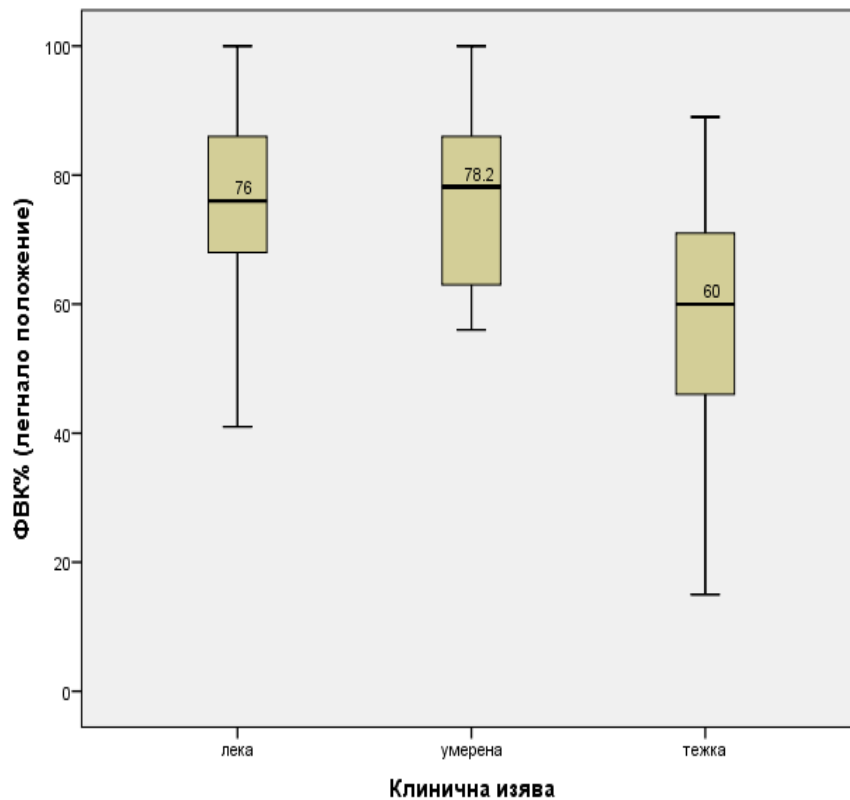
ANOVA
ФВК% (легнало положение)

	Sum of Squares (сума от квадратите)	df	Mean Square (средна стойност от квадратите)	F	р-стойност.
Между групите	4595.746	2	2297.873	9.167	.000
В групите	16544.814	66	250.679		
Общо	21140.560	68			

Таблица 43. Post hoc анализ за установяване статистически значима разлика между двойки групи

ФВК% (легнало положение)

Клинична изява	Клинична изява	Mean Difference (средна разлика)	Std. Error (стандартна грешка)	Sig. (р-стойност)	95% Confidence Interval (доверителен интервал)	
					Долна граница	Горна граница
лека	умерена	.668	4.615	.989	-10.40	11.73
	тежка	19.160*	4.703	.000	7.88	30.44
умерена	лека	-.668	4.615	.989	-11.73	10.40
	тежка	18.492*	5.355	.003	5.65	31.33
тежка	лека	-19.160*	4.703	.000	-30.44	-7.88
	умерена	-18.492*	5.355	.003	-31.33	-5.65



Фигура 47. Графика, представяща резултатите за ФВК в легнало положение при трите групи с посочени медианите на ФВК във всяка група по отделно

4.7.3 Оценка на разликата в резултатите за ФВК в седнало и легнало положение

За търсене на статистически значима разлика в резултатите за ФВК в седнало и в легнало положение е проведен Independent Samples T Test. Четири реално отдалечаващи се стойности от първата (лека) група са изключени от анализа. Статистически значима разлика между резултатите за ФВК в седнало и легнало положение не е установена в първата (лека) група ($p=0.861$), във втората (умерена) група ($p=0.715$) и в третата група ($p=0.545$).

5. Обсъждане

Създаден е български регистър на пациенти с вродена миастения, наброяващ към 01. 2017 г. 91 пациенти, като обновяването и включването на нови пациенти продължава. При включването в регистъра се изпълняват набор от задачи, целящи провеждането на сравнителна характеристика на фенотипа за доказване на вариабилността на клиничната изява при тези пациенти. Всички лица в регистъра са от ромски произход и са хомозиготни носители на една и съща мутация - 1267delG в гена, кодиращ ϵ -субединицата на ацетилхолиновия рецептор. Фактът, че тази мутация е открита у роми от цяла Европа, както и групи в Индия и Пакистан, дава основание да се смята от редица автори, както и от нас, че ромската популация в Европа има общ индийски произход и горепосочената мутация е с ефект на родоначалника [Morag и съавт., 2004, Abicht и съавт., 1999, Гергелчева и съавт., 2007].

Проведеният набор от изследвания сред 91 пациенти от регистъра целят да установят тежестта на следните симптоми в отделни клинични групи: птоза, диплопия, булбарна слабост, проксимална и дистална мускулна слабост, аксиална слабост и респираторна слабост (чрез оценка на ФВК). Резултатите от проведените тестове сочат, че съществува значителна клинична вариабилност при наличие на генотипна и етническа хомогенност. Burke и съавт. провеждат проучване за установяване на генотип-фенотип корелации при 82 пациенти с мутация в *CHRNE* гена, като също установяват вариабилност в тежестта на протичане [Burke и съавт. 2004]. Проведените статистически анализи не доказват връзка на тази вариабилност в клиниката с пола или приема на антихолинестеразна терапия. Подобни са и данните представени на 126-то международно обучение по ВМС, проведено през 2004 г. в Наарден, Холандия, където са докладвани данни за 17 пациенти със ВМС, като 6 от тях са с мутация в *CHRNE* гена. Данните за тях сочат, че има подобрене на симптомите след прием на антихолинестеразни медикаменти, но липсва елиминиране на симптомите напълно [Beeson и съавт. 2005]. Вероятно разликата в тежестта на симптоматиката се дължи на гени, модифициращи фенотипната изява на мутацията, и/или на екзогенни фактори от околната среда.

Пациентите, включени в регистъра първоначално са разделени според симптоматиката си на три групи: лека, умерена и тежка степен на клинична изява. В последствие са проведени редица тестове резултатите, от които са подложени на задълбочен статистически анализ за търсене на статистически значима разлика между отделните клинични групи.

Булбарна слабост е установена при пациентите и от трите клинични групи, като не всички резултати от тестовете, с които тя е изследвана, показват статистически значима разлика. Въпреки това анализ на

медианите и средните стойности от приложените скали по групи сочи отчетливо покачване на оценката за булбарна слабост от лека към тежка степен на клинична изява. Тестът с „бързо преглъщане на вода“ обаче показва статистически значима разлика в резултатите между лека и умерена клинична група ($p=0.019$) и лека и тежка клинична група ($p=0.019$). Това дава основание да се мисли, че булбарната слабост е сравнително постоянен симптом при всички пациенти, но тежестта е различна в зависимост от степента на заболяването, като е значително по-изразена при пациентите с умерена и тежка клинична изява. Вероятната причина за откриването на статистически значима разлика само при този тест е, че той е по-обективен от скалите, тъй като се извършва в момента на изследването, а оценката по скали зависи от субективните отговори на пациента.

Птозата и диплопията са клинични белези, които присъстват във всяка клинична група и степента им на изразеност не е свързана с тежестта на клиничната картина. Това е доказано чрез хи-квадрат тест по отделно за птоза ($p=0.302$) и диплопия ($p=0.532$). Смятаме, че тези два симптома, свързани с уморяемостта на екстраокуларните мускули, са постоянен белег на заболяването и не само присъстват при пациентите от всички клинични групи, но и са налице при всички възрасти. Това дава основание да се мисли, че те, за разлика от други симптоми на болестта, не търпят подобрение след пубертета [Гергелчева и съавт., 2007].

Тестовите за изследване уморяемостта на проксималните и дисталните мускули на крайниците и аксиалната мускулатура също показват вариабилност по отношение възможността и времето за изпълнение на тестовите при различните пациенти. Изпълнението на задачи от пациентите варира от изпълнение за време в границите на нормата до пълна невъзможност за справяне със задачата. Статистическият анализ на резултатите доказва значима разлика между пациентите в трите групи, което дава основание да се твърди, че двигателната мускулатура не се засяга в еднаква степен, въпреки наличието на една и съща мутация при всички тествани болни.

При заболяването е възможно засягане и на дихателната мускулатура – интеркостални мускули и диафрагма. Проведените спирометрии в седнало и легнало положение ни дадоха възможност индиректно да оценим силата на тези мускули. И тук проведените статистически анализи доказват значима разлика в резултатите между отделните групи пациенти, както в седнало, така и в легнало положение ($p<0.05$), като най-ниски са резултатите за ФВК в третата (тежка) група. Резултатите за ФВК в седнало и легнало положение при 14 пациенти показват разлика от над 10%, което говори за диафрагмална слабост. Интересен е фактът, че диафрагмална слабост се наблюдава при пациенти и от трите клинични групи, а не само от

третата (тежка), както би се очаквало, което отново потвърждава тезата за значителна вариабилност в протичането на заболяването и евентуално участие на модифициращи гени.

Въпреки широката вариабилност, която се забелязва в клиничния ход на заболяването - ВМС тип I, в нито една възраст не се установява развитие на тежка дихателна недостатъчност, налагаща компенсирането ѝ с оротрахеална интубация и апаратна вентилация, каквато се среща при мутации в *DOK7* и *CHAT* гените [Ohno и съавт., 2001]. Въпреки, че сред нашата кохорта от пациенти няма данни за развитие на дихателна недостатъчност (с изключение на един пациент в хода на пневмония), наблюдението по отношение на респираторните функции не бива да се подценява, тъй като в литературата има данни за преобладаване на внезапните апноични кризи, отколкото постепенното развитие на дихателна недостатъчност [Robb и съавт., 2010].

Данните от проучването ни сочат значима фенотипна хетерогенност с формиране на лека, умерена и тежка степен на клинична изява при наличие на генотипна хомогенност. Очната симптоматика е постоянен белег на заболяването и е налице при всички пациенти в регистъра. Булбарната, аксиалната и проксималната мускулна слабост са значително по-изявени при пациентите с умерена и тежка степен на заболяването. Респираторните функции са запазени и в трите групи, като е отчетена слабост на диафрагмата, която е налице при пациенти и от трите групи. Необходими са допълнителни проучвания за търсене на фактори на средата и на гени, модифициращи фенотипа при наличие на една и съща мутация.

IV. 5. БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТСКИ РЕГИСТЪР ЗА GNE МИОПАТИЯ (ДИСТАЛНА МИОПАТИЯ ТИП НОНАКА)

1. Генотипно разпределение

Общият брой на пациентите в регистъра до януари 2017 г. е 44. При всички диагнозите е потвърдена чрез молекулярно-генетично изследване за търсене на мутации в GNE гена. При 95.5% се открива хомозиготна мутация Ile587Thr/Ile587Thr в GNE гена. При двама пациенти е установена мутация е в хетерозиготно състояние - I587T/R246W при единия, и I587T/M60V.

2. Възрастово и полово разпределение

Всички пациенти в регистъра са от ромски произход. Броят на мъжете включени в регистъра е 29, а на жените – 15. Средната възраст на популацията е 40.7 г. \pm 12 г., и медиана, равна на 40 г. Мъжете са на възраст между 14 г. и 61 г., средната им възраст е 39 г., при 12 г. стандартно отклонение и медиана 40 г. Жените са на възраст между 23 г. и 60 г., средната им възраст е равна на 44 г. \pm 12 г., медиана равна на 42 г.

Възрастта на начало на заболяването при пациентите е между 10 г. и 42 г., средната възраст е 23.7 г \pm 6 г. и медиана 23 г. За жените средната възраст на начало е 24.5 г., а за мъжете тя е 23.4 г.

Пациентите са разделени в групи в зависимост от броя на години на прогресия на заболяването. От момента на поява на първите симптоми до настоящият момент са минали между 3 г. и 36 г. на прогресия на болестта, средната продължителност на прогресия е 16 г. \pm 9 г., медиана 16 г.

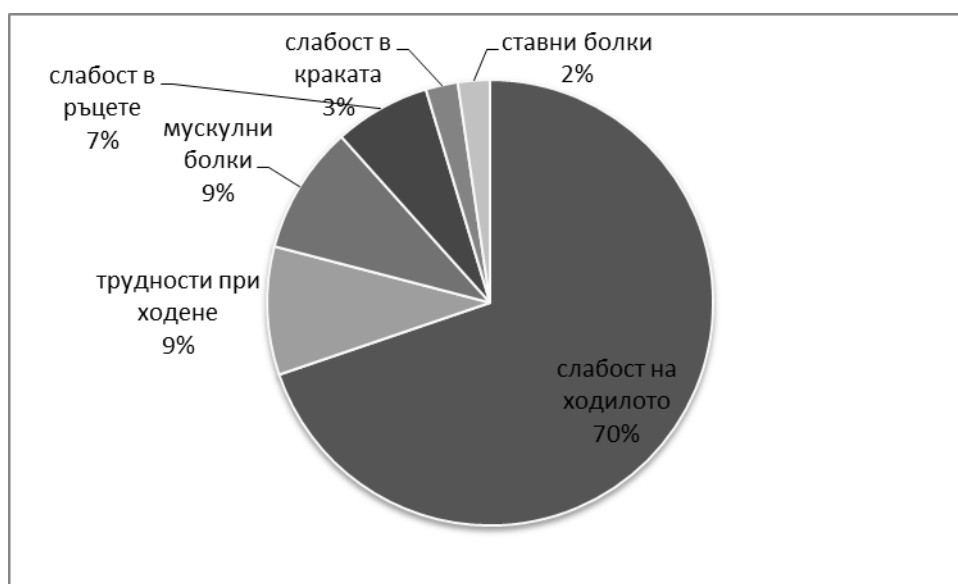
3. Начални симптоми

При регистрирането всички пациенти съобщават за първия симптом, белязал началото на заболяването. Началните симптоми, които са докладвани са общо шест: слабост (описвана от пациентите като „увисване“) на ходилото, затруднена походка, болки по мускулите, болки в ставите, слабост в мускулите на ръцете или на краката.

Най-често съобщаваният първи симптом е слабост („увисване“) на ходилото. Среща се при 68.2% (30/44) от пациентите, от които 48.2% имат едностранна слабост на ходилото, а 51.7% - двустранна.

Следващият по честота симптом е трудност при ходене – 9.1% (4/44), като трудностите се изразяват основно в затруднено стъпване на пети и затруднено изкачване по наклон. Същият брой пациенти съобщават за миалгия, която при всички обхваща бедрената мускулатура и започва едностранно.

Третият по честота симптом е слабост в ръцете, за която съобщават 6.8% (3/44). Един пациент съобщава за изява на заболяването с болки в едното коляно и при един пациент началото е със слабост в долни крайници и мускулни спазми. При един от пациентите със слабост на ходилото (описвана от пациентите като „увисване“ на ходилото) паралелно са се появили и болки в лумбалния гръбнак.



Фигура 48. Първоначални симптоми, според честотата на срещането им

4. Допълнителни симптоми

Пациентите съобщават за поява на допълнителни симптоми с прогресията на заболяването. Сред най-разпространените симптоми са слабостта в долни крайници, която засяга основно дисталните мускулни групи – затруднено стъпване на пети и/или пръсти (39/44), трудното изкачване на стълби (38/44), трудностите при ходене (36/44), слабост в ръцете, която също обхваща дисталните отдели на горните крайници (34/44), чести падания (29/44) и трудности при извършване на движения с крайниците (26/44). По-малко от половината пациенти съобщават за поява на по-късен етап на уморяемост (18/44), миалгия (8/44), ставни болки предимно в коленете (4/44), мускулни крампи (3/44). Един пациент

съобщава за първоначална поява на слабост в долни крайници със затруднено стъпване на пети, и на по-късен етап трудности при тичане. Най-честият начален симптом при пациентите е слабостта на ходилото, който се среща като последващ симптом при 13 пациента, като той се явява като допълнителен симптом не по-късно от 1 г. от началото на заболяването при всички 13 пациента.

Самостоятелната си походка са загубили 11 от пациентите в регистъра. Невъзможността за самостоятелно ходене е настъпила между 4 г. и 17 г. от началото на заболяването, средно 9 г.



Фигура 49. Процентно разпределение на допълнителните симптоми сред пациентите от регистъра

5. Фамилност

Фамилност по отношение на заболяването се среща при 72.7 % (32/44) от пациентите. По-голямата част от тях показват автозомно рецесивен ход на унаследяване на заболяването. При трима засегнатите родственици са баща, леля, чичо, племенници, което говори за възможно псевдоминантно унаследяване в групата.

6. Погрешни диагнози

При 26 пациента е поставена погрешна диагноза в миналото. Най-често поставяната погрешна диагноза е болест на Шарко-Мари-Тут, поради сръвнително сходния вид на подбедриците и перонеалната слабост при тези заболявания. При четирима пациенти първоначално поставената диагноза е била лумбосакрална радикулопатия, при трима – токсична полиневропатия, при други трима – спинална мускулна атрофия, при двама – прогресивна мускулна дистрофия тип пояс-крайник и при един – вродена миопатия.

7. Помощни средства за придвижване

Почти половината от пациентите в регистъра – 48.8% могат да ходят самостоятелно без необходимост от подкрепа. Останалата част – 51.2% използват инвалидна количка или едностранна подкрепа (бастун, патерица). Средната продължителност на прогресията на заболяването при започване на използване на помощно средство за придвижване е 15 г. Двама пациенти са започнали да използват едностранна подкрепа съответно 3 и 12 г. след началото на заболяването. При 20 пациента ходенето дори с опора е невъзможно, поради което те използват инвалидна количка за придвижване. Продължителността на заболяването от първоначалните симптоми до използването на инвалидна количка е между 3 г. и 19 г., средната продължителност е 12 г. \pm 5.2 г., медианата е 12 г.

Четирима пациенти използват специални ортези и стелки за поддържане на ходилата. Започнали са да ги използват между 6 и 12 г. след началото на заболяването, средно 9 г. и 6 м.

8. Ниво на двигателна активност, проследено за период от една година

Нивото на двигателна активност е изследвано чрез оценяване на няколко действия, като за унифицирането на резултатите е използвана точкова система. Точковата система позволява оценяването на конкретната двигателна задача с цифра от 0 до 4, където 4 е най-доброто изпълнение на задачата, а 0 е невъзможно изпълнение на задачата. Скалата за оценка на физикалната активност е представена в глава „Методи на изследване“. Пациентите са оценени по тази скала трикратно – при регистрирането, след 6 месеца и след 12 месеца. Действията, които се оценяват са: обръщане в леглото, сядане от легнало положение, изправяне от седнало положение, ходене, качване по стълби, навеждане до пода и изправяне, бягане,

скачане, седене без опора, свиване на ръката в юмрук, писане, придвижване на ръката към устата, дъвчене.

За обобщаването на резултатите пациентите са разделни в четири групи според годините на прогресия на заболяването. В първата група са включени 14 пациенти, 12 мъже и 2 жени, с давност на заболяването между 1 и 10 г., във втората група са включени 14 пациенти, 7 мъже и 7 жени, с прогресия на болестта между 11 и 20 г., в третата група са 11 пациенти, 9 мъже и 2 жени, с давност на заболяването между 21 и 30 г. В последната група са включени четирима души, 1 мъж и 3 жени, с давност на болестта над 30 г. Един пациент не е включен в анализа, поради скорошно включване в регистъра и липса на трикратно оценяване.

Таблица 44. Разпределение на пациентите в групи в зависимост от давността на заболяването

Група	години на прогресия	общ брой	мъже	жени
I	1-10 г.	14	12	2
II	11-20 г.	14	7	7
III	21-30 г.	11	9	2
IV	>30 г.	4	1	3

Гореизброените дейности са оценени при пациентите от четирите групи. В таблица 45, таблица 46, таблица 47 и таблица 48, както и фигура 50, фигура 51, фигура 52 и фигура 53, са представени резултатите от оценяването, съответно при регистриране, след 6 месеца, след 12 месеца и 24 месеца.

Най-добри резултати показват пациентите от първата група и на четирите етапа на проследяване. Пациентите от третата и четвъртата група показват близки резултати, но значително по-ниски - под 1 точка. Поради настъпилата вече инвалидизация в третата и четвъртата група, резултатите във времето на проследяване не търпят динамика. В първата и втората група се забелязва известна динамика по отношение на резултатите във времето на проследяване, като се наблюдава известно влошаване на показателите.

При обръщане в леглото, изправяне от легнало положение, изправяне от седнало положение, ходене, влошаване на дейността се наблюдава в първите три групи, а при четвъртата няма динамика, поради вече настъпила инвалидизация. Влошаване се наблюдава, както при сравняване спрямо изследването при регистриране и на 6-ти месец, така и при сравняване между 6-ти и 12-ти месец.

Изкачването на стълби, навеждането и изправянето след това се влошават във времето при първата и втората група, при третата и четвъртата група не се наблюдава динамика поради вече настъпилата инвалидизация и невъзможност за извършване на тази дейност още при регистрирането.

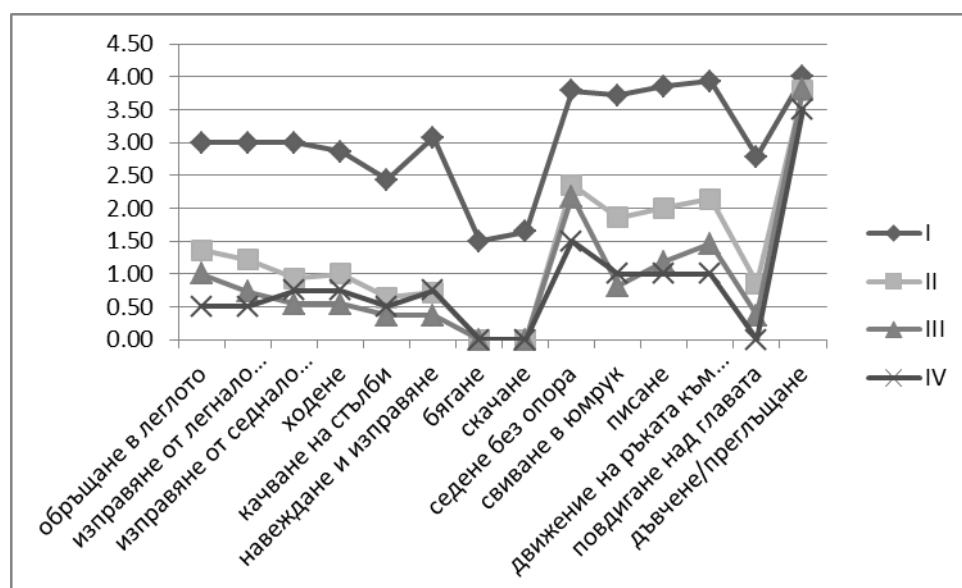
Бягането и скачането са възможни само при пациентите от първата група, като те търпят влошаване при проследяване след 6, 12 и 24 месеца, а спрямо останалите дейности показва доста по-ниски резултати при оценяване с точки от 0 до 4.

Седенето без опора не търпи динамика при първите три групи, но в четвъртата се наблюдава известно влошаване в изпълнението на тази дейност.

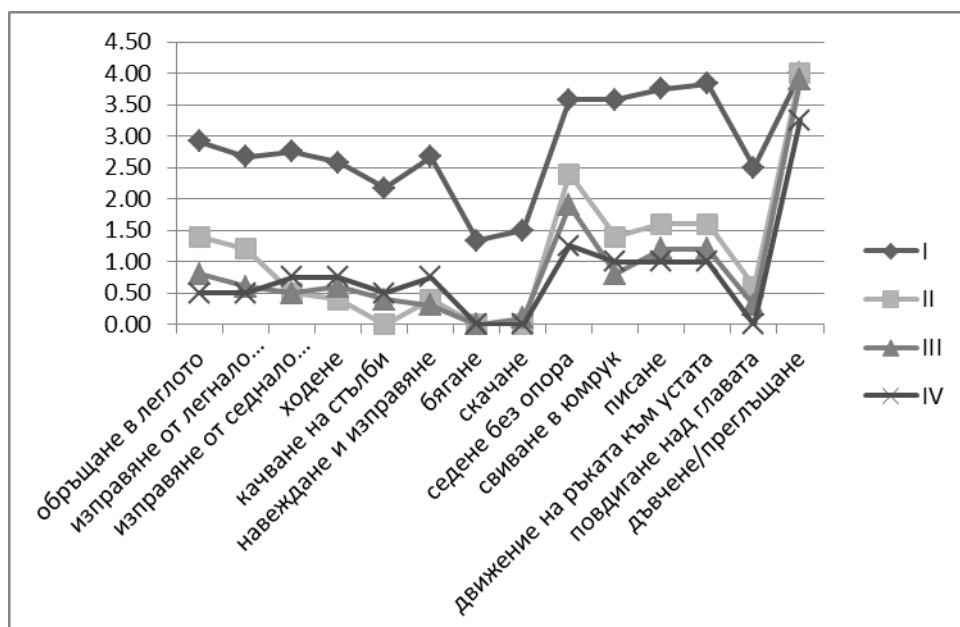
Свиването на ръката в юмрук, писането и придвижване на ръката към устата също не търпят отчетлив регрес в рамките на 24 месеца, но е видно, че най-ниски резултати по отношение на тези дейности се наблюдават в третата и четвъртата група. Втората група показва отчетливо по-ниски резултати в сравнение с първата група.

Дъвченето и преглъщането са слабо засегнати дори и при четвъртата група. От всички изследвани дейности те показват най-високи резултати, което говори за съхраненост на булбарната и дъвкателната мускулатура.

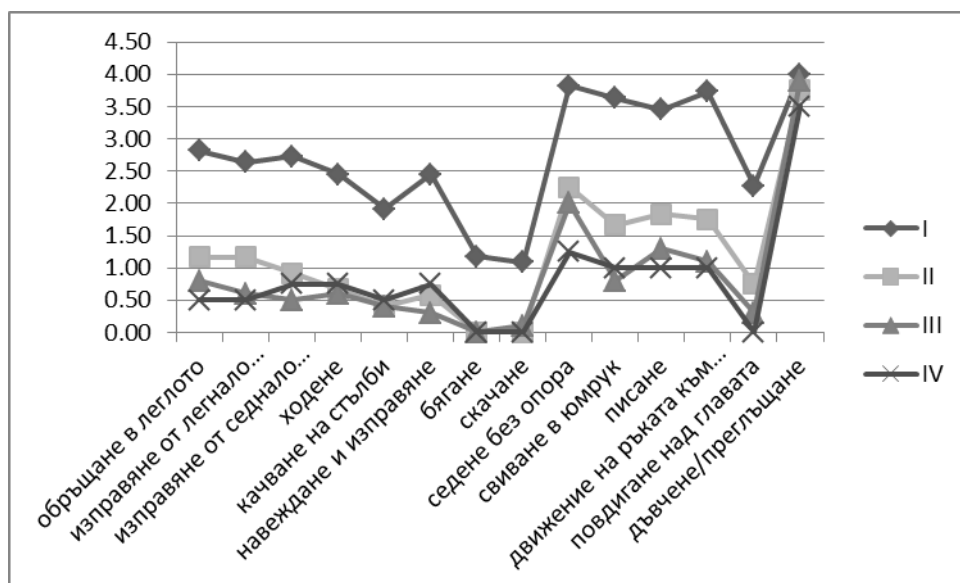
На фигура 54 е показана обобщена схема на динамиката в изпълняването на тези дейности в четирите групи за трите етапа на проследяване



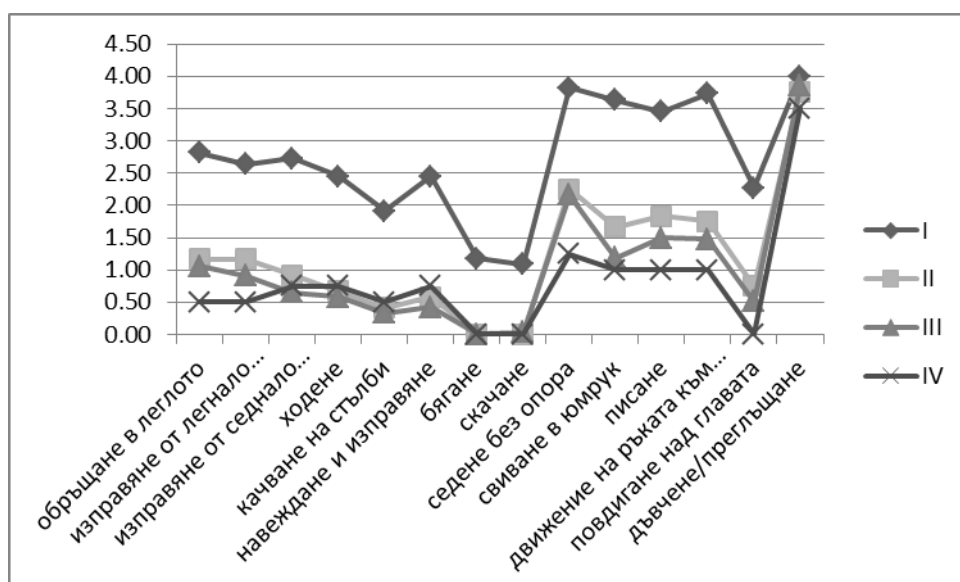
Фигура 50. Разлика в нивото на двигателна активност между групите при регистриране



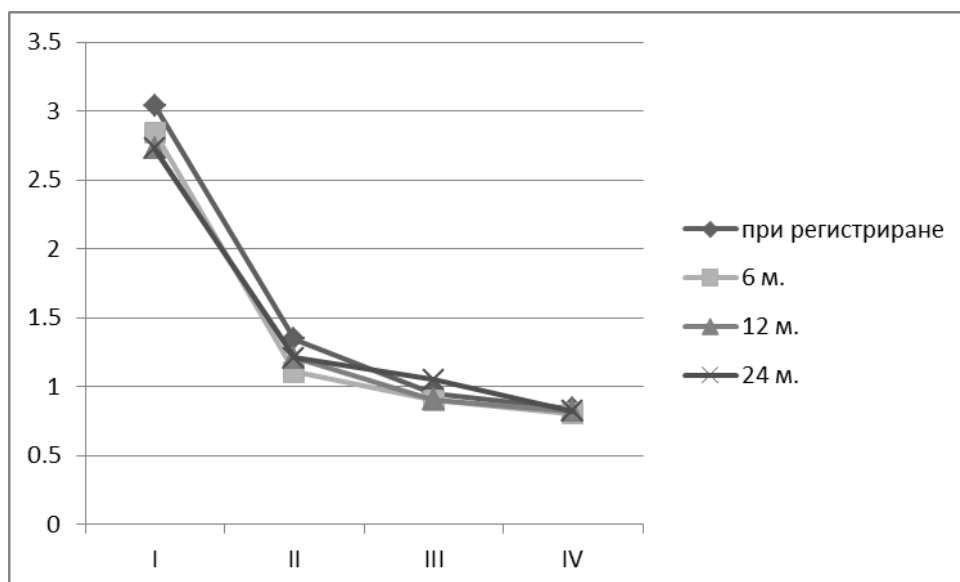
Фигура 51.
Разлика в нивото на двигателна активност между групите след 6 месеца



Фигура 52.
Разлика в нивото на двигателна активност между групите след 12 месеца



Фигура 53.
Разлика в нивото на двигателна активност между групите след 24 месеца



Фигура 54. Обобщена схема на оценката на дейностите при четирите групи за четирите етапа на проследяване

Проведен е непараметричен тест на Kruskal-Wallis за търсене на статистически значима разлика в оценката на изпълнението на двигателните умения по посочената скала между четирите групи пациенти (при регистриране). Тестът доказва статистически значима разлика в разпределението на резултатите между групите ($p < 0.05$) при всички двигателни задачи, освен при „дъвчене и преглъщане“, където p -стойността е равна на 0.102. Допълнителен post hoc анализ за сравнение по двойки групи доказва, че тази статистически значима разлика е валидна само при сравнение на първа група с всички останали групи.

Проведен е непараметричен тест на Mann-Whitney за търсене на статистически значима разлика в изпълнението на двигателните умения между първото изследване при регистрацията и изследването след 12 м. във всяка група поотделно. Такава разлика не се установява в първата, втората, третата и четвъртата група за период на проследяване 12 м. ($p > 0.05$ за всички 14 двигателни задачи).

	Нулева хипотеза: Разпределението на посочената променлива е едно и също между групите	Тест	p-стойност.	Решение
1	обръщане в леглото	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.001	Отхвърляне на нулевата хипотеза
2	изправяне от легнало положение	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.000	Отхвърляне на нулевата хипотеза
3	седнало положение	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.000	Отхвърляне на нулевата хипотеза
4	ходене	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.001	Отхвърляне на нулевата хипотеза
5	качване на стълби	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.000	Отхвърляне на нулевата хипотеза
6	навеждане и изправяне	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.000	Отхвърляне на нулевата хипотеза
7	бягане	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.001	Отхвърляне на нулевата хипотеза
8	скачане	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.000	Отхвърляне на нулевата хипотеза
9	седене без опора	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.034	Отхвърляне на нулевата хипотеза
10	свиване в юмрук	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.000	Отхвърляне на нулевата хипотеза
11	писане	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.000	Отхвърляне на нулевата хипотеза
12	движение на ръката към устата	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.000	Отхвърляне на нулевата хипотеза
13	повдигане над главата	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.000	Отхвърляне на нулевата хипотеза
14	дъвчене/преглъщане	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.102	Приемане на нулевата хипотеза

Фигура 55. Резултат от проведения непараметричен тест на Kruskal-Wallis за търсене на статистически значима разлика в изпълнението на двигателните задачи между четирите групи.

Таблица 45. Оценяване на двигателната активност при регистриране (средни стойности)

Групи /при регистриране /	Обръщане в леглото	Изправяне от легнало положение	Изправяне от седнало положение	Ходене	Качване на стълби	Навеждане и изправяне	Бягане	Скачане	Седене без опора	Свиване в юмрук	Писане	Движение на ръката към устата	Повдигане над главата	Дъвчане/прегъване	Общо /средна стойност/
I	3.00	3.00	3.00	2.86	2.43	3.07	1.50	1.64	3.79	3.71	3.86	3.93	2.79	4.00	3.04
II	1.36	1.21	0.93	1.00	0.64	0.71	0.00	0.00	2.36	1.86	2.00	2.14	0.86	3.79	1.35
III	1.00	0.73	0.55	0.55	0.36	0.36	0.00	0.00	2.18	0.82	1.18	1.45	0.36	3.82	0.95
IV	0.50	0.50	0.75	0.75	0.50	0.75	0.00	0.00	1.50	1.00	1.00	1.00	0.00	3.50	0.84

Таблица 46. Оценяване на двигателната активност след 6 месеца (средни стойности)

Групи/бм./	Обръщане в леглото	Изправяне от легнало положение	Изправяне от седнало положение	Ходене	Качване на стълби	Навеждане и изправяне	Бягане	Скачане	Седене без опора	Свиване в юмрук	Писане	Движение на ръката към устата	Повдигане над главата	Дъвчане/прегъване	Общо/средна стойност
I	2.92	2.67	2.75	2.58	2.17	2.67	1.33	1.50	3.58	3.58	3.75	3.83	2.50	4.00	2.85
II	1.40	1.20	0.50	0.40	0.00	0.40	0.00	0.00	2.40	1.40	1.60	1.60	0.60	4.00	1.11
III	0.80	0.60	0.50	0.60	0.40	0.30	0.00	0.10	1.90	0.80	1.20	1.20	0.30	3.90	0.90
IV	0.50	0.50	0.75	0.75	0.50	0.75	0.00	0.00	1.25	1.00	1.00	1.00	0.00	3.25	0.80

Таблица 47. Оценяване на двигателната активност след 12 месеца (средни стойности)

Групи/ 12м./	Обръщане в леглото	Изправяне от леглото	Изправяне от седнало положение	Ходене	Качване на стълби	Навеждане и изправяне	Бягане	Скачане	Седене без опора	Свиване в юмрук	Писане	Движение на ръката към устата	Повдигане над главата	Дъвчане/прегъване	Общо/средна стойност
I	2.82	2.64	2.73	2.45	1.91	2.45	1.18	1.09	3.82	3.64	3.45	3.73	2.27	4.00	2.73
II	1.17	1.17	0.92	0.67	0.42	0.58	0.00	0.00	2.25	1.67	1.83	1.75	0.75	3.75	1.21
III	0.80	0.60	0.50	0.60	0.40	0.30	0.00	0.10	2.00	0.80	1.30	1.10	0.30	3.90	0.91
IV	0.50	0.50	0.75	0.75	0.50	0.75	0.00	0.00	1.25	1.00	1.00	1.00	0.00	3.50	0.82

Таблица 48. Оценяване на двигателната активност след 24 месеца (средни стойности)

Групи/ 24 м./	Обръщане в леглото	Изправяне от леглото	Изправяне от седнало положение	Ходене	Качване на стълби	Навеждане и изправяне	Бягане	Скачане	Седене без опора	Свиване в юмрук	Писане	Движение на ръката към устата	Повдигане над главата	Дъвчане/прегъване	Общо/средна стойност
I	2.82	2.64	2.73	2.45	1.91	2.45	1.18	1.09	3.82	3.64	3.45	3.73	2.27	4.00	2.73
II	1.17	1.17	0.92	0.67	0.42	0.58	0.00	0.00	2.25	1.67	1.83	1.75	0.75	3.75	1.21
III	1.06	0.91	0.65	0.58	0.33	0.42	0.00	0.03	2.16	1.19	1.49	1.48	0.51	3.85	1.05
IV	0.50	0.50	0.75	0.75	0.50	0.75	0.00	0.00	1.25	1.00	1.00	1.00	0.00	3.50	0.82

9. Ехокардиография

Ехокардиографско изследване за установяване функционални и структурни сърдечни изменения е проведено при 22 пациенти. Изследването е проведено между 1 и 35 г. от началото на заболяването. При четирима пациенти се установява фракция на изтласкване под нормата (норма > 50%). При тях изследването е проведено при давност на заболяването 5 г., 14 г. и 35 г. Лекостепенна левокамерна хипертрофия се установява при трима пациенти с давност на заболяването 2 г., 3 г., и 8 г., като и при тримата функцията е съхранена. При четирима пациенти се установява в различна степен разширена лява камера и ниска фракция на изтласкване – стойности между 24% и 47%, средна фракция на изтласкване $37\% \pm 10\%$. При половината от изследваните пациенти (11/22) се установяват нормални сърдечни структури и функция.

10. Спиromетрия

Спиromетрия е проведена при 19 пациенти, като при всички респираторните функции са относително съхранени. От тях при 10 души се установява форсиран витален капацитет под нормата (норма > 75%). Проведените изследвания са в период между 1 г. и 15 г. на прогресия на заболяването. Средният витален капацитет при тези пациенти е $66.7\% \pm 9.8\%$. При останалите 9 пациента средният форсиран витален капацитет е $91.3\% \pm 9.1\%$.

11. Креатинфосфокиназа

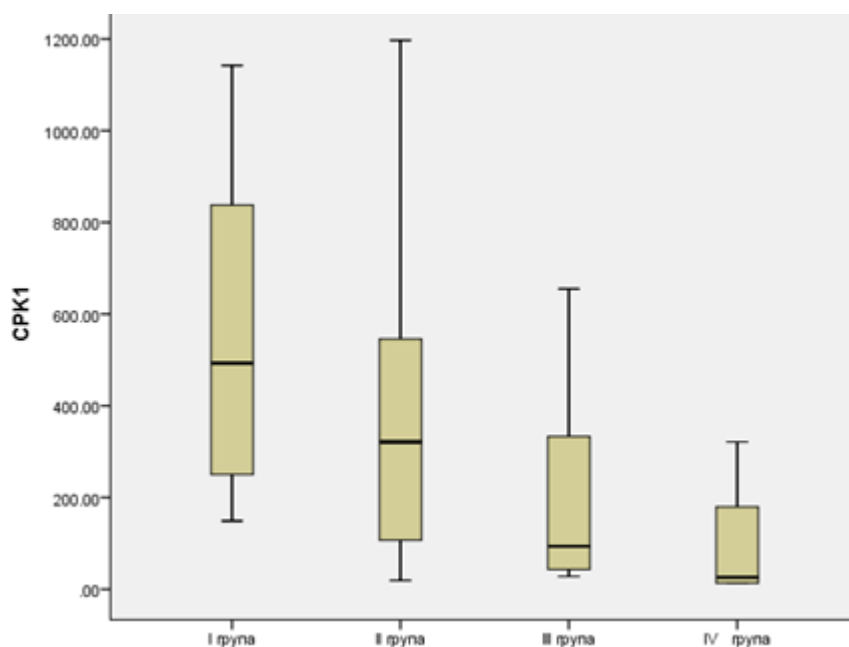
Серумното ниво на креатинфосфокиназата (СРК) е изследвано при регистрирането (СРК1), след 6 месеца (СРК2) и след 12 месеца (СРК3). В таблицата са представени минималните, максималните и средните стойности на СРК в различните групи.

Таблица 49. Резултати от изследването на СРК в рамките на една година при пациентите от различните групи

групи	СРК1 min	СРК1 max	СРК1 средна ст.	СРК2 min	СРК2 max	СРК2 средна ст.	СРК3 min	СРК3 max	СРК3 средна ст.
I	149	2492	852	154	2454	823	203	1585	842
II	19	1197	390	24	1214	280	21	1607	444
III	28	655	210	24	626	217	26	661	174
IV	13	321	22	16	266	22	16	246	28

В рамките на периода на изследване – 12 месеца, няма съществена динамика по отношение на стойностите на СРК между индивидите в отделните групи. Съществена разлика се забелязва между отделните групи. В първата група, където заболяването е започнало преди не повече от 10 г. се наблюдават предимно стойности на СРК над нормата, като средните стойности за групата са четирикратно завишени над нормата. При пациентите с прогресия на заболяването между 11 и 20 г. се забелязва почти двойно намаление на средните стойности на СРК, като все пак стойностите на ензима остават над нормалните, като завишаването е лекостепенно – едно- или двукратно. В третата и четвъртата група се срещат стойности предимно в границите на нормата, като средните стойности на серумното ниво на СРК също остават в границите на нормата. При всички пациенти от тези две групи обаче се установява напреднала инвалидизация и напреднали хипотрофични промени в дисталните мускулни групи на ръцете и краката. Това показва, че нормализирането на стойностите на ензима не е свързано с подобряване на състоянието, а с изчерпването на мускулната тъкан, която е източник на СРК.

Проведен е тест на Kruskal-Wallis за търсене на статистически значима разлика в серумното ниво на СРК1 между четирите групи пациенти. От анализа са изключени две реално отдалечаващи се стойности („outliers”) от първата група със серумни нива на СРК1 над 2 000. При визуална инспекция на графичното разпределение на СРК в групите се установява, че стойностите не са сходно разпределени. Тестът доказва наличието на статистически значима разлика за СРК1 между четирите групи ($p=0.014$, $N=10.674$)



Фигура 56.
Графика,
представяща
разпределението
на СРК в
четирите групи

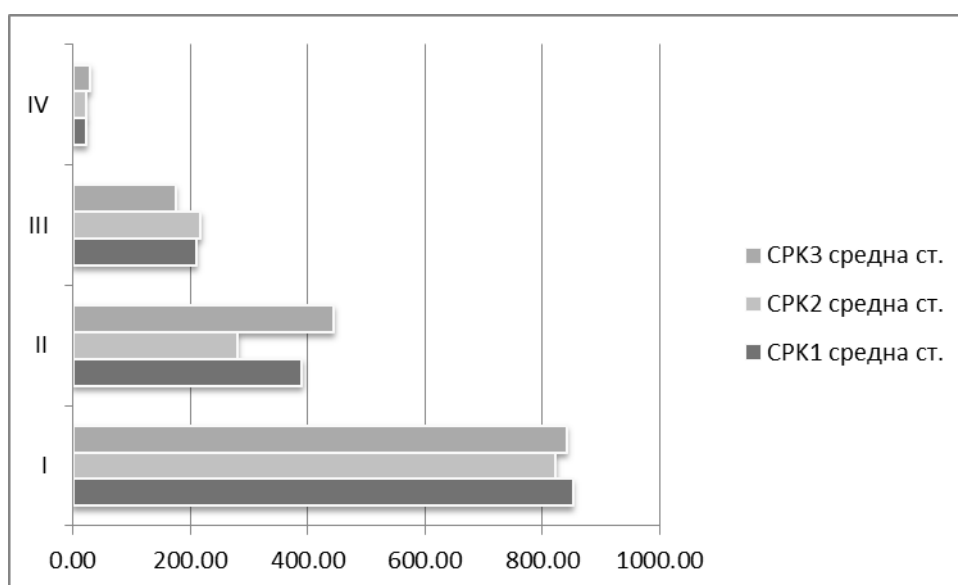
Таблица 50. Резултати от непараметричния тест на Kruskal-Wallis за СРК1 между четирите групи

	СРК1
Хи-квадрат	10.674
Df	3
p-стойност.	.014

- а. Kruskal Wallis тест
 б. групиране на променливи

Ranks

	групи	брой	Средена стойност
СРК1	I група	10	27.50
	II група	15	21.30
	III група	10	15.40
	IV група	4	7.88
	общо	39	



Фигура 57. Разпределение на средните стойности на СРК през трите периода на проследяване в отделните групи пациенти

One-way-ANOVA тест е проведен за търсене на статистически значима разлика между серумните нива на СРК за трите периода на проследяване – при регистриране, след 6 м. и след 12 м., представени респективно като СРК1, СРК2, СРК3 при пациентите от първа група. Три реално отдалечаващи се стойности (“outliers”) са изключени от анализа. Не се установи статистически значима разлика между СРК1, СРК2 и СРК3 в първата група пациенти ($p=0.258$).

Таблица 51. Статистически анализ One-way-ANOVA за търсене на разлика между СРК1, СРК2 и СРК3 при пациентите от I група

ANOVA
Група 1

	Sum of Squares (сума от квадратите)	df	Mean Square (средна стойност от квадратите)	F	р-стойност.
Между групите	408679.200	2	204339.600	1.420	.258
В групите	4174208.800	29	143938.234		
Общо	4582888.000	31			

Във втората група пациенти е проведен тест на Kruskal-Wallis за търсене на статистически значима разлика между серумните нива на СРК за трите периода на проследяване, тъй като тестът на Shapiro Wilk за нормалност на променливите не е удовлетворен. Три реално отдалечаващи се стойности ("outliers") са изключени от анализа. Не се установява статистически значима разлика между СРК1, СРК2 и СРК3 във втората група пациенти ($p=0.292$).

Таблица 52. Статистически анализ на Kruskal-Wallis за търсене на разлика между СРК1, СРК2 и СРК3 при пациентите от II група

	Група 2
Chi-square	2.461
df	2
P-value	.292

a. Kruskal Wallis тест

b. групиране на променлива: СРК

	СРК	брой	Средна стойност
Група 2	СРК1	15	22.33
	СРК2	13	17.23
	СРК3	9	16.00
	общо	37	

В третата група пациенти е проведен тест на Kruskal-Wallis за търсене на статистически значима разлика между серумните нива на СРК за трите периода на проследяване, тъй като тестът на Shapiro Wilk за нормалност на променливите не е удовлетворен ($p_1=0.08, p_2=0.019, p_3=0.05$). Не се установява статистически значима разлика между СРК1, СРК2 и СРК3 в третата група пациенти ($p=0.923$).

Таблица 53. Статистически анализ на Kruskal-Wallis за търсене на разлика между СРК1, СРК2 и СРК3 при пациентите от III група

b

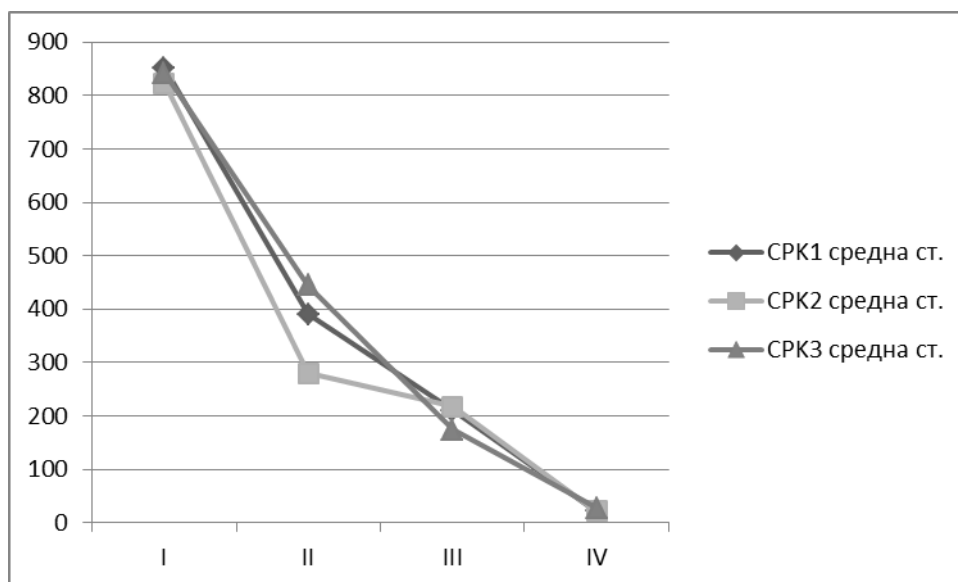
Група 3	
Хи-квадрат	.161
df	2
P-стойност.	.923

a. Kruskal Wallis тест

b. групиране на променлива: СРК

	СРК	Брой	Средна стойност
Група 3	СРК1	10	15.40
	СРК2	10	15.45
	СРК3	9	14.06
	Total	29	

Статистически значима разлика между серумните нива на СРК при пациентите от четвъртата група не е проведен поради малкия брой индивиди. Въпреки това от фиг.57 и фиг.58 е видно, че няма особена динамика в стойностите на СРК в тази група при проследяване.



Фигура 58. Разпределение на СРК в групите. По ординатната ос са разположени стойностите за серумните нива СРК

12. Обсъждане

Създаден е български пациентски регистър за дистална миопатия тип Нонака или още известна като GNE миопатия. Това е втори анализ на данните от пациентски регистър за GNE миопатия в световен мащаб, като от литературната справка е намерен публикуван анализ единствено на японския национален регистър – Remudy. Смятаме, че нашият регистър и данните от него ще допринесат за оценяване естествения ход на заболяването, както и улесняване намирането и включването на пациенти в клинични изпитания.

До месец 01.2017 г. в регистъра са включени 44 пациенти с генетично верифицирана диагноза, като при 95.5% се открива хомозиготна мутация Ile587Thr/Ile587Thr в GNE гена, а при двама пациенти е установена мутация е в хетерозиготно състояние - I587T/R246W при единия, и I587T/M60V при втория. Хомозиготна мутация Ile587Thr/Ile587Thr е открита в семейства от Италия, САЩ и Индия. [Eisenberg и съавт. 2003, Grandis и съавт. 2010, Khadilkar и съавт. 2015]. Заболяването се среща с най-голяма честота сред ирански евреи [Argov и съавт. 2003] и японци, при които са описани мутации с ефект на прародителя, съответно p.Met712Thr в хомозиготно състояние и p.Val572Leu в хомозиготно състояние [Huizing и съавт. 2009], но най-често срещаната мутация сред ромските българи Ile587Thr/Ile587Thr, също е с ефект на прародителя. Средната възраст на начало на заболяването при нашите пациенти е 23.7 г. ± 6 г., което не се различава от данните в литературата за начало на заболяването предимно в ранна зряла възраст, като не се изключва и начало в късно юношество [Nishino и съавт. 2015, Eisenberg и съавт. 2003, Nonaka и съавт. 1998, Sim и съавт. 2013]. Средната възраст на начало при 121 пациенти от японския национален регистър е 27.7г ± 9.6г., като най-често срещаните мутации са p. V572L, p. C13S, и p. M712T [Mori-Yoshimura и съавт. 2014]. От публикуваните до момента данни за пациенти извън България най-ранната възраст на начало е 12 г. [Nishino и съавт. 2015, Eisenberg и съавт. 2003, Nonaka и съавт. 1998] за разлика от това най-младият пациент в нашия регистър е на 10 г. при поява на първите симптоми. Двойните хетерозиготи в българския регистър са с възраст на начало на 14 г. и на 17 г., което се различава от данните в литературата за японската популация, където болните, носещи хомозиготна мутация имат по-ранно начало за разлика от двойните хетерозиготи [Mori-Yoshimura и съавт. 2012], като до момента тези данни не са потвърдени сред други популации. Поради малкия брой пациенти в регистъра, носещи две различни мутации, на този етап не бихме могли да търсим статистически значима разлика по отношение на възрастта на изява на болестта.

Заболяването има автозомно рецесивен ход на унаследяване, като при нашите пациенти фамилност се описва при 73%, което значително се

различава от регистрираната фамилност в японския регистър, където тя е 32% [Mori-Yoshimura и съавт. 2014]. Тази разлика, както и наблюдаваното от нас псевдо-доминантното унаследяване при тези пациенти, свързваме с вероятно високо носителство на генетичния дефект в групата и ендогамия в същата.

Мускулното засягане при нашите пациенти не се различава от описаните до момента в литературата данни за хода на заболяването [Mori-Yoshimura и съавт. 2014, Argov и съавт. 2003, Nonaka и съавт. 1985], като най-рано и тежко се въвлеча предния тибиален мускул, а квадрицепсите са съхранени. Като известно ограничение в нашето изследване отчитаме факта, че за засягането на съответните мускули съдим по възможността за извършване на съответстващото му движение, оценка на мускулната сила чрез мануално мускулно тестване, както и визуална инспекция на мускула. По точна представа за въвлечането на различни мускули би могла да се получи чрез магнитно-резонансна томография.

Най-разпространеният първи симптом – слабост (увисване) на ходилото, според Nishino и съавт., се среща при 68.2% (30/44) от пациентите в българския регистър, за разлика от японската популация, където най-често срещаната първоначална изява е трудност при ходене, описана при 54%, докато увисването на ходилото се регистрира като начална изява при 23% [Mori-Yoshimura и съавт. 2014]. Трудности при ходене като дебютен симптом се установява при 9.1% от българските пациенти. Втори по честота на срещане симптом в японския регистър е тремор, какъвто не се описва сред нашите пациенти. Засягането на горни крайници като първи симптом се среща рядко и в двете популации – при 7% от българите и при 4% от японците. Други атипични първоначални белези на заболяването, като лицева слабост, мускулно засягане тип пояс-крайник или липса на въвлечане на дисталните мускулни групи на долни крайници [Mitrani-Rosenbaum и съавт. 1996, Park и съавт. 2012], не се откриват сред включените в регистъра български роми до този момент.

Прогресивният ход на заболяването води до загуба на самостоятелна походка и необходимост от използване на инвалиден стол за придвижване. Продължителността на заболяването от първоначалните симптоми до използването на инвалидна количка е между 3 г. и 19 г., средната продължителност е 12 г. \pm 5.2 г. и медиана 12 г. за пациентите в българския регистър, за разлика от японската популация, където тази средна продължителност е 15.2 г. [Mori-Yoshimura и съавт. 2014]. По данни на Argov и съавт. при много пациенти и по-специално при такива от еврейски произход ходенето е възможно (поне на равен терен) за период от 15-20 г. от началната изява [Argov и съавт. 2003]. Поради големите различия в продължителността на запазената самостоятелна походка, както за нашите пациенти (между 3 г. и 19 г.), така и от публикуваните данни в световен

машаб, смятаме, че не би могло да се отрече наличието на гени модификатори или фактори на околната среда, които влияят върху хода на заболяването, като тази теория се споделя и от други автори - Nishino и съавт. 2015, Chamova и съавт. 2015.

Респираторните функции при пациентите са относително съхранени, дори и при пациенти в напреднал стадий на заболяването и ранно начало. Това е в противоречие с проучване на Mori-Yoshimura и съавт. от 2013 г., доказващо повишен риск от респираторна дисфункция при пациенти с хомозиготна мутация, ранно начало и ниски стойности на креатинкиназа в по-късните стадии. Най-вероятното обяснение за тази разлика в респираторните функции е свързано с различия във фенотипа при различните мутации - Ile587Thr/Ile587Thr при българските роми и Met712Thr в хомозиготно състояние и Val572Leu в хомозиготно състояние сред японците [Huizing и съавт. 2009].

В предишни проучвания не се доказва наличие на сърдечно увреждане при GNE миопатия [Nishino и съавт. 2015, Mori-Yoshimura и съавт. 2014, Morag и съавт. 2004], въпреки че има единични патохистологични и електрофизиологични данни за сърдечно засягане [Chai и съавт. 2011]. Нашето проучване показва структурни и функционални промени при половината от изследваните пациенти (11/22. Тези резултати не могат задължително да се свържат с основното заболяване, тъй като промените при различните индивиди са доста хетерогенни и не при всички водят до клинична изява, както и не са взети предвид основните рискови фактори, водещи до сърдечносъдови заболявания като артериална хипертония, тютюнопушене, наднормено тегло и др. при част от нашите пациенти.

Нашият анализ доказва статистически значима разлика в серумните нива на СРК между индивидите в зависимост от продължителността на заболяването ($p=0.014$), но такава разлика не се установява в по-кратки срокове на проследяване (между 6 и 12 месеца), което показва, че увреждането на мускулите, респ. прогресията на заболяването е бавна и в рамките на 6 м. до 1 г. не настъпва значима динамика в загубата на мускулна маса. Този резултат би могъл да служи като биохимично доказателство за бавната прогресия на болестта. Серумните нива на СРК са сходни с тези, пубилкувани от други автори [Mori-Yoshimura и съавт. 2014, Argov и съавт. 2003, Huizing и съавт. 2009]. Не се регистрираха значими разлика в стойностите на СРК при проследяването на пациентите с дългогодишна прогресия на заболяването, което свързваме с напредналия стадий на болестта и изразените атрофични и хипотрофични промени в мускулите. В подкрепа на бавната прогресия са и резултатите от проведените физикални тестове, които показват голяма разлика в успеваемостта при изпълнението на задачите по посочената точкова система (от 0т. до 4т.) между отделните групи пациенти, респективно

продължителността на заболяването, и минимални разлики в резултатите при проследяване след 6 м. и 12 м.

В заключение можем да кажем, че пациентският регистър за GNE миопатия в България служи за разширяване познанията ни за болестта, по-доброто проследяване и контрол на болестта и не на последно място улеснява намирането на подходящи пациенти за провеждане на клинични проучвания. Последните от своя страна стават все по-атрактивни, имайки предвид, че това и е една от първите наследствени миопатии, за които се разработват метаболитна и генна терапии [Nishino и съавт. 2015]. Българският GNE регистър е включен в международна програма за мониторинг на болестта по инициатива на TREAT-NMD и Ultragenyx Pharmaceutical Inc [<http://www.treat-nmd.eu/gne/patient-registries/international-registry/>].

IV. 6. НАСЛЕДСТВЕНИ ПЕРИФЕРНИ НЕВРОПАТИИ: ЕТНИЧЕСКО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ И ГЕНЕТИЧЕН СПЕКТЪР

Населението на България се състои от три основни етнически групи – българи, турци и роми, характеризиращи се с различен произход и културни особености. Това разнообразие от етноси допринася за многообразието от форми на наследствени периферни невропатии (НПН) в страната. Изследването включва всички пациенти с диагноза НПН от Експертния център по генетични неврологични и метаболитни заболявания към Клиниката по нервни болести при УМБАЛ „Александровска“, който е референтен център за НПН в страната. Пациентите са диагностицирани в периода между 1996 г. и 2016 г. Общо 835 засегнати са генетично верифицирани и включени в проучването, докато при други 383 пациенти от Центъра, до момента не е установена мутация в известните гени. Разпределението на пациентите с генетично потвърдена диагноза от различните етноси е следното: 542 българи, 262 роми и 31 турци.

1. Генетичен спектър на установените НПН в Експертния център

Диагностицирахме пациенти с 16 различни форми на НПН:

1) АД демиелинизираци НПН, причинени от мутации в гените:

- *PMP22* (peripheral myelin protein 22) – водят до СМТ1А/НСМН1А и наследствена невропатия с парализа при притискане (ННПП);
- *MPZ* (myelin protein zero) – водят до СМТ1В/НСМН1В;

2) АР демиелинизираци невропатии, дължащи се на мутации в гените:

- *NDRG1*(N-Myc Downstream Regulated 1) - водят до СМТ4D/НСМН4 D/НСМН тип Лом;
- *CTDP1* (carboxy-terminal domain phosphatase 1) - водят до синдром на конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм и невропатия (ККЛДН/ССFDN);
- *HK1* (Hexokinase-1) водят до СМТ4G/НСМН4G/НСМН тип Русе;
- *SH3TC2* (N-terminal Src homology 3 (SH3) domains and 10 tetratricopeptide repeat) водят до СМТ4С/НСМН4С,

- *GDAP1* (Ganglioside Induced Differentiation Associated Protein 1) водят до СМТ4А/НСМН4А;
- 3) АД аксонални полиневропатии, свързани с мутации в:
- *MFN2* (mitofusin 2) гена водят до СМТ2А/НСМН2А;
- 4) AP аксонални полиневропатии с невромиотония при дефект в *HINT1* (Histidine Triad Nucleotide Binding Protein 1) гена;
- 5) X-свързана полиневропатия (СМТХ1/НСМНХ1), възникваща при мутация в *GJB1* (Gap Junction Protein Beta 1);
- 6) Доминантна интермедиерна форма на Шарко-Мари-Тут (DI-СМТС/ДИ-НСМНС), дължаща се на мутации в *YARS* (Tyrosyl-tRNA) гена;
- 7) Наследствени моторни невропатии, свързани с мутации в:
- *GARS* (glycyl-tRNA) водят до СМТ2D/dHМN V/dHМN V;
 - *HSP22* (heat shock protein 22) водят до СМТ2L/НСМН2L;
 - *BSCL2* (Seipin Lipid Droplet Biogenesis Associated) водят до СМТ5/dHМN V/dHМN5;
 - *IGHMBP2* (Immunoglobulin Mu Binding Protein 2) водят до СМТ2S/НСМН2S или dHМN VI/dHМN VI).

2. Разпределение на НПН сред основните етноси

2.1. Българи

При българите са установени 13 различни типа НПН - СМТ1А, ННПП, СМТ1В, СМТ4D, СМТ4С, СМТ4А, СМТ2А, AP невропатия в невромиотония, СМТХ1, DI-СМТС, СМТ2L, СМТ2D, СМТ2S и dHМN V (dHМN V).

Най-често срещаната мутация, водеща до НПН при българите, засяга *PMP22* гена. Открихме 283 пациенти (52.2% от българските пациенти с НПН) от 25 области на страната. СМТ1А се доказва при 84% (n=228) от пациентите с дупликация в *PMP22* гена. При останалите 55 пациенти заболяването се дължи на делеции (n=44) или точкови мутации (n=11) в същия ген. Следващата по разпространеност форма сред българите е доминантна интермедиерна СМТ тип С, която е диагностицирана при 64 болни от 9 фамилии, представляващи 11.8% от НПН при българите. След DI-СМТС по брой се нарежда НПН, причинена от мутации в *MPZ* гена (СМТ1В), която носят 10.1% (n=55) от засегнатите българи от общо 9 области на страната. X-доминантна демиелинизираща невропатия (СМТХ1)

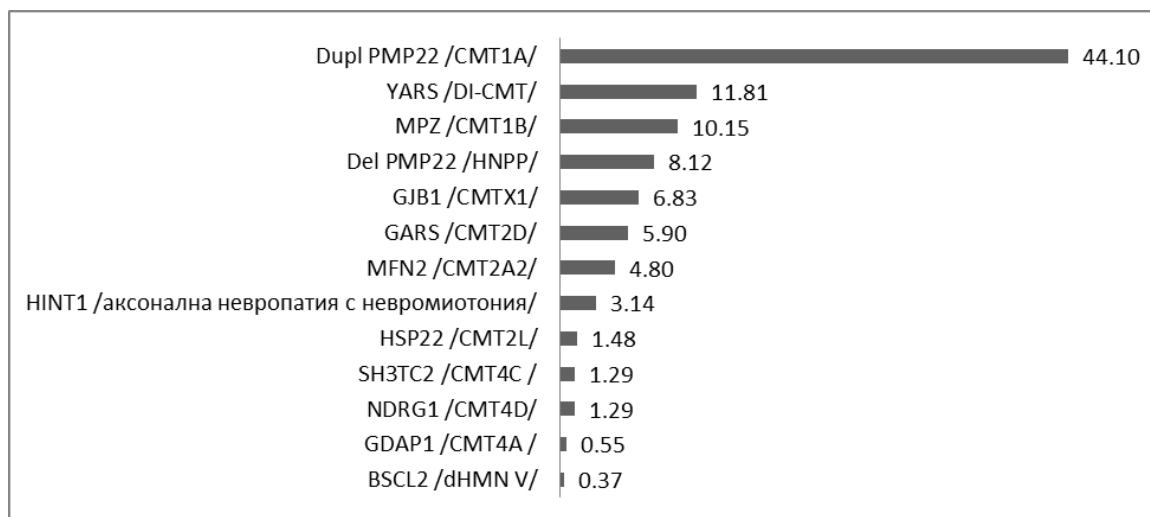
се установява при 6.8% (n=37) от българите в нашата група, които населяват 9 области.

Сред наследствените невропатии с аксонална увреда CMT2A и AP аксонална невропатия с невромиотония са сред най-често срещаните в нашата група пациенти, съответно 4.8% (n=26) и 3.1% (n=17). Тридесет и двама засегнати от единствено семейство са диагностицирани с GARS-асоциирана аксонална невропатия (CMT2D), представляващи 6% от генетично потвърдените пациенти от български етнос.

Описани са шест редки форми на НПН сред българи – CMT4D (n=7), CMT2L (n=8), CMT4C (n=7), CMT2S (n=1), CMT4A (n=3) и dHMN V (n=2), като общо те представляват 5.2% от НПН в тази етническа група. Пациентите със CMT2L произхождат от едно семейство. CMT4D е открита при 7 българомохамедани от 3 несвързани семейства.

Таблица 54. Генетични форми на НПН при българската етническа група, посочени са брой засегнати и процентно разпределение в групата

Ген /форма на невропатия/	%	брой
BSCL2 /dHMN V/	0.37	2
GDAP1 /CMT4A /	0.55	3
NDRG1 /CMT4D/	1.29	7
SH3TC2 /CMT4C /	1.29	7
HSP22 /CMT2L/	1.48	8
HINT1 / аксонална невропатия с невромиотония /	3.14	17
MFN2 /CMT2A/	4.80	26
GARS /CMT2D/	5.90	32
GJB1 /CMTX1/	6.83	37
Del PMP22 /ННПП/	8.12	44
MPZ /CMT1B/	10.15	55
YARS /DI-CMTC/	11.81	64
Dupl/point mutation in PMP22 /CMT1A/	44.10	239
общо	100.00	542



Фигура 59. Процентно разпределение на различните генетични форми на НПН в българската етническа група

Пациентите от български етнос са от общо 25 области на страната, като най-голям е броят на пациентите от София (град). Имайки предвид разпределението на населението в България, а именно, че София е най-населеният град, не е изненадващо, че най-много пациенти с НПН ($n=80$) са от София. Впечатление прави обаче големият брой пациенти от Монтанска област ($n=77$), Врачанска област ($n=45$) и Благоевградска област ($n=50$) при много по-малко население в сравнение със столицата (таблица 55).

Таблица 55. Население на България и областите Монтана, Враца, Благоевград, Бургас и София (град) през 1992 г., 2001 г., 2011 г., 2015 г. и 2016 г. Данни на Национален Статистически Институт

	България	София	Монтана	Враца	Благоевград	Бургас
година	брой	брой	брой	брой	брой	брой
1992	8 487 317	1 114 900	*	*	*	*
2001	7 932 984	1 091 772	176 963	219 830	336 988	421 049
2011	7 364 570	1 202 761	145 984	184 662	322 025	414 947
2015	7 153 784	1 286 383	137 188	172 007	312 831	413 884
2016	7 101 859	1 307 376	134 669	168727	310 321	412 684

*не са намерени данни

Таблица 56. Процентно разпределение и брой на пациентите от български произход по области

област	брой	%	област	брой	%	област	брой	%
Разград	1	0.18	Сливен	8	1.48	Перник	24	4.43
Пазарджик	2	0.37	Велико Търново	8	1.48	Плевен	29	5.35
Смолян	2	0.37	Добрич	8	1.48	Пловдив	33	6.09
Кюстендил	4	0.74	Ловеч	9	1.66	Враца	45	8.3
Габрово	5	0.92	Шумен	15	2.77	Бургас	49	9.04
Видин	5	0.92	Хасково	15	2.77	Благоевград	50	9.23
Русе	7	1.29	София- област	18	3.32	Монтана	77	14.21
Стара Загора	8	1.48	Варна	20	3.69	София	80	14.76
			Силистра	20	3.69	Общо	542	100

Най-често срещаната форма на НПН в София е СМТ1А (n=42), следвана от СМТ1В, която е установена при около три пъти по-малко (n=13) на брой пациенти в населеното място. Впечатление правят данните за брой пациенти с НПН от областите Монтана (n=42) и Враца (n=15), където най-разпространената форма е доминантната интермедиерна наследствена сетивна и моторна невропатия, дължаща се на мутация в *YARS* гена. Семейство от Бургас допринася за големия брой пациенти от тази област, като формата, която се среща с най-голяма честота е СМТ2D при мутация в *GARS* гена.

Таблица 57. Разпределение на формите на НПН при българската етническа група в областите с най-голям брой засегнати

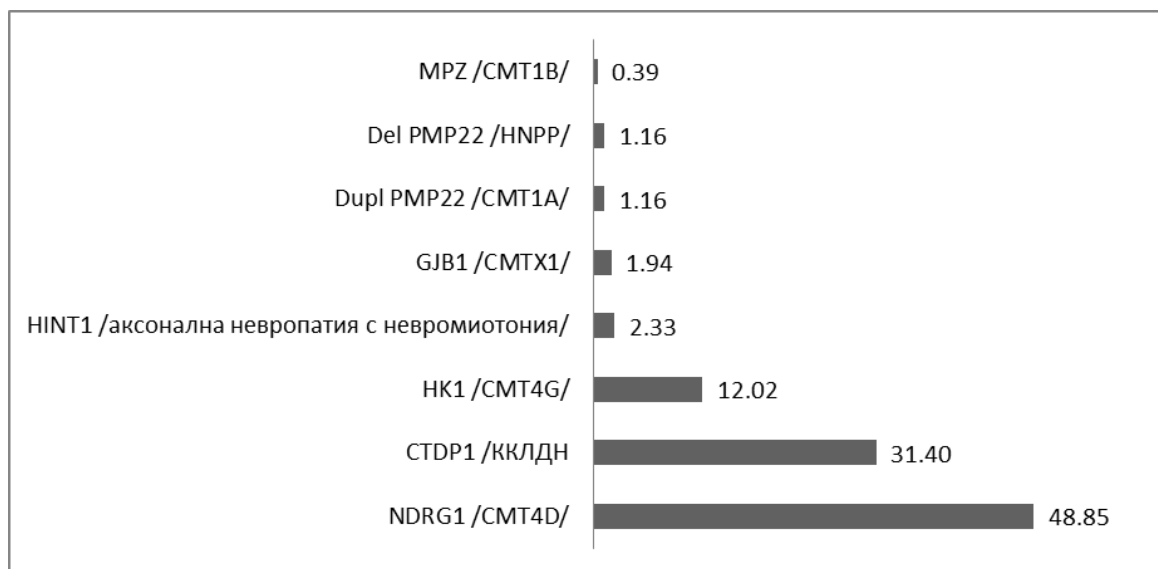
ген/форма на НПН/	Благоевград	Бургас	Монтана	София	Враца
Dupl PMP22 /CMT1A/	<u>34</u>	14	12	<u>42</u>	12
MFN2 /CMT2A2/	5			3	3
NDRG1 /CMT4D/	5				
Del PMP22 /ННПП/	1			9	
HSP22 /CMT2L/	3		5		
GJB1 /CMTX1/	1			2	9
HINT1 /аксонална невропатия с невромиотония/	1		3	5	3
SH3TC2 /CMT4C /				1	
MPZ /CMT1B/		5	15	13	3
GARS /CMT2D/		<u>30</u>			
YARS /DI-CMT/			<u>42</u>	5	<u>15</u>

2.2. Ромска етническа общност

Осем форми на НПН са установени в 22 области сред ромската група, представена в Експертния център - CMT1A, CMT1B, ННПП, CMT4D (НСМН тип Лом); Синдром на вродена катаракта лицев дизморфизъм и невропатия (ККЛДН), CMT4G (НСМН тип Русе), CMTX1, AP аксонална невропатия с невромиотония. AP невропатии са най-честите сред тази етническа група и представляват 95.4% от случаите с НПН сред ромите, обхванати от проучването. Почти половината от засегнатите в групата – 49.6% (n=128) носят мутация в *NDRG1* гена, следвани от 85 пациенти (31.4%) с НПН, причинена от мутация в *CTDP1* гена. Друга относително честа мутация сред ромите е доказана при 31 пациенти (12%) и засяга *HK1* гена. Мутации в гените *PMP22* (2.4%), *HINT1* (2.3%), *GJB1* (2%) и *MPZ* (0.4%) също са доказани сред ромската популация в Експертния център.

Таблица 58. Генетични форми на НПН при ромската етническа група, посочени са брой засегнати и процентно разпределение в групата

Ген /форма на невропатия/	%	брой
NDRG1 /CMT4D/	48.85	128.00
CTDP1 /ККЛДН/	31.40	85.00
HK1 /CMT4G/	12.02	31.00
HINT1 /axonal neuropathy with neuromyotony/	2.33	6.00
GJB1 /CMTX1/	1.94	5.00
Dupl PMP22 /CMT1A/	1.16	3.00
Del PMP22 /HNPP/	1.16	3.00
MPZ /CMT1B/	0.39	1.00
общо	100.00	262.00



Фигура 60. Процентно разпределение на различните генетични форми на НПН в ромската етническа общност

Таблица 59. Процентно разпределение и брой на пациентите от ромски произход по области

област	брой	%	област	брой	%
Кърджали	1	12.21	Добрич	11	4.2
Благоевград	2	0.76	Габрово	12	4.58
Силистра	3	1.15	Пазарджик	12	4.58
Ловеч	4	1.53	Враца	14	5.34
Търговище	4	0.38	Пловдив	15	5.73
Шумен	5	1.91	Велико Търново	15	5.73
Перник	6	2.29	София-област	15	5.73
Варна	9	3.44	Бургас	20	7.63
София	9	3.44	Монтана	20	7.63
Сливен	10	3.82	Плевен	32	12.21
Стара Загора	11	4.2	Русе	32	1.53
			Общо	262	100

Областите с най-голям брой пациенти от ромски произход с устновени НПН са Плевен (n=32), Бургас (n=20), Монтана (n=20) и Русе (n=32), като в Плевенска (n=21) и Монтанска (n=17) области най-разпространената форма е СМТ4D (НСМН тип Лом). Голям брой пациенти (n=32) от ромски етнос населяват област Русе, като най-честите форми на НПН при тях са СМТ4D (n=13) и СМТ4G (n=10). Най-голям брой пациенти (n=15) с ККЛДН са диагностицирани в Бургаска област.

Таблица 60. Разпределение на формите на НПН при ромската етническа група в областите с най-голям брой засегнати

Област	Плевен	Бургас	Монтана	Русе
NDRG1 /CMT4D/	<u>21</u>	5	<u>17</u>	<u>13</u>
HINT1 /аксонална невропатия невромиотония/ с	2			
CTDP1 /CCFDN/	5	<u>15</u>	3	9
HK1 /CMT4G/	4			<u>10</u>
Общо	32	20	20	32

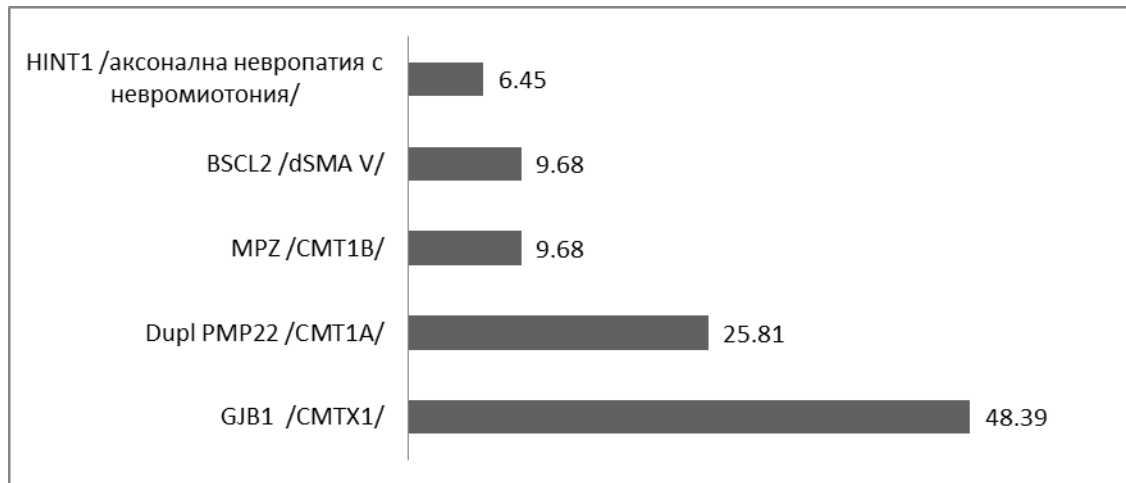
2.3. Турска етническа общност

Тридесет и един пациенти от турски етнос от 7 области на България са генетично верифицирани с НПН. Най-честата форма сред тях е СМТХ1, доказана при 15 пациенти (48.4%), следвана от СМТ1А – 8 (26%).

Установени са ограничен брой пациенти, носещи мутации в *MPZ* (n=3), *BSCL2* (n=3), и *HINT1* (n=2) гени.

Таблица 61. Генетични форми на НПН при турската етническа група, посочени са брой засегнати и процентно разпределение в групата

Ген /форма на невропатия/	%	брой
GJB1 /CMTX1/	48.39	15
Dupl PMP22 /CMT1A/	25.81	8
MPZ /CMT1B/	9.68	3
BSCL2 /dHMN V/	9.68	3
HINT1 /аксонална невропатия невромиотония/	6.45	2
Общо	100.00	31



Фигура 61. Процентно разпределение на различните генетични форми на НПН в турската етническа група

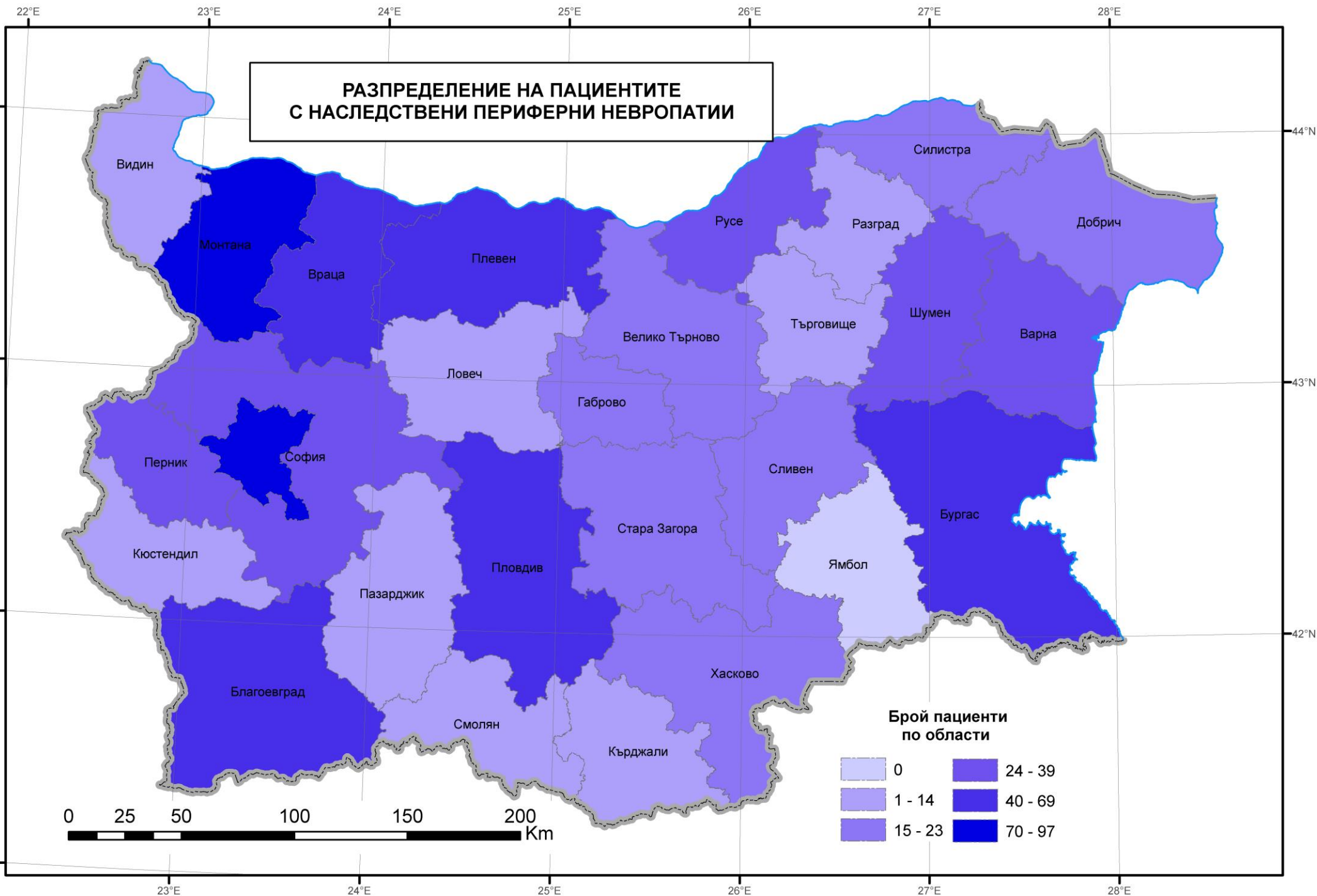
Областите с най-голям брой пациенти са Шумен (n=10) и Разград (n=8), което се дължи на концентране на турското население в няколко области на страната – Шумен, Разград, Търговище, Силистра и Кърджали. Най-често срещаната форма на НПН в област Шумен сред пациентите от турски етнос е CMT1A, докато в област Разград се наблюдава превес на CMTX.

Таблица 62. Процентно разпределение и брой на пациентите от турски произход по области

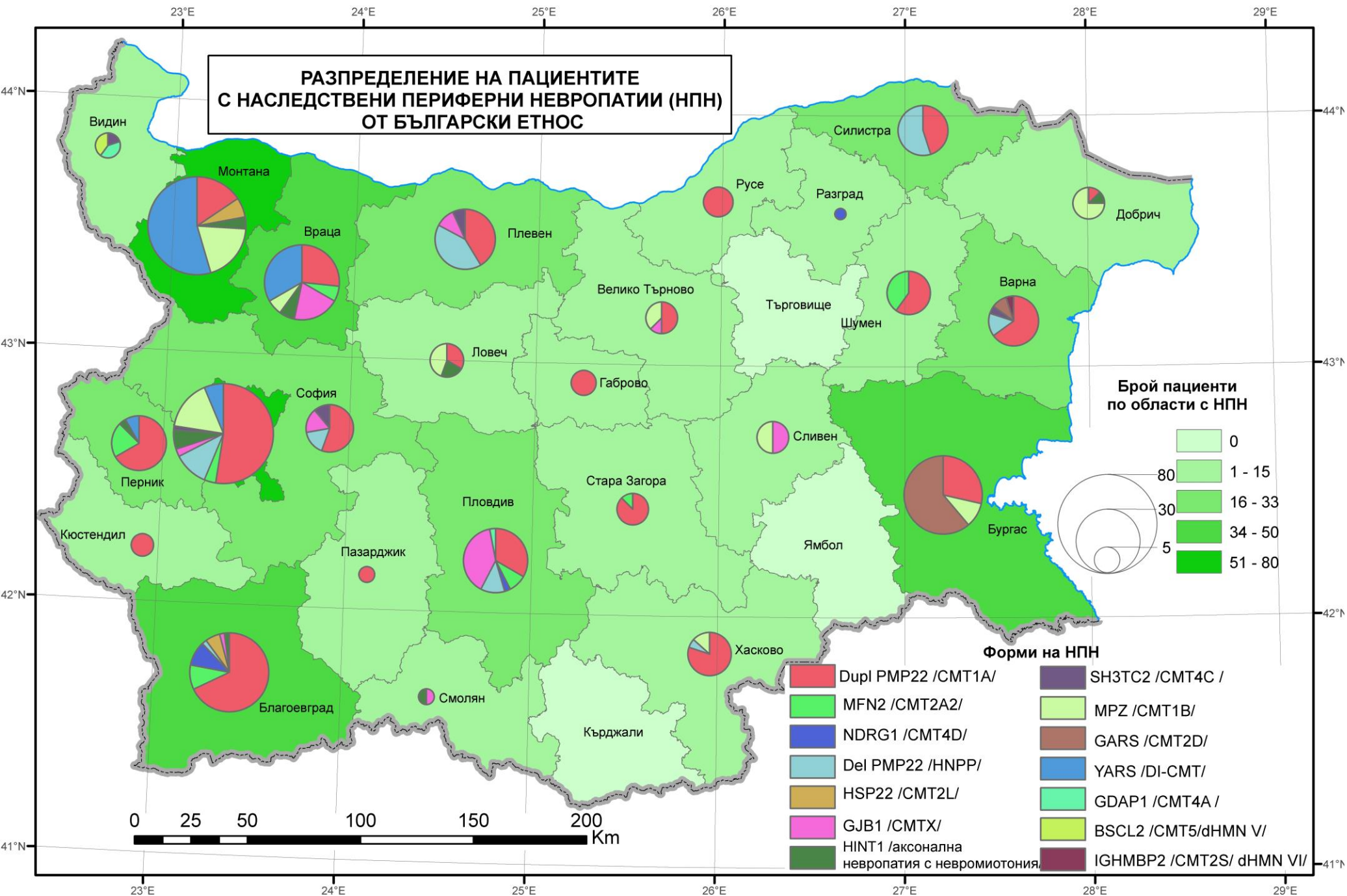
област	брой	%
Габрово	1	3.23
Търговище	2	6.45
Бургас	3	9.68
Кърджали	3	9.68
Хасково	4	12.9
Разград	8	25.81
Шумен	10	32.26
общо	31	100

3. Визуализация на данните чрез медико-географски карти

За по-доброто разбиране на така представените данни са изработени медико-географски карти, показващи разпределението на различните генетични форми на НПН по административни области в България за трите основни етнически общности. На следващите фигури е онгаледено разпределението на НПН сред българи (фиг.63), роми (фиг.64), турци (фиг.65), както и една обща карта, обединяваща резултатите от трите етноса (фиг.62). С помощта на цветово насищане е представен броят на засегнатите в отделните области, а чрез кръгови диаграми е представен броят на отделните генетични форми за всяка област. Големината на кръга на диаграмите също отговаря на броя на засегнатите индивиди в съответната област.

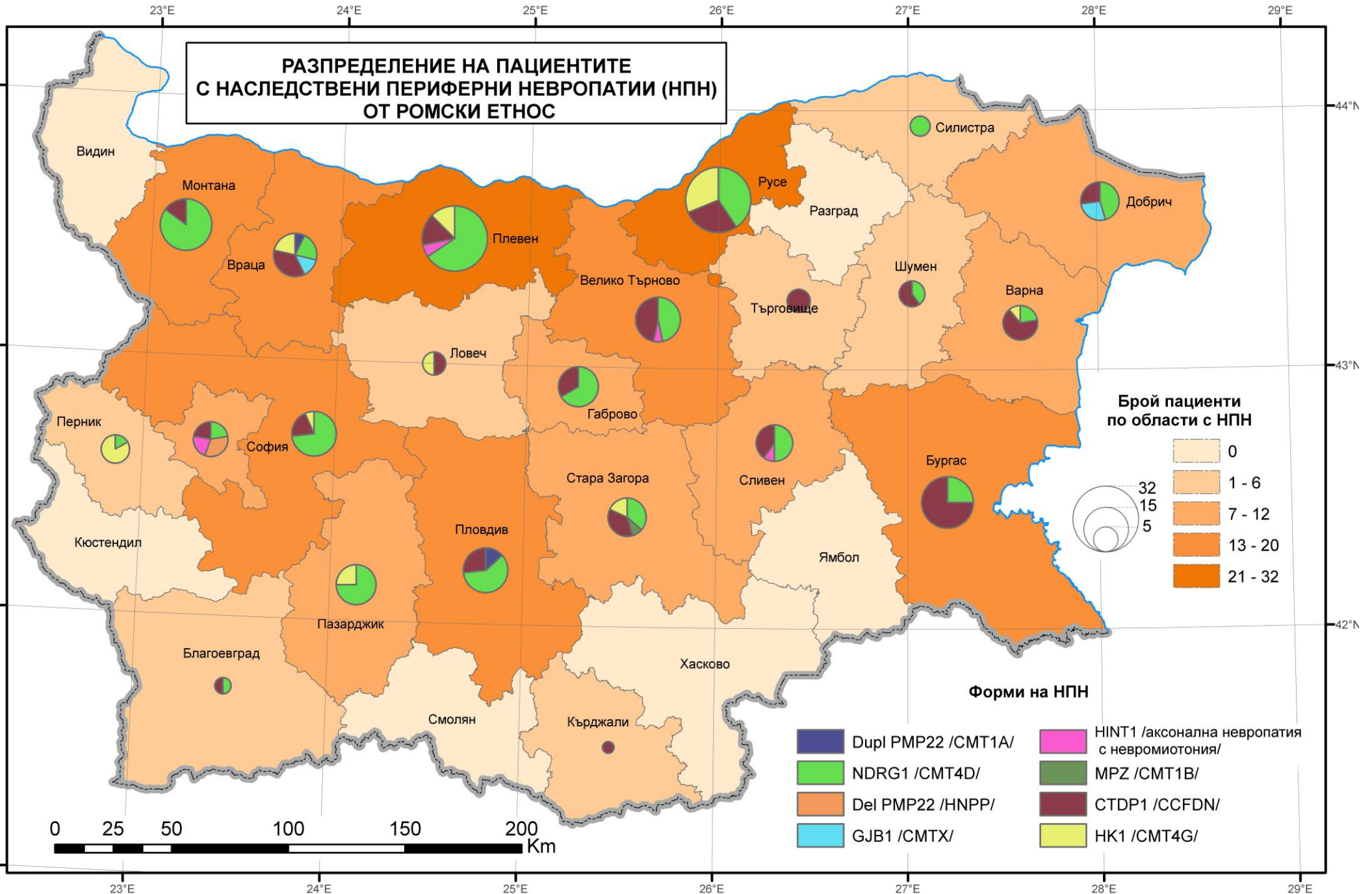


Фигура. 62 Разпределение на генетичните форми на НПН в България (общо за българи, роми и турци)

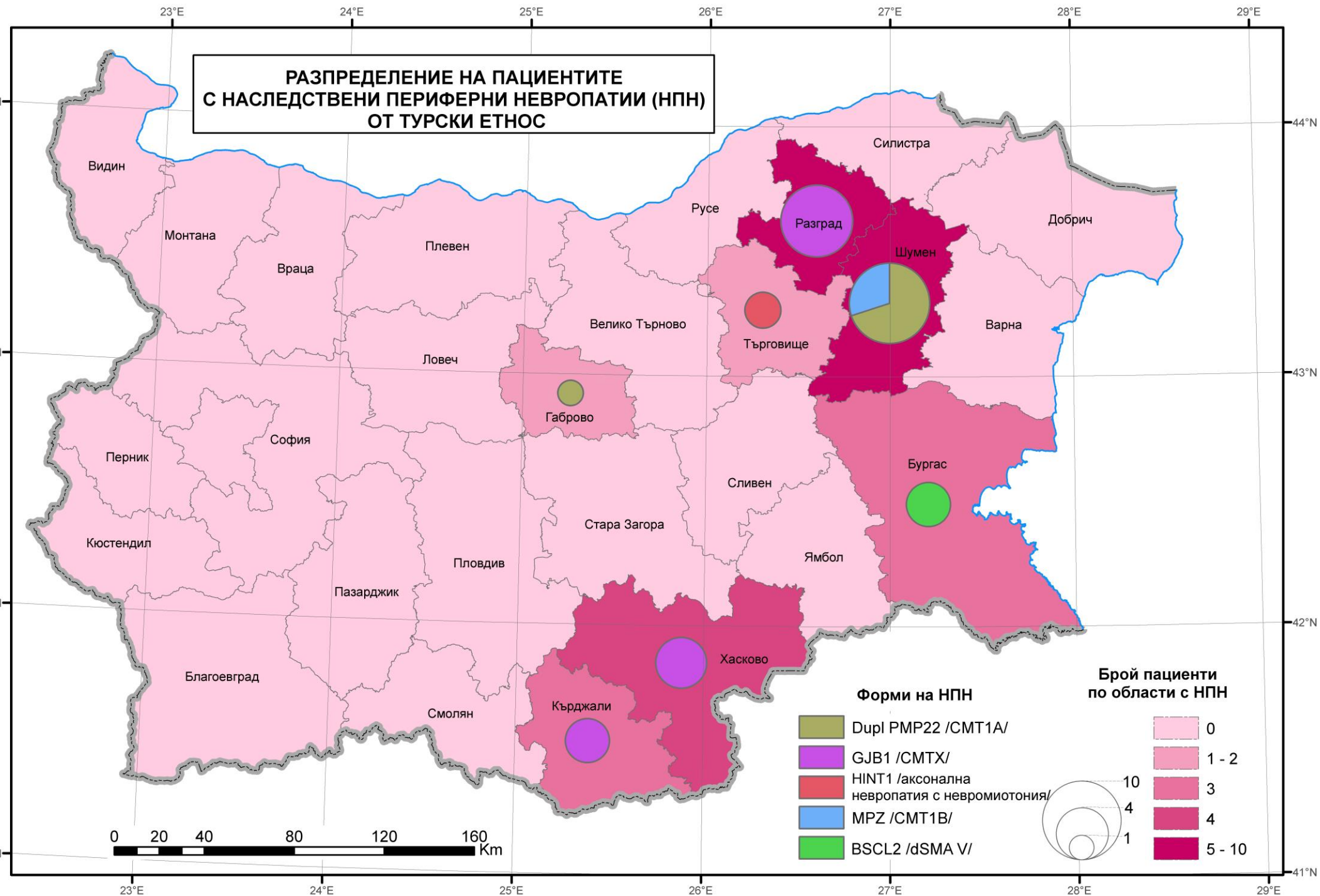


Фигура 63. Разпределение на генетичните форми на НПН в България сред българската етническа общност

**РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ
С НАСЛЕДСТВЕНИ ПЕРИФЕРНИ НЕВРОПАТИИ (НПН)
ОТ РОМСКИ ЕТНОС**



Фигура 64. Разпределение на генетичните форми на НПН в България сред ромската етническа общност



Фигура 65. Разпределение на генетичните форми на НПН в България сред турската етническа общност

4. Обсъждане

Известно е, че броят на засегнатите от НПН варира в широки граници в различните държави, както и в отделни региони на една и съща страна, като е вариабилен и броят на пациентите с различни форми на заболяването [Barreto и съавт. 2016, Mladenovic и съавт. 2011]. В нашата кохорта са установени различни типове на унаследяване на мутантните гени: АД при 55% от всички генетично доказани случаи, АР при 33% и Х-свързано при 6%. При останалите 6% от случаите няма анамнестични данни за фамилност, поради което те бяха приети за спорадични.

Молекулярно-генетична диагноза е постигната при 68.5% от всички 1218 пациенти, които са тествани в Експертния център. Генетичната диагноза остава недоказана при останалите 31.5%, което е сравнимо с докладваните в литературата 20-40% в световен мащаб [England и съавт. 2009, Kochanski и съавт. 2005, Nicolaou и съавт. 2010]. Установена е значителна генетична хетерогенност. Сред 835 пациенти от трите основни етноса в страната са доказани 16 форми на НПН, дължащи се на мутации в следните гени: *PMP22*, *MFN2*, *MPZ*, *HSP22*, *BSCL2*, *HINT1*, *GJB1*, *HK1*, *NDRG1*, *CTDP1*, *SH3TC2*, *YARS*, *GARS*, *IGHMBP2*, *GDAP1*.

Генетично разнообразие на НПН сред различните етноси: След анализиране на данните от нашето проучване установихме, че АР невропатии са редки сред българските пациенти и доста по-често срещани при ромите (95.4%, n=250), докато АД НПН са най-разпространени в българската етническа група (86.3%, n=463).

СМТ1А и DI-СМТС трябва да се имат предвид на първо място при пациенти с български етнос и фамилност, сочеща АД унаследяване. Електроневрографско изследване на следващ етап и фенотипната картина са необходими за различаване на тези форми. Разпространението на АР форми и Х-свързаните форми сред българските пациенти е почти равно: 5.6% (n=37) от генетично доказаните случаи са Х-свързани форми и 5.5% (n=35) са АР НПН. Сред пациентите от български етнос и АР унаследяване на заболяването най-вероятните форми, имайки предвид разпространението сред етносите, са АР аксонална невропатия с невромиотония и СМТ4С, а българомохамеданите трябва да бъдат тествани за мутации в *NDRG1* гена.

Разнообразието от форми на НПН сред ромите също е значимо. Седем форми на СМТ и аксонална невропатия с невромиотония, дължащи се на мутации в 8 различни гена, са установени сред ромската група в нашето изследване. Въпреки, че сред общата популация АР невропатии са редки,

то сред ромите в Испания, Словакия и Чехия са относително чести [Claramunt и съавт. 2007, Kalaydjieva и съавт. 1998, Sevilla и съавт. 2013, Gabrikova и съавт. 2013, Lassuthova и съавт. 2014, Šafka Brožková и съавт. 2016]. СМТ4С се описва като една от най-честите АР НПН в Англия и страни от Северна Африка [Azzedine и съавт. 2006, Houlden и съавт. 2009, Carmen и съавт. 2012]. Етническата идентичност би могла да бъде един от критериите, когато се определя типа НСМН [Guergueltcheva и съавт. 2005]. Сред ромите, обхванати от нашето проучване, най-разпоространена е НСМН тип 4D (тип Лом). Заболяването е описано за първи път в гр. Лом, където е диагностицирано голямо родословие с много засегнати индивиди [Kalaydjieva и съавт. 1998]. Втората по честота форма на НСМН в тази група е ККЛДН. Синдромът е описан като чест и сред деца от ромски произход в Чехия [Lassuthova и съавт. 2014]. НСМН тип 4G (тип Русе) е третата по честота НПН сред ромите, обхванати в проучването. За разлика от описаното разпределение на НПН сред българските роми, в изследване на чешки учени НСМН тип Русе е два пъти по-честа сред чешките роми отколкото НСМН тип Лом [Šafka Brožková и съавт. 2016].

Х-доминантна невропатия на този етап изглежда най-честата форма (48.4% от случаите) сред турската етническа общност, обхваната в Експертния център. Ако Х-свързано унаследяване не се подозира от проведеното клиничко-генеалогично проучване, то мутация в *PMP22* гена е най-вероятна, като *de novo* мутация или АД унаследяване. Въпреки така представеното заключение, смятаме, че нашето изследване търпи някои ограничения предвид малкия брой пациенти от турски етнос, които са обхванати, и също така липсата на данни в литературата за висока честота на мутациите в *GJB1* гена в Турция. Смятаме, че работата в тази насока трябва да продължи, да се обхване по-голяма група от пациенти с посочената етническа принадлежност, за да се каже с по-голяма сигурност кои са най-често срещаните форми в тази популация. Въпреки това, обща мутация в *GJB1* гена не може да бъде напълно изключена, поради малкия брой на турската общност в страната, която наброява 588 318 (8.8%) души по данни на Националния Статистически Институт от 2011 г. [Electronic database of the National Statistics Institute in Bulgaria, 2011].

Генетичен спектър на формите на НПН: Разпределението на различните форми на СМТ в нашето проучване е следното: СМТ1 – 43% (n=309), СМТ4 – 24% (n=176), СМТ2 – 9% (n=67), DI-СМТ – 9% (n=64), СМТХ – 8% (n=57), ННПП – 6% (n=47) и СМТ5/ dHMN V – 1% (n=5). Съотношението СМТ1/СМТ2 показва различни стойности в различните държави. Най-голям дисбаланс по отношение броя засегнати със СМТ1 и СМТ2 е описан в Исландия, където това съотношение е 5:1, докато в Норвегия разпределението е най-хомогенно и е 1:1 [Braathen и съавт. 2011, Gudmundsson и съавт. 2013, Barreto и съавт. 2016]. Въпреки, че СМТ2 се

унаследява АД, тя засяга два до три пъти по-малко случаи в нашето проучване в сравнение със СМТ4, която се унаследява по АР път. Най-вероятната причина за това според нас е фактът, че в редица балкански страни около 10 % от населението принадлежи към ромската общност, а в България живеят около 800,000 роми [Tournev и съавт. 2016, Marushiakova и съавт. 1997], както и наблюдаваната ендогамия в тази етническа група.

СМТ1А е най-често срещаната НПН в нашата кохорта от пациенти, като допринася за 30.1% от всички случаи на НПН и за 34.5% от случаите на болест на Шарко-Мари-Тут. Тези данни не са изненадващи, имайки предвид, че СМТ1А и СМТ1В са най-честите форми на болестта на Шарко-Мари-Тут [Saporta и съавт., 2011, Mathis и съавт., 2015]. Епидемиологични проучвания в тази област сочат, че между 19.6% и 64.7% от случаите с НСМН се дължат именно на *PMP22* дупликация [Braathen и съавт. 2011, Karadima и съавт. 2011]. Тази мутация е не само най-често срещаната сред нашата клинична популация, но и е доказана при пациенти и от трите етнически общности, заедно с мутации в *MPZ*, *GJB1* и *HINT1* гени.

Неочаквано YARS-невропатия се нарежда сред петте най-разпространени НПН в България, въпреки, че тази форма на НСМН не е описана в литературата като често срещана в световен мащаб. Няколко други редки форми на НСМН също са открити сред нашата кохорта от пациенти. Те се дължат на мутации в *GDAP1* (n=3), *BSCL2* (n=2), *IGHMBP2* (n=1), *NDRG1* (n=7) и *HSP22* (n=8), които са доказани при пациенти от български етнос (мутации в *BSCL2* са установени и при трима пациенти от турски етнос).

Нашето проучване доказва, че съществува значителна генетична хетерогенност по отношение на НПН в България. Липсват достатъчно данни в литературата за разпределението на различните генетични форми на НПН в глобален мащаб [Morocutti и съавт. 2002]. Резултатите от това проучване допринасят за познанията в областта на генетичния спектър на НПН в света. Освен това те послужиха за изработването на епидемиологични карти на НПН в България, които представяват визуализиране на анализирани в проучването данни и биха могли да дадат насока на клиницистите, в зависимост от етническата принадлежност и местоживеенето на пациента, коя е най-вероятната форма на НПН. Медико-географски карти са изработени с помощта на географски информационни системи, което дава възможност да бъдат бързо и лесно актуализирани при промяна на данните. Освен това картите могат да бъдат използвани за извършване на пространствен анализ на информацията. Събирането на данни продължава, както в световен мащаб, така и в Експертния център, с цел обхващане на максимален брой засегнати индивиди от популацията.

V ИЗВОДИ

Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер

1. Делеции в *DMD* гена са най-честата причина за заболяването, по-малко са точковите мутации и най-малък е броят на дупликациите.
2. ДМД протича с начало в ранна детска възраст, инвалидизация до около 10 г. възраст и смърт в третата декада, за разлика от БМД, при която началото е в по-късна детска възраст, с по-лека симптоматика и инвалидизация след трета-четвърта декада. Средната възраст на начало на заболяването е 2 г. и 11 м. за ДМД и 13 г. за БМД. Средната възраст за загуба на самостоятелна походка при пациентите с ДМД е 10 г., а при тези с БМД – 29 г. Средната възраст, на която екзитират пациентите с ДМД е 21 г.
3. Структурни и функционални сърдечни промени, намаление на дихателните капацитети и сколиоза при пациентите с ДМД настъпват след загуба на самостоятелната походка и възраст над 10 г. Респираторните функции при пациенти с БМД са съхранени и на по-късна възраст. КСТ има протективен ефект върху сърдечните и респираторните функции при ходещите и неходещите пациенти. Малкият брой на пациентите, използващи апаратна вентилация или провели оперативна корекция на сколиозата се обяснява с ограничен достъп до апаратура и специалисти.

Спинална мускулна атрофия

1. СМА тип 3 се характеризира с начало на заболяването в различни възрасти, забавено ранно моторно развитие при част от пациентите, широк възрастов диапазон за загуба на самостоятелната походка и липса на влияние върху продължителността на живот.
2. Загубата на самостоятелната походка води до развитие на сколиоза и упадък на респираторните функции. Средният ФВК при неходещите пациенти е по-нисък (и под нормата) от ФВК при ходещи пациенти. Апаратна вентилация и оперативна корекция на сколиозата са проведени при единични случаи, поради ограничен достъп до апаратура и специалисти.

Миотонична дистрофия тип 1 и тип 2

1. Началото на заболяването обхваща широк възрастов диапазон при пациентите с МД1 за разлика от тези с МД2.
2. Потвърдиха се данни от литературата, свързани с фенотипната характеристика на заболяването:
 - засяга в еднаква степен и двата пола
 - съществува умерена негативна корелация между възрастта на начало на заболяването и големината на тринуклеотидната експанзия при МД1 ($p=0.03$)
 - началните симптоми при МД1 обикновено са в дисталните отдели на горни крайници и се изразяват в схващане със/без слабост в тях, като не се установява разлика между мъжете и жените
 - корелация между пола на родителя, предаващ заболяването и големината на експанзията, като последната е по-голяма при унаследяване от майката ($p=0.010$).
3. На този етап не се доказва връзка между големината на експанзията и респираторните функции.

Дистална миопатия тип Нонака (GNE миопатия)

1. Заболяването се среща само при пациенти от ромски етнос в българската популация, като се наблюдава относителна генотипна хомогенност. Унаследяването е АР, като се среща и псевдодоминантно унаследяване, свързано с ендогамия в групата. Възрастта на начало обхваща широк възрастов диапазон.
2. Слабостта на ходилото е най-характерният и постоянен белег на заболяването. Прогресията на мускулната слабост е бавна. Първите 10 г. от началото на заболяването се отличават със задоволителна двигателна активност, като основно са затруднени бягането, скачането и изкачването на стълби. След средно 15 г. от началото на заболяването настъпва необходимост от използване на помощно средство за придвижване.
3. Намалението на дихателните капацитети дори и в по-късните стадии на заболяването не води до рестриктивен тип вентилаторна недостатъчност.

Вродени миастенни синдроми

1. Вродена миастения тип IA се среща само при пациенти от ромски произход в българската популация, като протичането на заболяването е силно вариабилно, въпреки генотипната хомогенност. Определяме три степени на клинична изява на заболяването, а именно: лека, умерена и тежка. Липсва връзка на тази вариабилност с пола или приема на антихолинестеразна терапия. Вероятно различната тежест на клиничната картина зависи от експресията на модифициращи гени.
2. ВМС тип IA не е свързана с тежко нарушение в дихателните функции, налагащо апаратна вентилация.

Наследствени периферни невропатии

1. Наблюдава се генетична хетерогенност по отношение формите на НПН в страната. Съществува разнообразие от типове на унаследяване на НПН сред изследваните пациентите, като се наблюдават АД (55%), АР (33%), Х-свързано (6%), както и *de novo* мутации (6%).
2. Наблюдава се значително различие в типовете на унаследяване на НПН в различните етнически групи. АР невропатии са редки сред българските пациенти и доста по-често срещани при ромите (95.4%), докато АД НПН са най-разпространени в българската етническа група (86.3%). Най-често срещаните невропатии сред българската етническа група са СМТ1А, DI-СМТС и СМТ1В, а сред ромската етническа група са СМТ4D, ККЛДН и СМТ4G. Х-доминантна невропатия на този етап от пручването изглежда най-честата форма сред турската етническа група, обхваната в проучването. Няколко форми (СМТ1А, СМТ1В и аксонална невропатия с невромиотония при мутация в HINT1 гена)се срещат при пациенти и от трите етнически групи.

ВИПРИНОСИ

1. Научно-теоритични

- Обобщен и анализиран е генетичният и фенотипният спектър на пациенти със следните заболявания: прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер, миотонична дистрофия тип 1 и тип 2, GNE миопатия и вродени миастенни синдроми. Описана и анализирана е фенотипната изява при пациенти със спинална мускулна атрофия (с генетично доказана делеция на екзони 7 и 8 в *SMN1* гена). Описан е генетичният спектър на НПН при пациенти от цялата страна. Анализирана е клиничната вариабилност при протичане на ВМС тип IA при наличие на един и същ генетичен дефект.
- Проведено е лонгитудинално проследяване на прогресията на заболяването при пациенти с ДМД/БМД и GNE миопатия. Проведен е сравнителен анализ в прогресията на заболяването между пациенти с ДМД, провеждащи стероидна терапия и пациенти без терапия.
- Проведено е дескриптивно генетично епидемиологично проучване за НПН сред трите основни етнически групи в България. Установени са специфики в разпространението на различните генетични форми на НПН при отделни етнически и религиозни малцинства. За първи път чрез молекулярно-генетичен анализ е установена НСМН тип Лом при седем пациенти от религиозно малцинство – българомохамедани, която до този момент е описана само при пациенти от ромски етнос. Описано и анализирано е разпространението по области в страната на различните генетични форми на НПН при трите етнически групи.

2. Научно-приложни

- За първи път в страната се създадоха електронни пациентски регистри в колаборация с международни мрежи за следните наследствени неврологични заболявания: погресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер, спинална мускулна атрофия, миотонична дистрофия тип 1 и тип 2, GNE миопатия, вродени миастенни синдроми. Регистрите продължават да обновяват данните за стари пациенти и продължават да включват нови пациенти.
- Изготвените регистри станаха основа за започване на клинични изпитания с участието на български пациенти с определени генотипове.
- Разработени са медико-географски карти на НПН в България, представящи разпространението на различните генетични форми на НПН в страната и сред трите основни етноса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Георгиев И, Цветанова Е, Божинова Т, Ванева Д. Откриване на носители на наследствеността при прогресивна мускулна дистрофия. Педиатрия. 1971; 10: 264-269.
2. Гергелчева В, Литвиненко И, Черникова С, Божинова В, Михайлова В, и съавт. Конгенитален миастенен синдром тип Ia (фамилна инфантилна миастения) при българските роми. Българска Неврология. 2007; 7: 242-245.
3. Гергелчева В, Михайлова В, Чамова Т, Търнев И. Новости в диагностиката, лечението и грижите за пациенти с невромускулни заболявания в България. Българска неврологична и психиатрична практика. 2009; 3: 15-16.
4. Гергелчева В, Търнев И, Божинова В, Ишпекова Б, Чакъров В и съавт. Фенотипни прояви при болест на болест на Шарко-Мари-Тут 1А с дупликация на периферен миелин протеин 22 гена. Българска неврология. 2005; 5: 93-97.
5. Гергелчева В, Търнев И, Ишпекова Б, Йорданова А, Иванова Н и съавт. Х-доминантна болест на Шарко-Мари-Тут – конексинопатия при български фамилии. Българска неврология. 2003; 1: 35-38.
6. Гергелчева В, Търнев И. Конгенитални миастенни синдроми. Неврологична и психиатрична практика. 2007; 1: 2-5.
7. Гергелчева В, Чамова Т, Михайлова В, Тодорова А, Бичев С и съавт. Стандарти за грижи при мускулна дистрофия тип Дюшен – опитът ни в България. Българска неврология. 2012; 3: 21-25.
8. Гергелчева В, Черникова С, Шмаров А, Цолова Е, Йорданова А и съавт. Аксонална форма на болестта на Шарко-Мари-Тут с мутации в митофузиновия ген – фенотипни прояви при български пациенти. Българска Неврология. 2007; 4: 190-194.
9. Господинова М, Денчев С, Търнев И. Сърдечно засягане при мускулни дистрофии. Българска кардиология. 2012; 4: 5-13.
10. Господинова М, Иванова Р, Маринов Р, Чамова Т, Гергелчева В и съавт. Сърдечно увреждане при пациенти с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен – оценка на клиничната картина и левокамерната систолна функция. Мединфо. 2013; 1: 36-40.

11. Господинова М, Шопова А, Чамова Т, Иванова Р, Търнев И и съавт. Сърдечно засягане при миотонична дистрофия тип 1. Българска кардиология. 2013; 4: 27-31.
12. Златарева Д, Чамова Т, Гергелчева В, Божинова В, Капрелян А и съавт. Магнитнорезонансни находки при конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия синдром. Рентгенология. Радиология. 2012; 2:101-106.
13. Килимов Н, Гергелчева В, Черникова С, Ан Льофгрен, Де Йонге П и съавт. Asp35Тугмутация в MPZ гена водеща до аксонална форма на болестта на Шарко-Мари-Тут – допълнителни данни върху фенотипната експресия. Българска неврология. 2010; 10: 175-178.
14. Литвиненко И. Миастения в детска възраст. MedInfo. 2011; 8.
15. Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на невро-мускулните заболявания. Българска неврология. 2005; 1:2-34.
16. Тодорова А. Мускулна дистрофия Дюшен/ Бекер в България молекулни характеристики, механизми на мутагенеза и профилактика. Дисертация за присъждане на образователна степен доктор. София, 1999.
17. Търнев И. и съавт. В: Неврология под ред. на Миланов И. Медицина и физкултура. София, 2012: 662.
18. Търнев И, Варон Р, Ангеличева Д, Гергелчева В, Гудинг Р и съавт. Конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм, невропатия /ККЛДН/ синдром при цигани – чист дефект на РНК полимераза II – медирана транскрипция. Българска неврология. 2005; 5: 142-148.
19. Търнев И, Гергелчева В, Божинова В, Белберова К, Ишпекова Б и и съавт. Фенотипни прояви при наследствена невропатия със склонност към парализи при притискане. Двигателни нарушения. 2005; 2: 32-37.
20. Търнев И, Гергелчева В, Литвиненко И, Божинова В, Ишпекова Б и съавт. Конгенитален миастенен синдром тип Ia – клинично фенотипизиране и генетична епидемиология. Педиатрия. 2005; 3: 17-21.
21. Търнев И, Гергелчева В. Наследствени моторно-сетивни невропатии. София, 2005.
22. Търнев И, Ишпекова Б, Кинг Р, Гергелчева В, Петрова Ю и съавт. Клинико-генетично проучване на Хередитарната моторна и сензорна невропатия тип Лом в България. Българска неврология. 2005; 5: 148-151.
23. Търнев И, Роджърс Т, Гергелчева В, Йол Б, Кинг Р и съавт. Хередитарната моторна и сензорна невропатия тип Русе /ХМСНР/ - клинични и генетични аспекти. Българска неврология. 2005; 5: 151-154.
24. Търнев И, Чирак С, Гергелчева В, Херман Р, Гьобел Х и съавт. Автозомно-рецесивна Наследствена миопатия с телца на включвания (Дистална

- миопатия тип Нонака) и сърдечно засягане при българските роми. Българска неврология. 2006.
25. Търнев И. Дескриптивно епидемиологично проучване на наследствените невромускулни заболявания в България. Двигателни нарушения. 2005; 2: 26-31.
 26. Търнев И. Клинико-генетично и епидемиологично проучване на част новооткрити наследствени невро-мускулни заболявания сред ромите в България. Докторска дисертация. София, 2000.
 27. Цанчева М, Балдаранов Д, Тодорова А, Търнев И, Цанков В и съавт. Експресия на мускулна дистрофия тип Дюшен у жена хетерозиготен носител. *Neurologica Balkanica*. 2004; 1-2: 3-13.
 28. Чамова Т, Гергелчева В, Димитрова Т, Бичев С, Генова Ж и съавт. Кортикостероидна терапия при пациенти с ПМД тип Дюшен – проследяване на ефекта за период от една година. *Педиатрия*. 2012; 1: 56-61
 29. Чамова Т, Гергелчева В, Райчева М, Златарева Д, Тодоров Т и съавт. Генотип-фенотипни корелации на когнитивните нарушения и промените на невроизобразяващите изследвания при пациенти с миотонична дистрофия тип 1. Българска неврология. 2012; 3: 25-30.
 30. Чамова Т, Гергелчева В, Райчева М, Тодоров Т, Генова Ж и съавт. Когнитивни нарушения при пациенти с дистрофинопатии. Генотип-фенотип корелации. Българска неврология. 2012; 3: 25-30.
 31. Чамова Т, Господинова М, Гергелчева В, Краузе С, Капрелян А и съавт. Вариабилност в клиничния фенотип на пациентите с GNE миопатия, обусловена от хомозиготна мутация с ефект на родоначалника p.1618T. Българска неврология. 2015; 3: 193-198.
 32. Чамова Т, Златарева Д, Бичев С, Райчева М, Търнев И. Когнитивни нарушения и промени от невроизобразяващите изследвания при пациенти със Синдром на конгенитална катаракта, лицев дизморфизъм и невропатия. *Неврология и психиатрия*. 2015; 5: 24-30.
 33. Чамова Т, Райчева М, Търнев И. Когнитивни нарушения при миотонични дистрофии тип Steinert и PROMM. Генотип-фенотип корелации Българска неврология. 2009; 9: 187-193.
 34. Чамова Т, Райчева М, Търнев И. Дистрофинопатии- генотип-фенотипни корелации, когнитивни нарушения и диагностика при прогресивните мускулна дистрофии тип Дюшен и Бекер. Българска неврология. 2009; 9: 155-161.
 35. Чамова Т, Търнев И. Дистрофинопатии- съвременно лечение при прогресивните мускулна дистрофии тип Дюшен и Бекер. Българска неврология. 2009; 9: 162-166.

36. Чамова Т. Изследване на когнитивните нарушения при пациенти с невромускулни заболявания. Докторска дисертация. София, 2012.
37. Черникова С, Гергелчева В, Литвиненко И, Божинова Б, Иванова И и съавт. Очедвигателни нарушения при болни с конгенитален миастенен синдром тип Ia. Български офталмологичен преглед. 2006; 3: 6-10.
38. Шопова А, Чамова Т, Гергелчева В, Райчева М, Търнев И. Сравнително представяне на два случая с митонична дистрофия тип 1 и тип 2. Българска неврологична и психиатрична практика. 2010; 3-4: 7-11.
39. Шопова А. Генотип-фенотип корелации при миотонични дистрофии тип 1 и тип 2. Докторска дисертация. София, 2014.
40. Aartsma-Rus A, den Dunnen J T, van Ommen G. New insights in gene-derived therapy: the example of Duchenne muscular dystrophy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010;1214:199–212.
41. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJ, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve.* 2006; 34:135-144.
42. Amato A., Russell J. *Neuromuscul Disord.* New York: The McGraw–Hill Companies. 2008; 535.
43. Amouri R, Driss A, Murayama K, Kefi M, Nishino I et al. Allelic heterogeneity of GNE gene mutation in two Tunisian families with autosomal recessive inclusion body myopathy. *Neuromuscul Disord.* 2005; 15:361–363.
44. Angelicheva D, Tournev I, Dye D, Chandler D, Thomas PK et al. Congenital Cataracts Facial Dysmorphism Neuropathy (CCFDN) syndrome: a novel developmental disorder in Gypsies maps to 18qter. *Eur.J.Hum.Genet.* 1999; 7: 560-566.
45. Antonini G, Soscia F, Giubilei F, De Carolis A, Gragnani F et al. Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning. *J Rehabil Med.* 2006; 38:181–185.
46. Argov Z, de Visser M. What we do not know about pregnancy in hereditary neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord.* 2009; 19:675–9.
47. Argov Z, Eisenberg I, Grabov-Nardini G, Sadeh M, Wirguin I et al. Hereditary inclusion body myopathy: The Middle Eastern genetic cluster. *Neurology.* 2003; 60:1519–1523.
48. Auvinen S, Suominen T, Hannonen P, Bachinski LL, Krahe R et al. Myotonic dystrophy type 2 found in two of sixty-three persons diagnosed as having fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:3627–3631.

49. Awater C, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 162:153-159.
50. Aymé S, Schmidtke J. Networking for rare diseases: a necessity for Europe. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2007; 50:1477-1483.
51. Bahse F, Buchthal F, Carlsen F, Knappeis GG. Hereditary neuropathies with liability to pressure palsies. Electrophysiological and histopathological aspects. *Brain.* 1972; 95:777-794.
52. Bassez G, Lazarus A, Desguerre I, Varin J, Laforet P et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology.* 2004; 63:1939–1941.
53. Beeson D, Hantai D, Lochmuller H, Engel AG. 126th International Workshop: congenital myasthenic syndromes, 24-26 September 2004, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2005;15:498–512.
54. Beggs AH, Koenig M, Boyce FM, Kunkel LM: Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. *Hum Genet.* 1990; 86:45–48.
55. Bellini M, Biagi S, Stasi C, Costa F, Mumolo MG et al. Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1821–1828.
56. Bennett R, den Dunnen J, O'Brien K, Darras B, Kunkel L. Detection of mutations in the dystrophin gene via automated DHPLC screening and direct sequencing. *BMC Genet.* 2001; 2:17.
57. Bergoffen J, Scherer S, Wang S, Scott M, Bone L et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science.* 1993; 262: 2039-2042.
58. Betten M, Bilchik R, Smith M. Pigmentary retinopathy of myotonic dystrophy. *Am J Ophthalmol.* 1971; 72: 720-723.
59. Bhakta D, Groh M, Shen C, Pascuzzi M, Groh W. Increased mortality with left ventricular systolic dysfunction and heart failure in adults with myotonic dystrophy type 1. *Am Heart J.* 2010; 160:1137–1141.
60. Bienfait H, Verhamme C, van Schaik I, Koelman H, de Visser B et al. Comparison of CMT1A and CMT2: Similarities and differences. *J Neurol.* 2006; 253:1572–1580.
61. Bienfait H, Baas F, Koelman J, de Haan R, van Engelen B et al. Phenotype of Charcot–Marie–Tooth disease Type 2. *Neurology.* 2007; 68:1658–1667.
62. Biggar W, Gingras M, Fehlings D, Harris V, Steele C. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr.* 2001; 138:45–50.

63. Billard C, Gillet P, Signoret J, Uicaut E, Bertrand P et al. Cognitive functions in Duchenne muscular dystrophy: A reappraisal and comparison with spinal muscular atrophy. *Neuromusc Disord.* 1992; 2:371–378.
64. Bird T, Ott J, Giblett E, Chance P, Sumi S et al. Genetic linkage evidence for heterogeneity in Charcot-Marie-Tooth neuropathy (HMSN type I). *Ann Neurol.* 1983; 14:679-1684.
65. Bladen C, Salgado D, Monges S, Foncuberta M, Kekou K et al. The TREAT-NMD DMD Global database: Analysis of More Than 7000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations. *Hum Mutat.* 2015;36: 395-402.
66. Bladen C, Thompson R, Jackson J, Garland C, Wegel C et al. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol.* 2014; 261:152-63.
67. Bladen C, Rafferty K, Straub V, Monges S, Moresco A et al. The TREAT-NMD Duchenne muscular dystrophy registries: conception, design and utilisation by industry and academia. *Hum Mutat.* 2013; 34:1449-1457.
68. Blair I, Nash J, Gordon M, Nicholson G. Prevalence and origin of de novo duplications in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: first report of a de novo duplication with a maternal origin. *American Journal of Human Genetics.* 1996; 58:472-476.
69. Boerkoel C, Takashima H, Bacino C, Daentl D, Lupski J. EGR2 mutation R359W causes a spectrum of Dejerine-Sottas neuropathy. *Neurogenetics.* 2001; 3:153–157.
70. Boerkoel C, Takashima H, Stankiewicz P, Garcia C, Leber S et al. Periaxin mutations cause recessive Dejerine-Sottas neuropathy. *Am J Hum Genet.* 2001; 68:325–333.
71. Bogaard J, van der Mech F, Hendriks I, Ververs C. Pulmonary function and resting breathing pattern in myotonic dystrophy. *Lung* 170. 1992; 143-153.
72. Boubaker C, Hsairi-Guidara I, Castro C, Ayadi I, Boyer A et al. A novel mutation in FGD4/FRABIN causes Charcot Marie Tooth disease type 4H in patients from a consanguineous Tunisian family. *Ann Hum Genet.* 2013; 77:336–343.
73. Bouchard J, Cossette L, Bassez G, Puymirat J. Natural history of skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 1: a retrospective study in 204 cases. *J Neurol.* 2015; 262:285–293.
74. Braathen G. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum.* 2012; 193:4–22.
75. Brabec P, Vondráček P, Klimes D, Baumeister S, Lochmüller H et al. Characterization of the DMD/BMD patient population in Czech Republic and

- Slovakia using an innovative registry approach. *Neuromuscul Disord.* 2009; 19:250-254.
76. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice.* Boston: Butterworth-Heinemann. 1996; 1829-43
77. Brennan K, Bai Y, Shy M. Demyelinating CMT – what’s known, what’s new and what’s in store. *Neuroscience Letters.* 2015; 596: 14-26.
78. Broccolini A, Ricci E, Cassandrini D, Gliubizzi C, Bruno C et al. Novel GNE mutations in Italian families with autosomal recessive hereditary inclusion-body myopathy. *Hum Mutat.* 2004; 23:632.
79. Brunner H, Brüggewirth H, Nillesen W, Jansen G, Hamel B et al. Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele site on the CTG expansion in myotonic dystrophy (DM). *American Journal of Human Genetics.* 1993; 53:1016-1023.
80. Brzustowicz L, Lehner T, Castilla L, Penchaszadeh G, Wilhelmsen K et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature.* 1990; 344:540-541.
81. Burian H, Burns C. Ocular changes in myotonic dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1966; 64: 250-273.
82. Burke G, Cossins J, Maxwell S, Owens G, Vincent A et al. Rapsyn mutations in hereditary myasthenia: distinct early- and late-onset phenotypes. *Neurology.* 2003; 61:826–828.
83. Burke G, Cossins J, Maxwell S, Robb S, Nicolle M et al. Distinct phenotypes of congenital acetylcholine receptor deficiency. *Neuromuscul Disord.* 2004; 14:356–364.
84. Burlet P, Burglen L, Clermont O. Large scale deletions of the 5q13 region are specific to Werdnig- Hoffmann disease. *J Med Genet.* 1996; 33:281-283.
85. Bushby K, Finkel R, Birnkrant D, Case L, Clemens P et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2009; 9: 77–93.
86. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. The management of cardiac complications in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. *Proceedings of 107th ENMC Workshop.* *Neuromuscul Disord.* 2003;13:166–172.
87. Byring R, Pihko H, Tsujino A, Shen X, Gustafsson B et al. Congenital myasthenic syndrome associated with episodic apnea and sudden infant death. *Neuromuscul Disord.* 2002;12:548–553.
88. Campanati A, Giannoni M, Buratti L, Cagnetti C, Giuliadori K et al. Skin features in myotonic dystrophy type 1: an observational study. *Neuromuscul Disord.* 2015; 25:409–413.

89. Caramia F, Mainero C, Gragnani F, Tinelli E, Fiorelli M et al. Functional MRI changes in the central motor system in myotonic dystrophy type 1. *Magnetic Resonance Imaging*. 2010; 28:226–234.
90. Carter G, Abresch R, Fowler W, Johnson E, Kilmer Det al. Profiles of neuromuscular diseases. Hereditary motor and sensory neuropathy, types I and II. *Am J Phys Med Rehabil*. 1995; 74:140-149.
91. Chai Y, Bertorini T, McGrew F. Hereditary inclusion-body myopathy associated with cardiomyopathy: report of two siblings. *Muscle Nerve*. 2011;43:133–136.
92. Chamova T, Guergueltcheva V, Gospodinova M, Krause S, Cirak S et al. GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p.I618T founder mutation. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(9):713–718.
93. Chamova T, Guergueltcheva V, Raycheva M, Todorov T, Genova Jet al. Association between loss of Dp140 and cognitive impairment in Duchenne and Becker dystrophies. *Balkan Journal of Medical Genetics*. 2013; 16:21-29.
94. Chamova T, Tournev I, Todorova A. Approaches in Diagnostic & Care of Duchenne/Becker Muscular Dystrophy. Lambert academic publishing. 2011. ISBN 978-3-8473-1737-1.
95. Chamova T, Zlatareva D, Raycheva M, Bichev S, Kalaydjieva Let al. Cognitive Impairment and Brain Imaging Characteristics of Patients with Congenital Cataracts, Facial Dysmorphism, Neuropathy Syndrome. *Behav Neurol*. 2015; 2015:639539.
96. Chandler D, Angelicheva D, Heather L, Gooding R, Gresham D et al. Hereditary motor and sensory neuropathy--Lom (HMSNL): refined genetic mapping in Romani (Gypsy) families from several European countries. *Neuromuscul Disord*. 2000;10:584-591.
97. Chandran S, McCarthy J, Noonan K, Mann D, Nemeth B et al. Early treatment of scoliosis with growing rods in children with severe spinal muscular atrophy: a preliminary report. *J Pediatr Orthop*. 2011;31:450–454.
98. Charter for the TREAT-NMD patient database/registry, retrieved from www.treat-nmd.eu.
99. Chelly J, Gilgenkrantz H, Hugnot P, Hamard G, Lambert M et al. Illegitimate transcription. Application to the analysis of truncated transcripts of the dystrophin gene in nonmuscle cultured cells from Duchenne and Becker patients *J Clin Invest*. 1991;88:1161-1166.
100. Chow Y, Zhang Y, Dowling J, Jin N, Adamska M et al. Mutation of FIG4 causes neurodegeneration in the pale tremor mouse and patients with CMT4J. *Nature*. 2007; 448:68–72.

101. Chung W, Sunwoo N, Kim M, Park D, Kim K et al. Two missense mutations of EGR2 R359W and GJB1 V136A in a Charcot-Marie-Tooth disease family. *Neurogenetics*. 2005;6:159–163.
102. CMT – ID Protocol 7501, 27. May 2015.
103. Coelho T, Maurer S, Suhr B. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:63-76.
104. Colleran A, Hawley J, Pinnow E, Kokkinos F, Fletcher D. Value of the electrocardiogram in determining cardiac events and mortality in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol*. 1997;80:1494–1497.
105. Colomer J, Iturriaga C, Klaydjieva L, Rogers T, Hantke J et al. HMSN-Russe in two spanish patients: distinctive features of the disease and current genetic findings. *Acta Myologica*. 2001; 3: 202-209.
106. Connuck M, Sleeper A, Colan D, Cox F, Towbin A et al. Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J*. 2008;155:998–1005.
107. Cox F, Kunkel M. Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 1997;12:329–343.
108. Croxen R, Hatton C, Shelley C, Brydson M, Chauplannaz G et al. Recessive inheritance and variable penetrance of slow-channel congenital myasthenic syndromes. *Neurology*. 2002;59:162–168.
109. Croxen R, Newland C, Beeson D, Oosterhuis H, Chauplannaz G et al. Mutations in different functional domains of the human muscle acetylcholine receptor alpha subunit in patients with the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet*. 1997;6:767–774.
110. Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T, García-Planells J, Chumillas M et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutated in Charcot–Marie–Tooth type 4 A disease. *Nat Genet* 2002;1:22–25.
111. Darras B, Menache C, Kunkel M. Dystrophinopathies. In: Jones R, DeVivo C, Darras B, eds. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence—A Clinician’s Approach*. Amsterdam: Butterworth Heinemann. 2003:649–700.
112. Day J, Ricker K, Jacobsen F, Rasmussen, Dick A et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology*. 2003;60:657–664.

113. Day J, Roelofs R, Leroy B, Pech I, Benzow K et al. Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2). *Neuromuscul Disord.* 1999;9:19–27.
114. de la Paz P, Villaverde-Hueso A, Alonso V, János S, Zurriaga O et al. Rare diseases epidemiology research. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:17-39.
115. De Sandre-Giovannoli A, Delague V, Hamadouche T, Chaouch M, Krahn M et al. Homozygosity mapping of autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth neuropathy (CMT4H) to a novel locus on chromosome 12p11.21-q13.11. *J Med Genet.* 2005;42:260–265.
116. Delague V, Bareil C, Tuffery S, Bouvagnet P, Chouery E et al. Mapping of a new locus for autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to 19q13.1-13.3 in a large consanguineous Lebanese family: exclusion of MAG as a candidate gene. *Am J Hum Genet.* 2000;67:236–243.
117. Den Dunnen T, Grootsholten M, Bakker E, Blonden J, Ginjaar B et al. Topography of the Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) gene: FIGE and cDNA analysis of 194 cases reveals 115 deletions and 13 duplications. *Am J Hum Genet.* 1989; 45:835–847.
118. Dolinsky C, de Moura-Neto S, Falcão-Conceição N. DGGE analysis as a tool to identify point mutations, de novo mutations and carriers of the dystrophin gene. *Neuromuscul Disord.* 2002;12:845-848.
119. Dubourg O, Azzedine H, Verny C, Durosier G, Birouk N et al. Autosomal-recessive forms of demyelinating Charcot–Marie–Tooth disease. *Neuromolecular Med.* 2006;8:75–86.
120. Dyck J, Thomas K, Griffen W. *Peripheral Neuropathy.* 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders. 1993; 1094-1136.
121. Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J et al. Managing Duchenne muscular dystrophy—The additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Dis* 2007; 17:470–475.
122. Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, Hochner H, Chen M et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet.* 2001;29:83–87.
123. Eisenberg I, Grabov-Nardini G, Hochner H, Korner M, Sadeh M et al. Mutation spectrum of the GNE gene in hereditary inclusion body myopathy sparing the quadriceps. *Hum Mutat.* 2003;21:99–105.
124. Ekici B, Ergül Y, Tatlı B, Bilir F, Binboğa F, et al. Being ambulatory does not secure respiratory functions of Duchenne patients. *Annals of Indian Academy of Neurology.* 2011;14:182-184.
125. Emery AE. Muscular dystrophy into the new millennium. *Neuromuscul Disord.* 2002; 12: 343-349.

126. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord.* 1991; 1:19-29.
127. Emery AE, Emery ML. The history of a genetic disease Duchenne Muscular Dystrophy or Meyron disease. Royal society of medicine press. 1995
128. Engel G, Sine M. Current understanding of congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5:308–321.
129. Fenichel M. *Clinical Pediatric Neurology.* 3rd ed. WB Saunders: Philadelphia. 1997; 151-174.
130. Finkel S, McDermott P, Kaufmann P, Darras T, Chung K et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014;83:810–817.
131. Florencia G, Verónica F, Viviana D, Irene S. Dystrophin deletions and cognitive impairment in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Neurological Research* 2004; 26: 83-87.
132. Fridman V, Bundy B, Reilly M, Pareyson D, Bacon C et al. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86:873-878.
133. Gabreëls-Festen A, van Beersum S, Eshuis L, LeGuern E, Gabreëls F et al. Study on the gene and phenotypic characterisation of autosomal recessive demyelinating motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease) with a gene locus on chromosome 5q23-q33. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:569–574.
134. Gabreëls-Festen A, Joosten E, Gabreëls FI. Hereditary motor and sensory neuropathy of neuronal type with onset in early childhood. *Brain* 1991;114:1855–1870.
135. Gadalla S, Lund M, Pfeiffer R, Gørtz S, Mueller C et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *JAMA.* 2011;306:2480–2486.
136. García de Andoin N, Echeverría J, Cobo A, Rey A, Paisán L et al. A neonatal form of Steinert's myotonic dystrophy in twins after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2005;84:756.
137. George A, Schneider-Gold C, Zier S, Reiners K, Sommer C. Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2. *Arch Neurol.* 2004;61:1938–1942.
138. Glaser A, Johnston J, Gleason W, Rhoads J. Myotonic dystrophy as a cause of colonic pseudoobstruction: not just another constipated child. *Clin Case Rep.* 2015;3:424–426.

139. GNEM – DMP Newsletter Vol.1, Issue 1. December 2014. www.gnem-dmp.com, достъпен към януари 2017.
140. GNEM – DMP Newsletter Vol.1, Issue 2. April 2015. www.gnem-dmp.com, достъпен към януари 2017.
141. Grandis M, Gulli R, Cassandrini D. The spectrum of GNE mutations: allelic heterogeneity for a common phenotype. *Neurol Sci.* 2010; 31:377–380.
142. Griggs R, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol.* 1995;38:705–713.
143. Groft S, de la Paz M. Rare diseases - avoiding misperceptions and establishing realities: the need for reliable epidemiological data. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:3-14.
144. Guergueltcheva V, Litvinenko I, Cherninkova S, Bojinova V, Mihaylova V, et al. Congenital myasthenic syndrome type I a in Bulgarian Roma population. *Bulgarian neurology.* 2007; 5: 242-245.
145. Guergueltcheva V, Müller J, Dusl M, Senderek J, Oldfors A et al. Congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates caused by GFPT1 mutations. *J Neurol.* 2012; 259:838–850.
146. Guergueltcheva V, Tournev I, Bojinova V, Hantke J, Litvinenko I et al. Early clinical and electrophysiologic features of the two most common autosomal recessive forms of Charcot-Marie-Tooth disease in the Roma (Gypsies). *J Child Neurol.* 2006;21:20-25.
147. Guilbot A, Williams A, Ravise N, Verny C, Brice A et al. A mutation in periaxin is responsible for CMT4F, an autosomal recessive form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mol Genet.* 2001;10:415–421.
148. Hammond E, Youngs L, Bellgard M, Dawkins H. Australasian neuromuscular disease registry. *Neuromuscul Disord.* 2012; 22: 881-881.
149. Hamshere M, Harley H, Harper P. Myotonic dystrophy: the correlation of (CTG) repeat length in leucocytes with age at onset is significant only for patients with small expansions. *Journal of Medical Genetics.* 1999;36:59-61.
150. Hantai D, Richard P, Koenig J, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:539–551.
151. Hantke J, Chandler D, King R, Wanders R, Angelicheva D et al. A mutation in an alternative untranslated exon of hexokinase 1 associated with hereditary motor and sensory neuropathy -- Russe (HMSNR). *Eur J Hum Genet.* 2009;17:1606-1614.
152. Hantke J, Rogers T, French L, Tournev I, Guergelcheva V et al. Refined mapping of the HMSNR critical gene region – construction of a high-density integrated genetic and physical map. *Neuromusc Disord.* 2003; 13:729-736.

153. Harding A, Thomas P. Hereditary distal spinal muscular atrophy. A report on 34 cases and a review of the literature. *J Neurol Sci.* 1980. 45:337-348.
154. Harding A. Inherited neuronal atrophy and degeneration predominantly of lower motor neurons. Dyck P, Thomas P, eds. *Peripheral Neuropathy.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1993; 1051-1064.
155. Harley H, Rundle S, MacMillan J, Myring J, Brook D et al. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *American Journal of Human Genetics.* 1993;52:1164-1174.
156. Harper P. Congenital myotonic dystrophy in Britain. I. Clinical aspects. *Arch Dis Child.* 1975; 50, 505-513.
157. Harper P. *Major Problems in Neurology: Myotonic Dystrophy.* London, UK: WB Saunders; 2001.
158. Hermans M, Pinto Y, Merkies I, de Die-Smulders C, Crijns H et al. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord.* 2010;20:479–492.
159. Herrmann D, Horvath R, Sowden J, Gonzalez M, Sanchez-Mejias A et al. Synaptotagmin 2 mutations cause an autosomal-dominant form of lambert-eaton myasthenic syndrome and nonprogressive motor neuropathy. *Am J Hum Genet.* 2014;95:332–339.
160. Hilbert J, Kissel J, Luebbe E, Martens W, McDermott M et al. If you build a rare disease registry, will they enroll and will they use it? Methods and data from the National Registry of Myotonic Dystrophy (DM) and Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD). Registry Scientific Advisory Committee. *Contemporary Clinical Trials.* 2012; 33:302-311.
161. Hilton-Jones D., Turner M. *Neuromuscular disorders.* Oxford: Oxford University Press. 2014; 209.
162. Hoffman E, Fischbeck K, Brown R, Johnson M, Medori R et al. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med.* 1988;318:1363–1368.
163. Hoffman E, Garcia C, Chamberlain J, Angelini C, Lupski J et al. Is the carboxyl-terminus of dystrophin required for membrane association? A novel, severe case of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 1991;30:605-1610.
164. Houlden H, Laura M, Ginsberg L, Jungbluth H, Robb S et al. The phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease type 4C due to SH3TC2 mutations and possible predisposition to an inflammatory neuropathy. *Neuromuscul Disord.* 2009;19:264–269.

165. Huizing M, Krasnewich D. Hereditary inclusion body myopathy: a decade of progress. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792:881-887.
166. Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, Bérard C, Boespflug-Tanguy O et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: Implication for clinical trials. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012; 16:149–160.
167. Hund E, Jansen O, Koch M, Ricker K, Fogel W et al. Proximal myotonic myopathy with MRI white matter abnormalities of the brain. *Neurology*. 1997;48:33–37.
168. Hunter M, Bernard R, Freitas E, Boyer E, Morar B et al. Mutation screening of the N-myc downstream-regulated gene 1 (NDRG1) in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum. Mut.* 2003; 22:129-135.
169. Irobi J, Impe K, Seeman P, Jordanova A, Dierick I et al. Hot-spot residue in small heat-shock protein 22 causes distal motor neuropathy. *Nat Genet*. 2004; 36:597-601.
170. Jammes Y, Pouget J, Grimaud C, Serratrice G. Pulmonary function and electromyographic study of respiratory muscles in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve*. 1985; 8:586-594.
171. Jani-Acsadi A, Ounpuu S, Pierz K, Acsadi G. Pediatric Charcot-Marie-Tooth disease. *Pediatr Clin North Am*. 2015. 62:767-786.
172. Jean S, Richer L, Laberge L, Mathieu J. Comparisons of intellectual capacities between mild and classic adult-onset phenotypes of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:186.
173. Jordanova A, De Jonghe P, Boerkoel C, Takashima H, De Vriendt E et al. Mutations in the neurofilament light chain gene (NEFL) cause early onset severe Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain*. 2003; 126: 590-597.
174. Jordanova A, Irobi J, Thomas F, Dijck P, Meerschaert K et al. Disrupted function and axonal distribution of mutant tyrosyl-tRNA synthetase associated with dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Nature Genetics*. 2006; 38: 197-202.
175. Jordanova A, Karcagi V, Kremenski I, Litvinenko I, Uzunova M et al. Spinal muscular atrophy in Gypsies from Bulgaria and Hungary. *Acta Myologica*, 2001, vol. XX, 3, 226-230.
176. Jordanova A, Kargaci V, Kremenski I, Litvinenko I, Uzunova M et al. Spinal muscular atrophy among the Roma (Gypsies) in Bulgaria and Hungary. *Neuromusc Disord*. 2002; 12:378-385.
177. Jordanova A, Stoyanova V, Uzunova M, Litvinenko I, Kremenski I. Deletion analysis of Bulgarian SMA families. *Hum Mutat*. 1998; 12:33-38.

178. Jordanova A, Thomas F, Guergueltcheva V, Tournev I, Gondim F et al. Dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth type C maps to chromosome 1p34-p35. *Am J Hum Genet.* 2003;73:1423-30.
179. Kabzińska D, Drac H, Sherman D, Kostera-Pruszczyk A, Brophy P et al. Charcot-Marie-Tooth type 4F disease caused by S399fsx410 mutation in the PRX gene. *Neurology.* 2006; 66:745–747.
180. Kabzinska D, Strugalska-Cynowska H, Kostera-Pruszczyk A, Ryniewicz B, Posmyk R et al. L239F founder mutation in GDAP 1 is associated with a mild Charcot-Marie-Tooth type 4C4 (CMT4C4) phenotype. *Neurogenetics*, 2010, Mar 16. 2010;11:357-366.
181. Kalaydjieva L. Congenital cataracts-facial dysmorphism-neuropathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;29:1–32.
182. Kalaydjieva L, Hallmayer J, Chandler D, Savov A, Nikolova A et al. Gene mapping in Gypsies identifies a novel demyelinating neuropathy on chromosome 8q24. *Nature Genet.* 1996;14:214-217.
183. Kalaydjieva L, King R, Gresham D, Molnar M, Tournev I et al. Hereditary motor and sensory neuropathy Lom. *Acta Myologica.* 2001; 20:192–201.
184. Kalaydjieva L, Lochmuller H, Tournev I, Baas F, Beres J et al. Neuromuscular Disorders in the Roma (Gypsy) Population. *Neuromuscul Disord.* 2005;15:65-71.
185. Kalaydjieva L, Nikolova A, Turnev I, Petrova J, Hristova A et al. Hereditary motor and sensory neuropathy--Lom, a novel demyelinating neuropathy associated with deafness in gypsies. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings. *Brain.* 1998;121:399–408.
186. Kalkman J, Schillings M, van der Werf S, Padberg G, Zwarts M et al. Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1406–1409.
187. Karaduman A, Yilmaz O, Alemdaroglu I, Topaloglu H. The six months performance of neuromuscular diseases registry system of Turkey (Kukas). *Neuromuscul Disord.* 2012; 22: 882-882.
188. Karcagi V, Tournev I, Schmidt C, Herczegfalvi A, Guergueltcheva V et al. Congenital Myasthenic Syndrome in southeastern European Roma (Gypsies). *Acta Myologica.* 2001; 3: 231-237.
189. Katirji B, Kaminski H, Preston D. Spinal muscular atrophies. In: *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice.* Boston: Butterworth-Heinemann. 2002; 445-453.
190. Kennedy W, Alter M, Sung J. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology.* 1968; 18:671-680.

191. Khadilkar S, Hedge M, Bhutada A. Report of GNE gene myopathy from western India: patients with Rajahstan ancestry share the Gypsy gene. 14th AOMC Annual Scientific Meeting, Bangkok, 2015.
192. Kijima K, Numakura C, Shirahata E, Sawaishi Y, Shimohata M et al. Periaxin mutation causes early-onset but slow-progressive Charcot-Marie-Tooth disease. *J Hum Genet.* 2004;49:376–379.
193. Kilburn K, Eagan J, Sieker H, Heyman A. Cardiopulmonary insufficiency in myotonic and progressive muscular dystrophy. *N Engl J Med.* 1959; 261:1089-1096.
194. Kinali M, Beeson D, Pitt M, Jungbluth H, Simonds A et al. Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. *J Neuroimmunol.* 2008;201-202:6–12.
195. King R., Tournev I, Colomer J, Merlini L, Kalaydjieva L et al. Ultrastructural changes in peripheral nerve in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Neuropath Appl Neurobiol.* 1999; 24:158-165.
196. Koeks Z, Bladen C, Salgado D, van Zwet E, Pogoryelova O et al. Clinical Outcomes in Duchenne Muscular Dystrophy: A Study of 5345 Patients from the TREAT-NMD DMD Global Database. *J Neuromuscul Dis.* 2017; 4:293-306.
197. Krause S, Aleo A, Hinderlich S, Merlini L, Tournev I et al. GNE protein expression and subcellular distribution are unaltered in HIBM. *Neurology.* 2007; 69:655-659.
198. Kurihara S, Adachi Y, Wada K, Awaki E, Harada H et al. An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. *Neuroepidemiology.* 2002; 21:246-250.
199. Kurz L, Mubarak S, Schultz P, Park S, Leach J. Correlation of scoliosis and pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop.* 1983; 3:347-353.
200. Lau J, Sy R, Corbett A, Kritharides L. Myotonic dystrophy and the heart: A systematic review of evaluation and management. *Int J Cardiol.* 2015;184:600–608.
201. Lavedan C, Hofmann-Radvanyi H, Shelbourne P, Rabes J, Duros C et al. Myotonic dystrophy: size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism. *American Journal of Human Genetics.* 1993;52:875-883.
202. Lawson V, Graham B, Flanigan K. Clinical and electrophysiologic features of CMT2 A with mutations in the mitofusin 2 gene. *Neurology.* 2005;65:197–204.
203. Liquori C, Ricker K, Moseley M, Jacobsen J, Kress W et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science.* 2001;293:864–867.

204. Logigian E, Blood C, Dilek N, Martens W, Moxley R. Quantitative analysis of the "warm-up" phenomenon in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve*. 2005;32:35–42.
205. Machado D, Silva E, Resende M, Carvalho C, Zanoteli E et al. Lung function monitoring in patients with duchenne muscular dystrophy on steroid therapy. *BMC Research Notes*. 2012;5:435.
206. Markham L, Kinnett K, Wong B, Rabes JP, Duros C et al. Corticosteroid treatment retards development of ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 2008; 18: 365–370.
207. Mathieu J, De Braekeleer M, Prévost C, Boily C. Clinical assessment of muscular disability in an isolated population with presumed homogeneous mutation. *Neurology* January. 1992; 42: 203-208.
208. Mathis S, Goizet C, Tazir M, Magdelaine C, Lia A et al. Charcot-Marie-Tooth diseases: un update and some new proposals for classification. *J Med Genet*. 2015;52:681–690.
209. Mayer O, Finkel R, Rummey C, Benton M, Glanzman A et al. Characterization of pulmonary function in Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatric Pulmonology*. 2015;50:487-494.
210. Melacini P, Fanin M, Danieli G, Villanova C, Martinello F et al. Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy. *Circulation*. 1996;94:3168–3175.
211. Meola G, Sansone V, Marinou K, Cotelli M, Moxley R et al. Proximal myotonic myopathy: a syndrome with a favourable prognosis. *J Neurol Sci*. 2002;193:89–96.
212. Meola G, Sansone V, Perani D, Scarone S, Cappa S et al. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromuscul Disord*. 2003;13:813–821.
213. Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve*. 2007; 36:294-306.
214. Middleton L, Pantzaris M, Zamba E, Kyriallis K, Cristodoulou K. Inherited myasthenic syndromes. *Acta Myologica*. 1998; 2:47-53.
215. Middleton L. Report of the 34th ENMC International Workshop Congenital Myasthenic Syndromes. *Neuromusc Disord*. 1996; 6:133–136.
216. Miller L, Romitti P, Cunniff C. The muscular Dystrophy Surveillance Tracking and Research Network (MD STARnet): surveillance methodology. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006; 76:793-797.

217. Milone M, Shen X, Ohno K, Harper M, Fukudome T et al. Unusual congenital myasthenic syndrome (CMS) with endplate AChR deficiency caused by alpha-subunit mutations and a remitting-relapsing clinical course. *Neurology*. 1999;52:188.
218. Mital A, Kumari D, Gupta M, Goyle S. Molecular characterization of Duchenne muscular dystrophy and phenotypic correlation. *J Neurol Sci*. 1998; 157: 179-186.
219. Mitrani-Rosenbaum S, Argov Z, Blumenfeld A, Seidman C, Seidman J. Hereditary inclusion body myopathy maps to chromosome 9p1-q1. *Hum Mol Genet*. 1996;5:159–163.
220. Mizusawa H, Kurisaki H, Takatsu M, Inoue K, Mannen T et al. Rimmed vacuolar distal myopathy: a clinical, electrophysiological, histopathological and computed tomographic study of seven cases. *J Neurol*. 1987;234:129–136.
221. Modoni A, Silvestri G, Pomponi M, Mangiola F, Tonali P et al. Characterization of the Pattern of Cognitive Impairment in Myotonic Dystrophy Type 1. *Arch Neurol*. 2004; 61:1943-1947.
222. Moizard M, Billard C, Toutain A, Berret F, Marmin N et al. Are Dp71 and Dp140 Brain Dystrophin Isoforms Related to Cognitive Impairment in Duchenne Muscular Dystrophy. *Am J Med Genet*. 1998; 80:32–41.
223. Moizard M, Toutain A, Fournier D, Berret F, Raynaud M et al. Severe cognitive impairment in DMD: obvious clinical indication for Dp71 isoform point mutation screening. *Eur J Hum Genet*. 2000; 8: 552–556.
224. Morales F, Couto J, Higham C, Hogg G, Cuenca P et al. Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity. *Hum Mol Genet*. 2012; 21: 3558–3567.
225. Morar B, Gresham D, Angelicheva D, Tournev I, Gooding R et al. Mutation history of the roma/gypsies. *Am J Hum Genet*. 2004;75:596–609.
226. Mori-Yoshimura M, Monma K, Suzuki N, Aoki M, Kumamoto T et al. Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations. *J Neurol Sci*. 2012;318:100–105.
227. Mori-Yoshimura M, Oya Y, Yajima H, Yonemoto N, Kobayashi Y et al. GNE myopathy: a prospective natural history of disease progression. *Neuromuscul Disord*. 2014; 24:380-386.
228. Mori-Yoshimura M, Hayashi Y, Yonemoto N, Nakamura H, Murata M et al. Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9:150.

229. Mörner S, Lindqvist P, Mellberg C, Olofsson B, Backman C et al. Profound cardiac conduction delay predicts mortality in myotonic dystrophy type 1. *J Intern Med.* 2010;268:59–65.
230. Morocutti C, Colazza G, Soldati G, D'Alessio C, Damiano M et al. Charcot-Marie-Tooth disease in Molise, a central-southern region of Italy: an epidemiological study. *Neuroepidemiology.* 2002; 21:241-245.
231. Mumenthaler M, Mattle H. *Neurology.* Stuttgart: Thieme. 2004; 431.
232. Munsat T, Davies K. Spinal muscular atrophy. 32nd ENMC International Workshop. Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 1996;6:125–127.
233. Murphy S, Laura M, Fawcett K, Pandraud A, Liu Y et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:706–710.
234. Nakamura H, Kawai M. Registry of muscular dystrophy (Remudy). Construction of the patient self-report registry and collaboration with overseas network. *Rinsho Shinkeigaku.* 2011;51:901-902.
235. Nguyen H, Wolfe J, Holmes D, Edwards W. Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: a study of 12 cases. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:662–671.
236. Nicholson G, Lenk G, Reddel S, Grant A, Towne C et al. Distinctive genetic and clinical features of CMT4J: A severe neuropathy caused by mutations in the PI(3,5)P(2) phosphatase FIG4. *Brain.* 2011;134:1959–1971.
237. Nigro V. Improving the course of muscular dystrophy. *Acta Myol.* 2012; 31: 109.
238. Nishino I, Carrillo-Carrasco N, Argov Z. GNE Myopathy: current update and future therapy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2015;86:385-392.
239. Nishino I, Ozawa E. Muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 539-544.
240. Nonaka I, Murakami N, Suzuki Y, Kawai M. Distal myopathy with rimmed vacuoles. *Neuromuscul Disord.* 1998;8:333–337.
241. Nouioua S, Hamadouche T, Funalot B, Bernard R, Bellatache N et al. Novel mutations in the PRX and the MTMR2 genes are responsible for unusual Charcot-Marie-Tooth disease phenotypes. *Neuromuscul Disord.* 2011;21:543–550.
242. Ogino S, Leonard D, Rennert H, Ewens W, Wilson R. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet.* 2002; 110:301-307.

243. Ohno K, Engel A, Shen X, Selcen D, Brengman J et al. Rapsyn mutations in humans cause endplate acetylcholine-receptor deficiency and myasthenic syndrome. *Am J Hum Genet.* 2002;70:875–885.
244. Ohno K, Tsujino A, Brengman J, Harper C, Bajzer Z et al. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:2017–2022.
245. Ono S, Kanda F, Takahashi K, Fukuoka Y, Jinnai K et al. Neuronal loss in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy: a clinicopathological study. *Neurology.* 46; 1996:228-231.
246. Oohira A, Goto K, Ozawa T. Vertical and oblique saccadic eye movements. *Jpn J Ophthalmol.* 1983; 27: 631-646.
247. Ørngreen M, Arlien-Søborg P, Duno M, Hertz J, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol.* 2012;259:912–920.
248. Oskoui M, Levy G, Garland C, Gray J, O'Hagen J et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology.* 2007;69:1931–1936.
249. Otagiri T, Sugai K, Kijima K, Arai H, Sawaishi Y et al. Periaxin mutation in Japanese patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *J Hum Genet.* 2006;51:625–628.
250. Parman Y, Battaloglu E, Baris I, Bilir B, Poyraz M et al. Clinicopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain.* 2004;127:2540–2550.
251. Pearn J. Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet.* 1980; 1:919-1922.
252. Peeters K, Bervoets S, Chamova T, Litvinenko I, De Vriendt E et al. Novel mutations in the DYNC1H1 tail domain refine the genetic and clinical spectrum of dyneinopathies. *Hum Mutat.* 2015;36(3):287-291.
253. Peeters K, Chamova T, Jordanova A. Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies. *Brain.* 2014;137:2879-2896.
254. Peeters K, Chamova T, Tournev I, Jordanova A. Axonal neuropathy with neuromyotonia: there is a HINT. *Brain.* 2017;140:868-877.
255. Peeters K, Litvinenko I, Asselbergh B, Almeida-Souza L, Chamova T et al. Molecular Defects in the Motor Adaptor BICD2 Cause Proximal Spinal Muscular Atrophy with Autosomal-Dominant Inheritance, *The American Journal of Human Genetics.* 2013; 92(6):955-964.
256. Pelargonio G, Russo A, Sanna T, De Martino G, Bellocchi F. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart.* 2002;88:665-670.

257. Planté-Bordeneuve V, Suhr O, Maurer M, White B, Grogan D et al. The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) registry: design and methodology. *T.Curr Med Res Opin.* 2013; 29:77-84.
258. Pommerening K, Debling D, Kaatsch P, Blettner M. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* Registries for rare diseases. Compliance and data protection. 2008;51:491-499.
259. Rafferty K. New patient registries for patients with myotonic dystrophy and facioscapulohumeral muscular dystrophy in the UK, Poster at Neuromuscular Translational Research Conference 2012.
260. Raitta C, Karli P. Ocular findings in myotonic dystrophy. *Ann Ophthalmol.* 1982; 14: 647-650.
261. Rall S, Grimm T. Survival in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* 2012; 31: 117–120.
262. Rare disease act of 2002, Public Law 107-280, 2002.
263. RDTF Report on patient registries in the field of rare diseases. Overview of the issues surrounding the establishment, management, governance and financing of academic registries. 2011; retrieved from <http://www.eucerd.eu/>, достъпен към януари 2017 г.
264. Redman J, Fenwick R Jr, Fu Y, Pizzuti A, Caskey C. Relationship between parental trinucleotide GCT repeat length and severity of myotonic dystrophy in offspring. *JAMA.* 1993;269:1960-1965.
265. Reilly M, Murphy S, Laura M. Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16:1–14.
266. Ricard E, Mathis S, Magdelaine C, Delisle M, Magy L et al. CMT4D (NDRG1 mutation): genotype-phenotype correlations. *J Peripher Nerv Syst.* 2013;18:261–265.
267. Richesson R, Vehik K. Patient registries: utility, validity and inference. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:87-104.
268. Robb S, Muntoni F, Simonds AI. Respiratory management of congenital myasthenic syndromes in childhood: Workshop 8th December. UCL Institute of Neurology, London, UK. *Neuromuscul Disord.* 2010; 30:1-6.
269. Roberts R, Bobrow M, Bentley D. Point mutations in the dystrophin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:2331–2335.
270. Rodrigues M, Patel R, Roxburgh R. The New Zealand Neuromuscular Disease Registry turns one – Data from the first year. *Neuromuscul Disord.* 2012; 22: 882-882.
271. Rodríguez Cruz P, Palace J, Beeson D. Inherited disorders of the neuromuscular junction: an update. *J Neurol.* 2014;261:2234–2243.

272. Rogers T, Chandler D, Angelicheva D, Thomas P, Youl B et al. A novel locus for autosomal recessive peripheral neuropathy in the EGR2 region on 10q23. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 664-671.
273. Rönnblom A, Forsberg H, Danielsson A. Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:654–657.
274. Rosenberg R, DiMauro S, Paulson H, Ptacek L, Nestler E. Eds. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2008:532-541.
275. Roses A. Myotonic dystrophy. In: Rosenberg R, Prusiner S, Dimauro S, Barchi R. Eds. *The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease.* 2 ed. Stoneham, MA: Butterworth-Heinemann; 1997.
276. Rossor A, Oates E, Salter H, Liu Y, Murphy S et al. Phenotypic and molecular insights into spinal muscular atrophy due to mutations in BICD2. *Brain.* 2015;138:293-310.
277. Rossor A, Oates E, Salter H, Liu Y, Murphy S et al. The p.Ser107Leu in BICD2 is a mutation 'hot spot' causing distal spinal muscular atrophy. *Brain.* 2015; doi: 10.1093/brain/awv159. [Epub ahead of print].
278. Roy A, Van den Bergh P, Van Damme P, Doggen K, Van Casteren V. Early stages of building a rare disease registry, methods and 2010 data from the Belgian Neuromuscular Disease Registry (BNMDR). *Acta Neurol Belg.* 2015; 115: 97–104.
279. Rudnik-Schöneborn S, Forkert R, Hahnen E, Wirth B, Zerres K. Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy: further delineation on the basis of SMN gene deletion findings. *Neuropediatrics.* 1996; 27:8-15.
280. Sadeh M, Gadoth N, Hadar H, Ben-David E. Vacuolar myopathy sparing the quadriceps. *Brain.* 1993;116:217–232.
281. Šafka Brožková D, Haberlová J, Mazanec R, Laštůvková J, Seeman P. HSMNR belongs to the most frequent types of hereditary neuropathy in the Czech Republic and is twice more frequent than HMSNL. *Clin Genet.* 2016;90:161-165.
282. Samaha F, Buncher C, Russman B, White M, Iannaccone S et al. Pulmonary function in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 1994;9:326-329.
283. Saporta A, Sottile S, Miller L, Feely S, Siskind C. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011;69:22–33.
284. Savic D, Rakovic´-Stojanovic V, Keckarevic D, Culjkovic B, Stojkovic O et al. 250 CTG Repeats in DMPK Is a Threshold for Correlation of Expansion Size and Age at Onset of Juvenile Adult DM1. *Human mutation.* 2002; 19:131-139.

285. Savkur R, Philips A, Cooper T, Dalton J, Moseley M et al. Insulin receptor splicing alteration in myotonic dystrophy type 2. *Am J Hum Genet.* 2004; 74:1309–1313.
286. Schmidt B, Greenberg C, Allingham-Hawkins D, Spriggs E. Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women. *Neurology.* 2002; 59:770–772.
287. Schneider S, Tan G. Attention-deficit hyperactivity disorder. In pursuit of diagnostic accuracy. *Postgrad Med.* 1997;101:231-240.
288. Schoser B, Ricker K, Schneider-Gold C, Hengstenberg C, Durre J et al. Sudden cardiac death in myotonic dystrophy type 2. *Neurology.* 2004;63:2402–2404.
289. Schoser B, Schneider-Gold C, Kress W, Goebel H, Reilich P et al. Muscle pathology in 57 patients with myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve.* 2004;29:275–281.
290. Schouten J, Mcelgunn C, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic acids res.* 2002; 30:e57.
291. Selcen D, Brengman J, Engel A. Mutant SNAP25B causes myasthenia, cortical hyperexcitability, ataxia, and intellectual disability. *Neurology.* 2014;83:2247–2255.
292. Senderek J, Bergmann C, Stendel C, Kirfel J, Verpoorten N et al. Mutations in a gene encoding a novel SH3/TPR domain protein cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4C neuropathy. *Am J Hum Genet.* 2003;73:1106–1119.
293. Serisier D, Mastaglia F, Gibson G. Respiratory muscle function and ventilatory control. I in patients with motor neurone disease. II in patients with myotonic dystrophy. *Q J Med.* 1982;51:205–226.
294. Sevilla T, Martínez-Rubio D, Márquez C, Paradas C, Colomer J et al. Genetics of the Charcot-Marie-Tooth disease in the Spanish Gypsy population: the hereditary motor and sensory neuropathy-Russe in depth. *Clin Genet.* 2013;83:565-570.
295. Shen X, Selcen D, Brengman J, Engel A. Mutant SNAP25B causes myasthenia, cortical hyperexcitability, ataxia, and intellectual disability. *Neurology.* 2014;83:2247–2255.
296. Shy M, Reilly M, Pareyson D, Krischer J. Charter for CMT TREAT-NMD international database, 2012.
297. Simonds A, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1998;53:949–952.

298. Siskind C, Shy M. Genetics of neuropathies. *Semin Neurol* 2011;31:494–505.
299. Spranger M, Spranger S, Tischendorf M, Meinck H, Cremer M. Myotonic dystrophy, the role of large triplet repeat length in the development of mental retardation. *Arch Neurol*. 1997;54:251-254.
300. Stendel C, Roos A, Deconinck T, Pereira J, Castagner F et al. Peripheral nerve demyelination caused by a mutant rho GTPase guanine nucleotide exchange factor, frabin/FGD4. *Am J Hum Genet*. 2007;81:158–164.
301. Stojkovic T, Latour P, Viet G, Cerri F, Quattrini A et al. Vocal cord and diaphragm paralysis, as clinical features of a French family with autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth disease, associated with a new mutation in the GDAP1 gene. *Neuromuscul Disord*. 2004;14:261–264.
302. Swift T, Igancino O, Dtken P. Neonatal dystrophia myotonica: electrophysiological studies. *Am J Dis Child*. 1973; 129: 734.
303. Takasugi T, Ishihara T, Kawamura J, Kawashiro T. Respiratory failure: respiratory disorder during sleep in patients with myotonic dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 1995; 35:1486-1488.
304. Tazir M, Hamadouche T, Nouioua S, Mathis S, Vallat J. Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot-Marie-Tooth diseases: an update. *J Neurol Sci*. 2014; 347:14–22.
305. THAOS, A Disease Registry for Clinicians Treating Transthyretin Amyloidosis, brochure. Retrieved from <http://www.recognizingttr-fap.com/ttr-resources>, достъпен към януари 2017 г.
306. Thomas P. Overview of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 883:1-5.
307. Thomas F, Guergueltcheva V, Gondim F, Tournev I, Rao CV et al. Clinical, neurophysiological and morphological study of dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth type C neuropathy. *J Neurol*. 2016;263:467-476.
308. Thomas P, Kalaydjieva L, Youl B, Rogers A, Angelicheva D et al. Hereditary motor and sensory neuropathy-russe: new autosomal recessive neuropathy in Balkan Gypsies. *Ann Neurol*. 2001;50:452–457.
309. Thornton C. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin*. 2014;32:705–719.
310. Tieleman A, Jenks K, Kalkman J, Borm G, van Engelen B. High disease impact of myotonic dystrophy type 2 on physical and mental functioning. *J Neurol*. 2011;258:1820–1826.
311. Tieleman A, van Vliet J, Jansen J, van der Kooi A, Borm G et al. Gastrointestinal involvement is frequent in Myotonic Dystrophy type 2. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:646–649.

312. Todorova A, Bronzova J, Miorin M, Rosa M, Kremensky I et al. Mutation analysis in Duchenne and Becker muscular dystrophy patients from Bulgaria shows a peculiar distribution of breakpoints by intron. *Am J Med Genet.* 1996; 65:40-43.
313. Todorova A, Guergueltcheva V, Genova J, Mihaylova V, Todorov T et al. Molecular diagnostics of Duchenne/Becker muscular dystrophy patients by multiplex ligation-dependent probe amplification analysis and direct sequencing. *Balkan Journal of Medical Genetics.* 2009; 12:3-9.
314. Todorova A, Todorov T, Georgieva B, Lukova M, Guergueltcheva V et al. MLPA analysis/complete sequencing of the DMD gene in a group of Bulgarian Duchenne/Becker muscular dystrophy patients. *Neuromuscul Disord.* 2008; 18:667-670.
315. Tokunaga S, Hashiguchi A, Yoshimura A, Maeda K, Suzuki T et al. Late-onset Charcot-Marie-Tooth disease 4F caused by periaxin gene mutation. *Neurogenetics.* 2012;13:359–365.
316. Tournev I. The Meryon Lecture at the 18th Annual Meeting of the Meryon Society Wolfson College, Oxford, UK, 12th September 2014, Neuromuscular disorders in Roma (Gypsies) – collaborative studies, epidemiology, community-based carrier testing program and social activities. *Neuromuscul Disord.* 2016; 26:94-103.
317. Tournev I, Kalaydjieva L, Youl B, Ishpekova B, Guergueltcheva V, et al. The Congenital Cataracts Facial Dysmorphism Neuropathy (CCFDN) syndrome: a novel complex genetic disease in Balkan Gypsies. *Annals of Neurology.* 1999; 45: 742-750.
318. Tournev I, King R, Middle J, Kalaydjieva L, Thomas P. Peripheral nerve abnormalities in the congenital cataract facial dysmorphism neuropathy (CCFDN) syndrome. *Acta Neuropathologica (Berl).* 1999; 98:165-170.
319. Tournev I, Thomas P, Gooding R, Angelicheva D, King R et al. Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy - clinical, neuropathological and genetic investigation. *Acta Myologica,* 2001; 3:210-219.
320. TREAT-NMD serving the neuromuscular community, brochure, 2010, retrieved from www.treat-nmd.eu, достъпен към януари 2017 г.
321. Turkbey E, Gai N, Lima J, van der Geest R, Wagner K et al. Assessment of cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy by T1 mapping on magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm.* 2012;9:1691–1697.
322. Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol.* 2014;27:599–606.
323. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2012;11:891–905.

324. Udd B, Meola G, Krahe R, Wansink D, Bassez G et al. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders report of the 180th ENMC workshop including guidelines on diagnostics and management 3–5 December 2010. Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2011; 21:443-450.
325. Vallat M, Mathis S. Autosomal dominant demyelinating Charcot-Marie-Tooth (CMT1) neuropathies. In: Vallat JM, Weis J, Gray F, Keohane K, eds. *Peripheral nerve disorders: pathology & genetics*. Hoboken: John Wiley & Sons. 2014;62–71.
326. van Engelen M, van Veenendaal H, van Doorn P, Faber C, van der Hoeven J et al. The Dutch neuromuscular database CRAMP (Computer Registry of All Myopathies and Polyneuropathies): Development and preliminary data. *Neuromuscul Disord*. 2007; 17:33-37.
327. Vanier T. Dystrophia myotonica in childhood. *BMJ*. 1960; 1:1284–1288.
328. Varon R, Gooding R, Steglich C, Marns L, Tang H et al. Partial deficiency of the C-terminal-domain phosphatase of RNA polymerase II is associated with congenital cataract facial dysmorphism neuropathy syndrome. *Nat Genet*, 2003,35:185-189.
329. Verhoeven K, Claeys K, Zuchner S, Schröder JM, Weis J et al. MFN2 mutation distribution and genotype/phenotype correlation in Charcot–Marie–Tooth type 2. *Brain* 2006;129:2093–2102.
330. Vihola A, Bassez G, Meola G, Zhang S, Haapasalo H et al. Histopathological differences of myotonic dystrophy type 1 (DM1) and PROMM/DM2. *Neurology*. 2003;60:1854–1857.
331. Vry J, Gramsch K, Rodger S, Thompson R, Steffensen B et al. European Cross-Sectional Survey of Current Care Practices for Duchenne Muscular Dystrophy Reveals Regional and Age-Dependent Differences. *J Neuromuscul Dis*. 2016; 3:517–527.
332. Wahbi K, Meune C, Becane H, Laforêt P, Vignaux O et al. Left ventricular dysfunction and cardiac arrhythmias are frequent in type 2 myotonic dystrophy: a case control study. *Neuromuscul Disord*. 2009; 19: 468–472.
333. Walker L, Nelson R, Heavilon A, Carry P, Kim Y et al. Hip abnormalities in children with Charcot-Marie-Tooth disease. *J Pediatr Orthop*. 1994; 14: 54-59.
334. Wehl C, Miller S, Zaidman C, Pestronk A, Baloh R et al. Novel GNE mutations in two phenotypically distinct HIBM2 patients. *Neuromuscul Disord*. 2011;21:102–105.
335. Weinreich S, Mangon R, Sikkens J, Teeuw M, Cornel M. Orphanet: a European database for rare diseases. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2008; 152:518-519.

336. Whittaker R, Herrmann D, Bansagi B, Hasan B, Lofra R et al. Electrophysiologic features of SYT2 mutations causing a treatable neuromuscular syndrome. *Neurology*. 2015;85:1964–1971.
337. Wicksell R, Kihlgren M, Melin L, Olofsson O. Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 2004; 46:154–159.
338. Win A, Perattur P, Pulido J, Pulido C, Lindor N. Increased cancer risks in myotonic dystrophy. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:130–135.
339. Wingeier K, Giger E, Strozzi S, Kreis R, Joncourt F et al. Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Neurosci*. 2011;18:90-95.
340. Yazaki M, Yoshida K, Nakamura A, Koyama J, Nanba T et al. Clinical characteristics of aged Becker muscular dystrophy patients with onset after 30 years. *Eur Neurol*. 1999;42:145–149.
341. Yilmaz A, Gdynia H, Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G et al. Cardiac involvement in patients with Becker muscular dystrophy: new diagnostic and pathophysiological insights by a CMR approach. *J Cardiovasc Mag Res*. 2008;10:346-354.
342. Zaki M, Boyd P, Impey L, Roberts A, Chamberlain P. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29:284–288.
343. Zanoteli E, Yamashita H, Suzuki H, Oliveira A, Gabbai A. Temporomandibular joint and masticatory muscle involvement in myotonic dystrophy: a study by magnetic resonance imagin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 4(2), 262-271
344. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*. 1997;146:67–72.
345. Zhang X, Chow C, Sahenk Z, Shy M, Meisler M et al. Mutation of FIG4 causes a rapidly progressive, asymmetric neuronal degeneration. *Brain*. 2008;131:1990–2001.
346. Zifko U, Hahn A, Remtulla H, George C, Wihlidal W et al. Central and peripheral respiratory electrophysiological studies in myotonic dystrophy. *Brain*. 1996; 119:1911-1922.
347. Zimoń M, Baets J, Almeida-Souza L, De Vriendt E, Nikodinovic J et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet*. 2012; 44: 1080-1083.

348. Zuchner S, De Jonghe P, Jordanova A, Claeys K, Guergueltcheva V et al. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in myofusulin 2. *Ann Neurol.* 2006; 59: 276-281.

Интернет източници

349. <http://inspire.jrc.ec.europa.eu/index.cfm/pageid/2/list/7>
350. <http://ern-euro-nmd.eu>
351. http://malattierare.regione.veneto.it/inglese/dicosaparliamo_ing.php, достъпен към януари 2017 г. – сайт на Венециански център по редки болести към университета в Падуа, Италия.
352. www.curesma.org, достъпен към януари 2017 г.
353. www.treat-nmd.eu/gne/patient-registries/international-registry/
354. www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/en/, достъпен към януари 2017 г.
355. www.dm-registry.org, достъпен към януари 2017 г.
356. www.urmc.rochester.edu/neurology/national-registry/documents/2014%20Newsletter.pdf, достъпен към януари 2017.
357. www.ann.org.au, достъпен към януари 2017 г.
358. www.eurordis.org - "Rare Diseases : Understanding this Public Health Priority" Eurordis, November 2005, достъпен към януари 2017 г.
359. www.kukas.info, достъпен към януари 2017 г.
360. www.remudy.jp, достъпен към януари 2017 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1.

Мануално мускулно тестване чрез MRC scale.

- 0 - Без контракция (парализа)
- 1 - Единични мускулни контракции
- 2 - Мускулна контракция с активно движение при елиминиране на гравитацията
- 3 - Пълен обем движения срещу гравитацията
- 4 - Пълен обем движения срещу гравитацията и частична резистентност
- 5 - Пълен обем движения срещу гравитацията и срещу съпротивление

Приложение 2.

Скала за оценяване текстурата (консистенцията) на храната

- 0 т. – може да се храни с всякаква храна, независимо от текстурата и консистенцията
- 1 т. – може да се храни с нарязана или малки парчета храна и избягва твърди храни
- 2 т. – храни се с кашави храни/пюрета
- 3 т. – минимално хранене през устата/необходимост от хранене чрез назогастрална сонда

Скала за оценяване на храненето

- 0 т. – може да изяде едно ястие за времето, необходимо и на останалите хора (зdravi) на масата да приключат своето
- 1 т. – има нужда от допълнително време (<10 мин) да приключи ястието си в сравнение с останалите хора (зdravi) на масата

- 2 т. - има нужда от допълнително време (>10 мин) да приключи ястието си в сравнение с останалите хора (здрaви) на масата
- 3 т. – не може да изяде едно цяло ястие дори и за по-дълго време или с помощ

Скала за оценяване на преглъщането

- 0 т. – никога няма проблеми с преглъщането и никога не се задавя при хранене или пиене;
- 1 т. – рядко (<1 път месечно) има проблеми при преглъщане с определени типове храна
- 2 т. – редовно (>1 път месечно) има трудности при преглъщане на храна/вода или се задавя с храна/вода
- 3 т. – има затруднения при преглъщането на слюнка или секрети

Приложение 3.

***Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)* скала за оценка тежестта на птозата и диплопията**

- 0 степен – поява на двойно виждане/птоза след 60 сек. от началото на теста
- 1 степен - поява на двойно виждане/птоза между 59 и 11 сек. от началото на теста
- 2 степен - поява на двойно виждане/птоза между 10 и 1 сек. от началото на теста
- 3 степен – спонтанна диплопия

Приложение 4.

***QMG* скала за определяне степента на аксиална слабост**

- 1 степен - пациентът успява да задържи позата отговаря на 1-ва степен при време между 119 сек. и 30 сек.
- 2 степен - пациентът успява да задържи позата отговаря на 2-ра степен при време между 29 сек. и 1 сек.

- 3 степен – невъзможност да повдигне главата

Приложение 5.

Скала за физикална оценка при GNE миопатия

4 т. – Извършване на действията без ограничения, без компенсаторни движения, без помощни средства;

3 т. – Извършване на действията независимо, но бавно, може да изпитва затруднения, но без да използва чужда подкрепа;

2 т. – Извършване на действията с помощни средства или чужда подкрепа;

1 т.- Извършване на действията с минимално или умерено подпомагане от страна на друг човек;

0 т. – Извършването на действията е невъзможно или изисква максимално подпомагане от друг човек;

Приложение 6.

Регистрационен формуляр за български пациентски регистър на пациенти с ДМД/БМД

Регистрационен формуляр за български / TREAT-NMD регистър на пациенти с Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен (ДМД)

За да бъдете включен/а в регистъра на пациенти с ДМД, трябва да попълните този регистрационен формуляр, а така също и да прочетете и подпишете информацията за пациента и формуляра за информирано съгласие.

Преди да започнете да попълвате формуляра, моля прочетете инструкциите за попълване. Инструкциите дават обяснение на много неща, които първоначално могат да Ви изглеждат сравнително сложни.

ЗАДЪЛЖИТЕЛНИ КРИТЕРИИ

(Ако не отговорите на всички тези въпроси, няма да можем да включим данните Ви в регистъра.)

Аз съм:

- Пациент
 Представител на пациента *(моля отбележете вярното)*

1. Лични данни на пациента:

Пол: мъж / жена *(зачертайте или изтрийте невярното)*

Първо име: _____

Фамилия: _____

Дата на раждане: ___ / ___ / ____ (дд / мм / гттг)

ЕГН: _____

Адрес
(вкл. пощ.
код): _____

E-mail: _____

Телефон: _____

2. Ако Вие сте представител на пациента (родител/настойник), моля попълнете следните данни:

Име: _____

Адрес: _____

E-mail: _____

Телефон: _____

Връзка с
пациента: _____

3. Каква е диагнозата на пациента, според Вашия лекар?

- Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен
- Прогресивна мускулна дистрофия тип Бекер
- Междинен тип мускулна дистрофия
- Жена носител
- Не знам

4. Какъв е резултата от генетичното изследване на пациента

- Делеция на екзон(и) _____
- Дупликация на екзон(и) _____
- Друга мутация
 - Безсмислена _____
 - Стоп кодон _____
 - Инсерция _____
 - Друга _____

- Пациента се изследва, но резултатите се изчакват
- Пациента е изследван, но не знам резултата

Пациента е изследван в _____ (моля уточнете името на болницата или медицинския център) и давам своето разрешение да се свържете с тази институция и да поискате копие от генетичния резултат, ако е необходимо.

5. Най-добра двигателна дейност в момента (моля отбележете най-подходящия отговор):

- Пациентът може да ходи
- Пациентът не може да ходи, но може да седи самостоятелно без помощ
- Пациентът не може да ходи или да седи

6. Ако пациентът е на 3 години или повече, трябва ли да използва инвалидна количка?

- Пациентът не използва инвалидна количка
- Пациентът използва инвалидна количка понякога (започнал на възраст: _____ години)
- Пациентът използва инвалидна количка винаги (започнал на възраст: _____ години)

7. Пациентът в момента приема ли стероиди (глюкокортикоиди) за Мускулна дистрофия?

- Да, тя/той в момента приема стероиди (глюкокортикоиди)
- Не, не в момента, но в миналото е приемал/а стероиди
- Не, никога не е приемал/а стероиди

8. Пациентът претърпял ли е хирургична интервенция на гръбнака за сколиоза?

- Да
- Не
- Не знам

СИЛНО ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ КРИТЕРИИ

(Ние все още можем да включим данните Ви в регистъра, дори и ако не можете да отговорите на всички тези въпроси, но моля отговорете на колкото се може повече от тях)

9. Има ли някой друг от семейството на пациента със същото заболяване?

- Да
- Не
- Не знам

10. Диагностицирана ли е кардиомиопатия (засягане на сърдечния мускул) при пациента?

- Да
- Не
- Не знам

Ако при пациента е провеждано ултразвуково изследване на сърцето, моля попълнете резултатите до колкото ги знаете:

LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction) _____ %
Дата на изследване _____

11. Пациентът в момента приема ли лекарство за лечение или профилактика на сърдечните функции (като ACE-инхибитори или бета-блокери)?

- Да (ако знаете лекарствата, моля впишете ги тук: _____)
- Не
- Не знам

12. Използва ли пациента редовно приспособление за неинвазивна вентилация?

- Да, през целия ден
- Да, но само понякога (напр. през нощта)
- Не, никога

13. Използва ли пациента инвазивна вентилация?

- Да, през целия ден
- Да, но само понякога
- Не

Ако при пациента е изследвана дихателната функция, моля попълнете резултатите, ако ги знаете:

FVC (Forced Vital Capacity) _____ % (predicted value)

Дата на изследването: _____

14. Пациентът регистрирал ли се е в друг ДМД регистър?

- Да (ако да, моля уточнете: _____)
- Не
- Не знам

15. При пациента правена ли е някога мускулна биопсия?

- Да
- Не
- Не знам

Приложение 7.

Регистрационен формуляр за български пациентски регистър на пациенти със СМА

Регистрационен формуляр за български / TREAT-NMD регистър на пациенти със Спинална мускулна атрофия (СМА)

За да бъдете включен/а в регистъра на пациенти със СМА, трябва да попълните този регистрационен формуляр, а така също и да прочетете и подпишете информацията за пациента и формуляра за информирано съгласие.

Преди да започнете да попълвате формуляра, моля прочетете инструкциите за попълване. Инструкциите дават обяснение на много неща, които първоначално могат да Ви изглеждат сравнително сложни.

ЗАДЪЛЖИТЕЛНИ КРИТЕРИИ

(Ако не отговорите на всички тези въпроси, няма да можем да включим данните Ви в регистъра.)

Аз съм:

- Пациент
 Представител на пациента *(моля отбележете вярното)*

1. Лични данни на пациента:

Пол: _____ мъж / жена *(зачертайте или изтрийте невярното)*

Първо име: _____

Фамилия:
 Дата на раждане: ____ / ____ / ____ (дд / мм / гггг)

ЕГН:

Адрес
 (вкл. пощ. код):

E-mail:

Телефон:

2. Ако Вие сте представител на пациента (родител/настойник), моля попълнете следните данни:

Име: _____

Адрес: _____

E-mail: _____

Телефон: _____

Връзка с пациента: _____

3. Каква е диагнозата на пациента, според Вашия лекар?

- СМА
 Друга
 Не зная

4. Какъв е резултата от генетичното изследване на пациента?

- Хомозиготна SMN1 делеция
 Друга мутация – моля уточнете: _____
 Пациента се изследва, но резултатите се изчакват
 Пациента е изследван, но не знам резултата

Пациента е изследван в _____ *(моля уточнете името на болницата или медицинския център)* и давам своето разрешение да се свържете с тази институция и да поискате копие от генетичния резултат, ако е необходимо.

5. Най-добра двигателна дейност в момента (моля отбележете най-подходящия отговор):

- Пациентът може да ходи
 Пациентът не може да ходи, но може да седи самостоятелно без помощ
 Пациентът не може да ходи или да седи

6. Най-добра двигателна дейност, достигана въобще (моля отбележете най-подходящия отговор и уточнете период и възраст, където е необходимо):

- Пациентът е можел да ходи
 (от възраст ____ години _____ месеца до възраст ____ години _____ месеца)
 Пациентът никога не е можел да ходи, но е можел да седи самостоятелно без помощ
 (от възраст ____ години _____ месеца до възраст ____ години _____ месеца)
 Пациентът никога не е можел да ходи или седи самостоятелно

7. Ако пациентът е на 3 години или повече, трябва ли да използва инвалидна количка?

- Пациентът не използва инвалидна количка
 Пациентът използва инвалидна количка понякога (започнал на възраст: _____ години)
 Пациентът използва инвалидна количка винаги (започнал на възраст: _____ години)

8. Пациентът храни ли се с назо-гастрална сонда?

- Да

Не
 Не знам

9. Пациентът претърпял ли е хирургична интервенция на гръбнака за сколиоза?

Да
 Не
 Не знам

СИЛНО ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ КРИТЕРИИ

(Ние все още можем да включим данните Ви в регистъра, дори и ако не можете да отговорите на всички тези въпроси, но моля отговорете на колкото се може повече от тях)

10. Има ли някой друг от семейството на пациента със същото заболяване?

Да
 Не
 Не знам

11. Използва ли пациентът редовно приспособление за неинвазивна вентилация?

Да, през целия ден
 Да, но само понякога (напр. през нощта)
 Не, никога

12. Използва ли пациентът инвазивна вентилация?

Да, през целия ден
 Да, но само понякога
 Не

Ако при пациента е изследвана дихателната функция, моля попълнете резултатите, ако ги знаете:

FVC (Forced Vital Capacity) _____% (predicted value)

Дата на изследването: _____

13. Пациентът регистрирал ли се е в друг СМА регистър?

Да (ако да, моля уточнете: _____)
 Не
 Не знам

14. Изследвани ли са SMN2 копията при пациента?

Да (ако да, моля посочете резултата тук: _____)
 Не
 Не знам

15. Пациента класифициран ли е в СМА подгрупа?

СМА тип 1
 СМА тип 2
 СМА тип 3
 Не знам

Приложение 8.

Регистрационен формуляр за български пациентски регистър на пациенти с миотонична дистрофия

РЕГИСТРАЦИОНЕН ФОРМУЛЯР ЗА ПАЦИЕНТИ С МИОТОНИЧНА ДИСТРОФИЯ

	Данни, които могат да се попълнят от специалист	Данни, които се попълват от пациента
	Данни, които задължително следва да се попълнят	
1.	Лични данни на пациента Пол: Име: Фамилия: Дата на раждане: Адрес: Пощенски код: Телефон: Е-мейл:	Вашите лични данни Пол: Име: Фамилия: Дата на раждане: Адрес: Пощенски код: Телефон: Е-мейл:

	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Самостоятелна походка-възможна без помощ <input type="radio"/> Самостоятелна походка-възможна с помощ <input type="radio"/> Самостоятелна походка-невъзможна 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Мога да ходя без помощ <input type="radio"/> Мога да ходя, но с помощно средство (патерици, проходилка и т.н) <input type="radio"/> Не мога да ходя самостоятелно
5.	Използване на инвалидна количка <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Непостоянно (от възраст.....) <input type="radio"/> Да, през цялото време (възраст.....) 	Използвате ли инвалидна количка? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Използвам от време на време (започнах на.....години) <input type="radio"/> Използвам непрекъснато (започнах на.....години)
	Данни, които е препоръчително да бъдат попълнени	
	Мускули	
6.	Миотония	Има ли миотонията (схващанията, невъзможността

2.	Клинична диагноза <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Конгенитална Миотонична дистрофия <input type="radio"/> Миотонична дистрофия тип 1 <input type="radio"/> Миотонична дистрофия тип 1- безсимптомно носителство <input type="radio"/> Друга <input type="radio"/> Неизвестна 	Каква е вашата диагноза според вашия доктор? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Конгенитална Миотонична дистрофия <input type="radio"/> Миотонична дистрофия тип 1 <input type="radio"/> Миотонична дистрофия тип 1- без клинични симптоми <input type="radio"/> Друга <input type="radio"/> Не зная
3.	Генетичен резултат <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Миотонична дистрофия тип 1 (триплетна експанзия) <input type="radio"/> Друга мутация..... <input type="radio"/> Очакват се резултати <input type="radio"/> Не е генетично изследван 	Какъв е вашият генетичен резултат? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Миотонична дистрофия тип 1 (триплетна експанзия) <input type="radio"/> Друга мутация..... <input type="radio"/> Очакват се резултати <input type="radio"/> Не е генетично изследван
4.	Най-добра двигателна функция в настоящия момент	Кое от посочените твърдения най-добре описва най-добрата ви двигателна функция за момента? Подчертайте вярното!

	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Тежка <input type="radio"/> Лека <input type="radio"/> Липсва 	при силно стискане да отпуснете мускулите) отрицателен ефект върху ежедневните ви дейности? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Тежко изразен <input type="radio"/> Слабо изразен <input type="radio"/> Не, изобщо
7.	Медикаменти за повлияване на миотонията <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Да, (какви точно) <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не знае 	Приемате ли лекарства за повлияване на миотонията <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Да, (какви точно) <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не знам
	Сърце	
8.	Сърдечно заболяване <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Да, без точна диагноза (възраст.....) <input type="radio"/> Ритъмни или проводни нарушения (възраст.....) <input type="radio"/> Кардиомиопатия (възраст.....) <input type="radio"/> Не 	Поставена ли ви е диагноза сърдечно заболяване? <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Да, без точна диагноза (възраст.....) <input type="radio"/> Ритъмни или проводни нарушения (възраст.....) <input type="radio"/> Кардиомиопатия (възраст.....)

	<input type="radio"/> Не знае	<input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не знам
9.	Устройство за корекция на ритъма <input type="radio"/> Да без уточняване какво (възраст.....) <input type="radio"/> Пейсмейкър (възраст.....) <input type="radio"/> Комбиниран кардиовертер-дефибрилатор (възраст.....) <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не знае	Претърпял ли сте операция за имплантиране на устройство, което контролира или нормализира сърдечния ритъм? <input type="radio"/> Да, без уточняване какво (възраст.....) <input type="radio"/> Да, пейсмейкър (възраст.....) <input type="radio"/> Да, комбиниран кардиовертер- дефибрилатор (възраст.....) <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не знам
10	ЕКГ Направено: Да/ Не/ Не е ясно <input type="radio"/> Синусов ритъм: да/не <input type="radio"/> PR интервал: ms <input type="radio"/> QRS комплекс: ms Дата:	Правена ли ви е някога Електрокардиограма? <input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не знам Ако Да- какви са резултатите? <input type="radio"/> Синусов ритъм: да/не

		<input type="radio"/> PR интервал: ms <input type="radio"/> QRS комплекс: ms Дата на изследване:
11	Ехокардиография Направена: Да/ Не/ Не е ясно ФИ:.....% Дата:	Правена ли ви е някога ехокардиография? <input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не знам Ако да, въведете данните: ФИ:.....% Дата на изследване:
12	Терапия на сърдечното заболяване <input type="radio"/> Да, уточнете <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не е ясно	Примете ли медикаменти за сърдечното си заболяване (АСЕ-инхибитори, Бета-блокери, антиаритмичи)? <input type="radio"/> Да, уточнете <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не знам

	Дихателна функция	
13	Неинвазивна вентилация <input type="radio"/> Непрекъснато <input type="radio"/> Интермитентно <input type="radio"/> Не	Използвате ли устройство за неинвазивна вентилация? <input type="radio"/> Непрекъснато <input type="radio"/> От време на време (през нощта) <input type="radio"/> Не
14	Инвазивна вентилация <input type="radio"/> Непрекъснато <input type="radio"/> Интермитентно <input type="radio"/> Не	Използвате ли устройство за инвазивна вентилация? <input type="radio"/> Непрекъснато <input type="radio"/> От време на време (през нощта) <input type="radio"/> Не
15	Функционално изследване на дишането Направено: Да/ Не/ Не е ясно ФВК.....%	Провеждано ли ви е функционално изследване на дишането <input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не знам Ако да, въведете данните:

	Дата:.....	ФВК:.....% Дата на изследване:
Храносмилателни разстройства		
16	Дисфагия <input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не е ясно	Имате ли нарушена в преглъщането (храната да се задържа в гърлото ви)? <input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не знам
17	Назогастрална сонда <input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не е ясно	Използвате ли назогастрална сонда за хранене? <input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не знам
Други		
18	Операция за катаракта <input type="radio"/> Да (възраст)..... <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не е ясно	Опериран/а ли сте по повод катаракта? <input type="radio"/> Да (възраст)..... <input type="radio"/> Не

		<input type="radio"/> Не знам
15	Умора, сънливост <input type="radio"/> Тежка <input type="radio"/> Лека <input type="radio"/> Не	Чувствате ли се уморен и сънлив през деня, което да затруднява ежедневните ви дейности? <input type="radio"/> Да, изразена <input type="radio"/> Да, но слабо <input type="radio"/> Не
20	Медикаменти за профилактика на умората <input type="radio"/> Да (уточнете)..... <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не е ясно	Приемате ли медикаменти за профилактика на умората <input type="radio"/> Да (уточнете)..... <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не знам
21	Възраст на начало на заболяването <input type="radio"/> От раждането <input type="radio"/> Възраст..... <input type="radio"/> Асимптоматичен <input type="radio"/> Не е ясно	На каква възраст започнаха оплакванията, свързани с мноточичната дистрофия? <input type="radio"/> От раждането до първите 4 седмици <input type="radio"/> Възраст..... <input type="radio"/> Нямам симптоми <input type="radio"/> Не знам

22	Генетично изследване <input type="radio"/> Дата на изследване:..... <input type="radio"/> Име на лабораторията <input type="radio"/> Метод на изследване(Southern, PCR, RP-PCR) <input type="radio"/> Брой повтори:.....bp <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не е ясно	Правено ли ви е генетично изследване? <input type="radio"/> Да <input checked="" type="checkbox"/> Дата на изследване:..... <input checked="" type="checkbox"/> Име на лабораторията: <input checked="" type="checkbox"/> Метод на изследване (Southern, PCR, RP-PCR) <input checked="" type="checkbox"/> Брой повтори:.....bp <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не знам
23	Фамилна обремененост <input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не е ясно	Има ли друг с това заболяване в семейството ви? <input type="radio"/> Да <input type="radio"/> Не <input type="radio"/> Не знам
24	Етническа принадлежност <input type="radio"/> Кавказка (бяла) раса <input type="radio"/> Друга <input type="radio"/> Отказва да отговори	Към кой етнос принадлежите? <input type="radio"/> Кавказка (бяла) раса <input type="radio"/> Друг <input type="radio"/> Отказвам да отговоря

Приложение 9.

Регистрационен формуляр за български пациентски регистър на пациенти с вродени миастенни синдроми

Регистрационен формуляр за пациенти с вродени миастенни синдром - форма за деца и възрастни			
Име	Дата на раждане	Дата на регистриране	
Диагноза	Генетично потвърдена	да/не	
Прием на медикаменти		да/не	
Медикамент	дневна доза	последен прием преди.....часа	
Резултат от скала за оценка на консистенцията на храната	0	1	2 3
Резултат от скала за оценка на времето, необходимо за хранене	0	1	2 3
Резултат от скалата за оценка на преглъщането	0	1	2 3
Спирометрия в седнало положение	ФВК% =		
Спирометрия в легнало положение	ФВК% =		
Резултат от оценка на диплопията и птозата	0	1	2 3
Време за изправяне от пода (първи опит)сек.		
Време за изправяне от пода втори опит)сек.		
Време за задържане на главата под ъгъл 45 градуса в легнало положениесек.		
Време за задържане на ръката под ъгъл 90 градуса спрямо тялотосек.		
Време за задържане на крака под ъгъл 45 градуса спрямо тялотосек.		
Брой изправяния от седнало положение за една минутабр.		
Брой клякания за една минутабр.		
Използване на неинвазивна изкуствена вентилация	да/не часа на ден	
Трахеостомия	да/не		
Респираторни кризи/инфекции	да/не		

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С НАУЧНИЯ ТРУД

Публикации в списания

Кастрева К, Чамова Т, Търнев И. Световни и български регистри на наследствените невромускулни заболявания. Българска неврология, 2016, 17 (2), 128-132.

Кастрева К, Чамова Т, Господинова М, Переновска П, Бичев С, Тодорова А, Търнев И. Български национален регистър на пациентите с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер. Неврология и психиатрия, 2017, 7, 22-26.

Кастрева К, Търнев И. Световни регистри за фенотипизиране на наследствени невропатии. Неврология и психиатрия, 2017, 7, 18-21.

Търнев И, Чамова Т, Сарафов С, Господинова М, Синигерска И, Киров А, Гергелчева В, Тодоров Т, Капрелян А, Ангелова Л, Грудкова М, Генов К, Димитрова Х, Стайков И, **Кастрева** К, Каменов О, Богданова Д, Иванов И, Литвиненко И, Переновска П, Божинова В, Тодорова А. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с редки генетични заболявания – опитът в България. Редки болести и лекарства сираци, 2015, 1, 17-22.

Кастрева К, Чамова Т, Търнев И. Български пациентски регистър за спинална мускулна атрофия като част от международния СМА регистър – анализ на клинични данни. Българска неврология, 2018, 19 (1), 15-19.

Кастрева К, Чамова Т, Търнев И. Сравнителен анализ на фенотипната изява на пациентите от българския и японския национален регистър за GNE миопатия. Неврология и психиатрия, 2018 [под печат]

Kastreva K, Tournev I. Clinical data analysis of the Bulgarian patient registry for myotonic dystrophy type 1 and type 2 – part of the Global TREAT-NMD registry. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, 2018 [in print]

Chamova T, Bichev S, Todorov T, Gospodinova M, Taneva A, **Kastreva** K, Zlatareva D, Krupev M, Hadjiivanov R, Guergueltcheva V, Grozdanova L, Tzoneva D, Huebner A, v. der Hagen M, Schoser B, Lochmuller H, Todorova A, Tournev I. Limb Girdle Muscular Dystrophy 2G in a religious minority of Bulgarian Muslims homozygous for the c.75G>A, p.Trp25X mutation. Neuromuscul Disorders, 2018 [under review]

Wood L, Bassez G, Bleyenheuft C, Campbell C, Cossette L, Moreno A, Dawkins H; Manera JAD, Dogan C, Sherif R, Fossati B, Graham C, Hilbert J, **Kastreva** K, Kimura E,

Korngut L, Kostera-Pruszczyk A, Lindberg C, Lindvall B, Luebbe E, Lusakowska A, Mazanec R, Meola G, Orlando L, Takahashi M, Peric S, Puymirat J, Rakocevic-Stojanovic V, Rodrigues M, Roxburgh R, Schoser B, Segovia S, Shatillo A, Thiele S, Tournev I, van Engelen B, Vohanka S, Lochmüller H. Eight years after an International Workshop on Myotonic Dystrophy Patient Registries: case study of a global collaboration for a rare disease. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2018 [under review]

Презентации

Kastreva K, Bichev S, Sarafov S, Chamova T, Cherninkova S, Litvinenko I, Guergeltcheva V, Ishpekova B, Kalaydjieva L, Jordanova A, Tournev I. Last update on genetic epidemiology of hereditary peripheral neuropathies (HPN) in Bulgaria. 3rd Congress of the European Academy of Neurology, Amsterdam, Netherlands: 24.06-27.06.2017.

Kastreva K, Chamova T, Ishpekova B, Guergeltcheva V, Bichev S, Litvinenko I, Angelova L, Bojinova V, Kalaydjieva L, Jordanova A, Tournev I. Charcot-Marie-Tooth: ethnic differences, genetic and clinical spectrum in Bulgaria. 8th National conference for rare diseases, Plovdiv, Bulgaria: 8.09 – 10.09.2017.

Постери

Кастрева К, Чамова Т, Гергелчева В, Ивайло Т. Глобален регистър на TREAT-NMD мрежата за наследствени неврологични заболявания. XIV Национален Конгрес по Неврология, Златни пясъци, Варна, България: 7.05 – 10.05.2015.

Kastreva K, Chamova T, Guergeltcheva V, Mihaylova V, Cherninkova S, Tournev I. Variability in the clinical course of congenital myasthenic syndrome type I a. 2nd Congress of the European Academy of Neurology, Copenhagen, Denmark: 28.05-31.05.2016.

Кастрева К, Гергелчева В, Ишпекова Б, Божинова В, Чамова Т, Литвиненко И, Чернинкова С, Калайджиева Л, Йорданова А, Търнев И. Наследствени периферни невропатии в България. XV Национален Конгрес по Неврология, Златни пясъци, Варна, България: 2.06 – 5.06.2016.

Kastreva K, Chamova T, Tournev I. Bulgarian patient registry for Duchenne (DMD) and Becker (BMD) muscular dystrophy. 21st International WMS Congress, Granada, Spain: 4.10 – 8.10.2016

Кастрева К, Чамова Т, Търнев И. Клинично проследяване на български пациенти с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и тип Бекер. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитието с международно участие, София, България: 20-22.10.2016.

Kastreva K, Chamova T, Bichev S, Litvinenko I, Ivanov I, Pacheva I, Mihaylova V, Cherninkova S, Bojinova V, Guergeltcheva V, Lochmuller H, Tournev I. Clinical variability of congenital myasthenic syndrome type Ia due to mutation 1267delG in 100 cases. 8th National conference for rare diseases, Plovdiv, Bulgaria: 8.09 – 10.09.2017.