

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
КЛИНИКА ПО КАРДИОЛОГИЯ,
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“**

Д-р Мариана Василева Господинова

**СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ НАСЛЕДСТВЕНИ
НЕВРОМУСКУЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен „Доктор ” по специалност „Кардиология“

**Научни ръководители
Проф. д-р Стефан Веселинов Денчев, дм
Проф. д-р Ивайло Людмилов Търнев, дмн**

СОФИЯ, 2014 ГОД.

Дисертационният труд съдържа 209 страници, онагледен е с 77 таблици и 49 фигури. Библиографията съдържа 245 литературни източници, от които 6 на кирилица и 203 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на разширен Катедрен съвет при Катедрата по вътрешни болести, УМБАЛ “Александровска“ съгласно чл.76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 17.09.2014г. от 16 часа в аудиторията на Неврологична клиника, УМБАЛ „Александровска“ пред научно жури в състав:

Председател:

Проф. д-р Ив. Търнев, дмн (становище)

Членове:

Доц. Н. Златарева, дм (рецензия)

Доц. В. Сиракова, дм (рецензия)

Доц. Д. Гочев, дм (становище)

Доц. М. Токмакова, дм (становище)

Материалите по защитата на дисертационния труд са публикувани на интернет страницата на МУ – София и са на разположение при секретаря на Катедра по вътрешни болести, ул. „Георги Софийски“ 1.

Забележка: Номерацията на фигурите и таблиците не отговаря на тази в дисертационния труд.

Съдържание

Въведение	6
1. Цел и задачи	7
1.1. Цел	
1.2. Задачи	
2. Пациенти и методи на изследване	9
2.1. Клиничен контингент	
2.2. Методи на изследване	
2.2.1. Клинична оценка – анамнеза, физикален статус	
2.2.2. 12-канална ЕКГ	
2.2.3. ЕхоКГ - M-mode, 2D, Doppler (цветен, CW, PW, TDI), speckle tracking.	10
2.2.4. 24-часов Холтер ЕКГ	12
2.2.5. Неврологични и невропсихологични изследвания.	13
2.2.6. Генетичните изследвания	
2.2.7. Статистически методи	14
3. Резултати и обсъждане	
3.1. Сърдечно засягане при прогресивни мускулни дистрофии тип Дюшен и тип Бекер	15
3.2. Сърдечно засягане при миотонични дистрофии тип Steinert	27
3.3. Сърдечно засягане при пациенти с дистални миопатии	37
3.4. Сърдечно засягане при пояс-крайник мускулни дистрофии	40
3.5. Сърдечно засягане при фациоскапулохумерална мускулна дистрофия	43
3.6. Сърдечно засягане при митохондриални миопатии	46
3.7. Сърдечно засягане при транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия	49
4. Изводи	61
5. Приноси	63
6. Списък на публикации и участия в научни форуми	65

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

2D – двуразмерна
АСЕ – ангиотензин конвертиращ ензим
АН – артериално налягане
АРБ – ангиотензин рецепторен блоккер
АХ – артериална хипертония
А-V блок – атриовентрикуларен блок
БМД- Прогресивна мускулна дистрофия тип Бекер
ДББ – десен бедрен блок
ДК – дясна камера
ДКМП – Дилатативна кардиомиопатия
ДМ- Дистални миопатии
ДМД- Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен
ДП – дясно предърдие
ЕКГ- електрокардиография
ЕФИ – електрофизиологично изследване
ЕхоКГ- ехокардиография
ЗСЛК – задна стена на ЛК
ИБС – Ишемична болест на сърцето
ЛББ – ляв бедрен блок
ЛК – лява камера
ЛП – ляво предърдие
ЛЗХБ – ляв заден хемиблок
ЛПХБ – ляв преден хемиблок
МД- Миотонична дистрофия
ММ- Митохондриялни миопатии
МРТ- магнитнорезонансна томография
НМЗ – невро-мускулни заболявания
ПКМД – Пояс-крайник мускулни дистрофии
ПМД- Прогресивна мускулна дистрофия
СН – сърдечна недостатъчност
СЧ – сърдечна честота
ТДО – теледиастолен обем
ТДР – теледиастолен размер

ТСО – телесистолен обем
ТСР – телесистолен размер
ТТЕ – трансторакална ЕхоКГ
ТТР - транстиретин
ФАП – Фамилна амилоидна полиневропатия
ФЕО1- форсиран експираторен обем
ФИ – фракция на изтласкване
ФС – фракция на скъсяване
ФСХМД – Фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия
ФВК- форсиран витален капацитет
IQ- Коефициент на интелигентност
NYHA – Нюйоркска сърдечна асоциация
PW Doppler – пулсов Доплер
CW Doppler – непрекъснат Доплер
TDI – тъканен Доплер
TOL- Tower of London
DT – време на децелерация
FAC – fractional area contraction
IVRT – време на изоволуметрична релаксация
MDPK – миотонична дистрофия – протеин киназа
TAPSE – систолно движение на равнината на трикуспидалния анулус

ВЪВЕДЕНИЕ

Наследствените невромускулни заболявания са редки, инвалидизиращи заболявания, които засягат периферните нерви и мускулите. При голяма част от мускулните дистрофии и при някои от полиневропатиите се наблюдава сърдечно засягане.

Мускулните дистрофии обхващат група от над 50 различни заболявания, които се предизвикват от мутации в различни гени и водят до изява на патологичен фенотип. Описани са X-свързани, автозомно-доминантни и автозомно-рецесивни форми. Мускулните дистрофии се дължат на засягането на широк спектър белтъци, локализирани в различни части и участващи в изпълнението на различни функции на мускулното влакно. Миофибрите се заместват от мастна и съединителна тъкан, което намалява тяхната маса и причинява мускулна слабост. Същият процес се наблюдава и в миоцитите, клетки изграждащи сърдечния мускул, което води до фиброза и нарушена сърдечна функция. Клиничната изява е дилатативна, по-рядко хипертрофична кардиомиопатия с прояви на сърдечна недостатъчност и ритъмно-проводни нарушения.

От групата на наследствените невропатии, при транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия се наблюдава много често сърдечно засягане. Тя е част от групата на амилоидозите, характеризиращи се с отлагане на фибриларен протеин в извънклетъчното пространство и се изявява със сензомоторна периферна полиневропатия, често със засягане на автономната нервна система. Клиничната изява от страна на сърцето е рестриктивна кардиомиопатия, характеризираща се с тежка диастолна дисфункция и прояви на сърдечна недостатъчност и ритъмно-проводни нарушения.

В България не е провеждано систематично и насочено изследване на сърдечните увреждания при пациенти с мускулни дистрофии и невропатии. Някои от тях за първи път са открити и описани в България и за първи път се определя техният сърдечен статус.

1. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1.1.Цел

Да се установи наличието, вида и тежестта на сърдечното засягане при пациенти със следните невромускулни заболявания:

- Дистрофинопатии - прогресивна мускулна дистрофия тип Duchenne и тип Becker
- Миотонична дистрофия тип 1 (Steinert)
- Дистални миопатии
- Пояс-крайник мускулни дистрофии
- Фациоскапулохумерална мускулна дистрофия
- Митохондриални миопатии
- Транстиретинова фамилна полиневропатия

1.2.Задачи

За изпълнението на тази цел си поставихме следните задачи:

- 1.** Да се направи задълбочена клинична оценка, чрез снемане на подробна анамнеза и пълен физикален статус на пациентите за наличие на сърдечно засягане във връзка с невро-мускулното заболяване. Да се установи наличие на друго сърдечно заболяване (ИБС, артериална хипертония, клапно заболяване), което да се има предвид при интерпретацията на получените резултати. Да се потърсят други придружаващи несърдечни заболявания, които могат да доведат до нарушения в сърдечната структура и функция.
- 2.** Да се регистрира и интерпретира ЕКГ при всички пациенти и да се потърсят специфични за съответното заболяване патологични промени.
- 3.** Да се изследва сърдечната структура и функция чрез провеждане на трансторакална двуразмерна и Доплер ехокардиография. Да се направи задълбочена оценка на систолната и диастолната функция на лявата камера. Да се потърсят нарушения в структурата и функцията на дясната камера.
- 4.** Да се проведе насочено изследване на пациентите с Миотонична дистрофия за ритъмно-проводни нарушения.

5. Да се потърси зависимост между тежестта на сърдечното засягане и тежестта на невро-мускулното засягане.
6. Да се потърси зависимост между тежестта на сърдечното засягане и възрастта на пациентите, както и с давността на невромускулното заболяване.
7. Да се потърси зависимост между тежестта на сърдечното засягане и други клинични показатели като вентилаторна и когнитивна функция.

2. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

2.1. Пациенти

В периода м. ноември 2009 – м. март 2014 год. са изследвани 204 пациенти със следните невро-мускулни заболявания:

- 53 пациенти с дистрофинопатии - 45 с ДМД и 8 с БМД
- 42 пациенти с МД тип 1
- 21 пациенти с Дистални миопатии – 12 с GNE миопатия /Херeditарна миопатия с телца на включвания, дистална миопатия тип Нонака/, 2 – Дистална миопатия с гласова и фарингеална слабост с дефицит на матрикс 3, 1 – дезминопатия, 6 – Дистална миопатия с дефицит на филамин С.
- 13 пациенти с Пояс-крайник мускулни дистрофии - седем пациенти с телетонинопатия (ПКМД 2G) и шест с гамасаркогликанопатия (ПКМД 2C).
- 34 пациенти с Фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия
- 17 пациенти с Митохондриални миопатии
- 24 пациенти с ФАП.

Изследвани са **16 здрави контроли.**

2.2. Методи на изследване

2.2.1. Клинична оценка – анамнеза, физикален статус

Осъществена е цялостна и задълбочена клинична оценка на пациентите чрез снемане на подробна анамнеза и пълен физикален статус. При всички пациенти е измерено АН в легнало положение след 5 мин покой. Измерена е сърдечната честота чрез аускултация на сърце за една минута.

2.2.2. ЕКГ

При всички пациенти е регистрирана 12-канална ЕКГ. Абнормна ЕКГ е дефинирана като наличие на един или повече от следните белези: различен от синусов ритъм, проводни нарушения (ДББ, ЛББ, А-V блок, ЛПХБ, ЛЗХБ, неспецифичен вълнакамерен блок), нисък или висок волтаж на QRS комплекса, отклонения в ST сегмента и Т вълната, патологичен Q зъбец, удължаване на QT интервала. Нисък волтаж в периферните

отвеждания е дефиниран като средна амплитуда на QRS комплекса в отвеждания I, II, III, aVL и aVF от 0.5 mV, а в прекордиалните отвеждания като сумата от амплитудата на S-зъбца във V1 и средно аритметично от амплитудата на R зъбците във V5 and V6 от 1.5 mV.

2.2.3. ЕхоКГ - M-mode, 2D, Doppler (цветен, CW, PW, TDI), speckle tracking

При всички пациенти е проведена стандартна двуразмерна трансторакална ехокардиография. При част от пациентите изследването е осъществено с ехокардиографска машина HP SONOS 5500 с 2,5 MHz phased-array трансдюсер, а при останалите с апарат Aloka Prosound alfa10 с 3,5 MHz phased-array трансдюсер. Ехокардиографското изследване е проведено според последните международни стандарти [Lang, R. M. et al.,2006]. При всички пациенти е приложен пълен протокол за трансторакална ехокардиография според последните препоръки на Европейската Асоциация по Ехокардиография (EACVI) [Evangelista, A. et al.,2008]. Изследванията при всички пациенти са записани в дигитален формат. Пациентите са изследвани в ляво странично положение, а при невъзможност за заемане на това положение - на гръб. Използваните ехокардиографските методи са M-mode, двуразмерна ЕхоКГ, цветен, PW и CW доплер ЕхоКГ, PW TDI и speckle tracking ЕхоКГ. Използвани позиции са парастернална, апикална и субкостална.

M-mode ЕхоКГ е използвана при измерване на ТДР и ТСР на лява камера от парастернална позиция по дългата ос, перпендикулярно на септум и ЗСЛК в теледиастола с изчисление на ФС на ЛК по формулата на Teiholds (ТДР-ТСР/ТСРХ100). С M-mode от същата позиция е измерена диастолната дебелина на септум и задна стена на ЛК в средата на диастолата. Мускулната маса на ЛК е изчислена автоматично от апарата след измерване на необходимите параметри (дебелина на септум и ЗСЛК и диастолен размер).

С 2D ехокардиография от парастернална позиция по дългата ос са измерени предно-заднен размер на ЛП и размер на ДК. С 2D ехокардиография от апикална позиция 4-кухини са измерени площ на ЛП и ДП. ЛП обем е изчислен по формулата $(0.85 \times A1 \times A2)/(L_1-L_2/2)$, след което е изчислен съответният индекс [Nagueh, S. et al.,2009]. От същата позиция са измерени ТДО, телесистолен обем ТСО на ЛК в две равнини (4-кухини и 2-кухини), ФИ на ЛК по метода на Симпсон. Свободната стена на ДК е измерена от субкостална позиция в Zoom mode.

При пациентите под 16 г е използван **Z score** за оценка и сравнение на измерените ЛК размери и обеми (патологичен Z score > 2) [Lopez, L. et al.,2010]. Z score се изчислява на базата на телесната повърхност.

PW Doppler ЕхоКГ е използвана за оценка на диастолния митрален кръвоток с пробен обем от 3 мм на върха на платната на митралната клапа от апикална позиция, 4-кухини. Измерените показатели са максимална скорост на ранно диастолно пълнене (Е вълна), максимална скорост на пълнене в теледиастола (А вълна), отношение на Е/А, време на децелерация. Посредством пулсов Доплер с пробен обем между митралната и аортната клапа е измерено времето на изоволуметрична релаксация (времето между затварянето на аортната клапа и отварянето на митралната клапа).

С пулсов тъканен доплер, с пробен обем, разположен до 1 см от пръстена на митралната клапа – септум и латерална стена и пръстена на трикуспидална клапа са измерени тъканни миокардни систолни и диастолни скорости – систолна миокардна скорост - s, ранна диастолна миокардна скорост - e', късна диастолна миокардна скорост - a'.

Цветен и непрекъснат Доплер са използвани за оценка на кръвотока през сърдечните клапи.

Резултатите от измерванията с Доплер ЕхоКГ са в резултат от усредняване на 3 последователни цикъла.

Speckle tracking ехокардиография е използвана при част от изследваните пациенти за оценка на лонгитудиналната ЛК

сistolна функция чрез измерване на глобалния и регионален миокарден стрейн. Изследван е лонгитудиналният стрейн в 17 сегмента – на базално и средно ниво (преден септум, предна стена, предно-латерална стена, долно-латерална стена, долен септум), на апикално ниво (септум, предна, латерална и долна стена) и дистален апикален сегмент. Всички образи от двуразмерната ехокардиография са скенирани с честота на ултразвуковия сигнал от между 50-70 frames/s. Записите са направени при задържане на дишането в края на експириума при една и съща честота на ултразвуковия сигнал, 3 образа – апикална позиция по дългата ос, апикална позиция 4-кухини и апикална позиция 2-кухини. Така архивираните образи са трансферирани до работна станция Prosound Lab – DAS-RS1 за off-line анализ [Victor Mor-Avi, 2011].

Използвани показатели за **ЛК систолна функция** са ТДР, ТСР, ФС, ТДО, ТСО, ФИ, систолна миокардна скорост – s, глобален и сегментен лонгитудинален стрейн.

Използвани показатели за **ЛК диастолна функция** са максимална скорост на ранно диастолно пълнене (Е вълна), максимална скорост на пълнене в теледиастола (А вълна), отношение на Е/А, време на децелерация (DT), време на изоволуметрична релаксация (IVRT), ранна миокардна диастолна скорост (e'), късна миокардна диастолна скорост (a'), отношение на Е/ e' ср., ЛП – размер, площ, обем (И). Тежестта на диастолна дисфункция е определена според препоръките на ASE [Nagueh, S. et al., 2009].

Показатели за оценка на **ДК структура и функция** са ДК размери, ДП – размер, площ (И), дебелина на свободна стена на ДК, TAPSE, FAC, s – вълна – максимална миокардна систолна скорост [Jurcut, R et al., 2010, Rudski, L. G. et al., 2010].

2.2.4. 24-часов Холтер ЕКГ

Холтер ЕКГ е проведен на ECG Holter Monitoring System MT-200. За редки надкамерни екстрасистоли приемаме <100/24 ч, а за редки камерни екстрасистоли <30/час екстрасистоли. Сигнификантни паузи приемаме над 3 сек.

2.2.5. Неврологични и невропсихологични изследвания

Пациентите са изследвани **неврологично**, като за обективизиране на тежестта на мускулната слабост и определяне на корелации със сърдечното засягане са използвани следните скали за оценка:

- ММТ (мануално мускулно тестване) чрез MRC (Medical research council) при всички болни
- North star ambulatory assessment scale- при пациенти с дистрофинопатии
- MIRS (Muscle impairment rating scale) при пациенти с миотонични дистрофии

ЕНГ и ЕМГ при пациентите са извършени на преносим електромиограф Dantec–Keypoint (Natus, Copenhagen, Denmark).

Невропсихологичното изследване включва тест за общ коефициент на интелигентност (IQ) и тестът Tower of London (TOL) за изследване на екзекутивни функции.

2.2.6. Генетични изследвания

ДНК диагностика при дистрофинопатии

Осъществен е **MLPA анализ** за делеции и дупликации в дистрофиновия ген. При пациентите, при които не са установени делеции и дупликации при MLPA анализа е извършено секвениране на дистрофиновия ген.

ДНК диагностика на МД тип 1

- **Short PCR** – обикновена амплификация чрез полимеразна верижна реакция за определяне размера на нормалните алели, съдържащи CTG повтора в DMPK гена (19q13.32).
- **TP-PCR** – специфична амплификация чрез полимеразна верижна реакция, при която се използва специфичен химерен праймер-опашка, който е комплементарен на повторения CTG регион и хибридизира върху него.
- **PCR/Southern blot** – този тест се използва за приблизително оразмеряване на експандирания алел. По размера на експанзията може да се прогнозира началото на първите симптоми, тежестта и прогресията на заболяването.

ДНК диагностика при ФАП

Изолиране на ДНК от подбрана група пациенти за анализ

Провеждане на полимеразна верижна реакция (PCR)

Секвениране на получените фрагменти и отчитане на автоматичен секвенатор

2.2.7. Статистически методи

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 13.0 и IBM SPSS Statistics 19.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

Бяха приложени следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. **Вариационен анализ** – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.

3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.

4. **Алтернативен анализ**– за сравняване на относителни дялове.

5. **Точен тест на Фишер** – за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

6. **Непараметричен тест на Шапиро-Уилк** – за проверка вида на разпределението.

7. **T-критерий на Стюдънт** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

8. **Непараметричен тест на Ман-Уитни** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

9. **Регресионен анализ** – за проверка наличието на зависимост между количествени признаци и определяне модела на тази зависимост.

10. **Корелационен анализ** – за търсене на линейна зависимост между количествени признаци.

11. **Нелинеен регресионен анализ** – за търсене на зависимост между количествени признаци.

3. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

3.1. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРОГРЕСИВНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ ТИП ДЮШЕН

3.1.1. Демографска и клинична характеристика

Изследваният клиничен контингент включва 45 пациенти. Демографските и клинични резултати са представени в табл. 1. От изследваните 45 болни – 23 (51,1%) са с невъзможност за самостоятелна походка. Петима от пациентите (11,1%) са с изразена хронична дихателна недостатъчност от рестриктивен тип на неинвазивна вентилация в амбулаторни условия. Симптоми на изявена сърдечна недостатъчност са установени при двама пациенти на 16 и 20 г (4,4%). При 16 (35,6%) от пациентите има данни за синусова тахикардия (СЧ > 100 уд/мин), средна сърдечна честота $114 \pm 11,5$ уд/мин.

Таблица 1. Демографски и клинични данни при пациенти с ПМД тип Дюшен.

Показатели	Резултати	min/max
Възраст, год	11,5 \pm 4,3	6-23
Мъже/жени	45/0	
Ръст (см)	141,8 \pm 19,6	112-178
Тегло (кг)	42,6 \pm 17,3	20-75
СЧ (уд/мин)	97,02 \pm 15,61	68-138
САН/mmHg	113,8 \pm 10,5	100-130
ДАН/mmHg	75 \pm 5,4	70-80

3.1.2. ЕКГ промени

При всички пациенти са регистрирани високи R зъбци във V1,V2 отвеждания с патологично съотношение R/S, както и дълбоки Q зъбци в I, II, III, aVL, AVF, V5,V6. Не са регистрирани ритъмно-проводни нарушения на ЕКГ.

3.1.3. Резултати от ехокардиографското изследване

При изследваните пациенти с ДМД са налице нормални размери, обеми, ФИ и ФС на ЛК. Установен е увеличен теледиастолен размер (z-score > 2) на ЛК при един и увеличен

телесистолен размер при шест (13,3%) пациенти. При разделяне на пациентите по възрастови групи се наблюдава увеличен ТСР в групите пациенти на 16, 21 и 23 години и на ТДР при групата на 16 год. (табл. 2). При 11 (24,4%) от пациентите е установена ФС < 30% и ФИ < 55%, т.е. е налице изявена ЛК систолна дисфункция - лекостепенна (ФИ 45%-55%) при 8, при двама - умерена (ФИ 35%-45%) и при един - тежка (ФИ < 35%). Установено е понижение на ФС и ФИ при всички изследвани пациенти след 15 годишна възраст (табл.2). Изключение прави един пациент на 20 год, при който е установена ЛК хипертрофия с намалени размери на ЛК и запазена систолна функция. При петима от пациентите (11,1%) са регистрирани сегментни нарушения в кинетиката – долно-латерална хипокинезия - при един пациент на 15 год. и четирима на 16 год.

Установени са отклонения в някои от показателите за диастолна функция. При разделяне на пациентите в 4 възрастови групи – 1 гр. - 6-9г., 2 гр. - 10-13г., 3 гр. - 14-18г., 4 гр. - 19-23 г са установени отклонения при 24 (53,3%) от пациентите (табл. 3). Установено е намаление на отношението Е/А във 3 и 4 група (28,9%). Установено е намаление на ранната диастолна тъканна скорост (e') на латералната стена във 2, 3 и 4 група (62,2%) и на септума в 4 група (8,9%). Нарушенията в диастолната функция са по типа на нарушена ЛК релаксация (лекостепенна диастолна дисфункция) с изключение на двама пациенти на 16 и 20 г, при които е установено патологично увеличение на отношението E/e' , т.е. е налице тежка диастолна дисфункция. Единият от тези пациенти е и със съпътстваща тежка ЛК систолна дисфункция, а вторият пациент на 20 год. с ЛК хипертрофия и намалени сърдечни кухини. Не са установени отклонения в размера на ЛП.

Таблица 2. Ехокардиографски показатели и резултати за оценка на ЛК систолна функция според възрастта на пациентите с ДМД.

Възраст (год)	N	СЧ	ЛКДР	ТДР z-score	ЛКСР	ТСР z-score	ФС Teih	ТДО	ТСО	ФИ Sim
6	3	115	35,8	0,2	22,0	-0,1	38,3	44,7	17,6	61,3
7	4	108	38,3	0,4	25,0	0,5	35,3	55,5	22,8	58,8
8	5	90	34,4	-1,1	22,4	-0,6	31,4	48,8	18,8	61,8
9	5	90	36,0	-0,7	23,8	-0,2	33,8	53,6	17,8	66,8
10	6	97	38,5	-0,4	24,7	-0,3	36,3	83,0	36,0	57,0
11	6	87	37,8	-0,9	25,5	-0,2	33,2	64,3	24,5	61,2
12	1	88	41,0	-0,4	26,0	-0,4	38,0	76,0	23,0	65,0
13	2	108	42,0	-0,9	26,5	-1,8	36,5	63,0	25,0	61,0
14	2	89	41,5	-0,6	28,5	0,3	32,5	62,5	23,5	64,0
15	2	99	39,5	-1,9	28,5	-0,03	28,5	68,5	30,5	53,5
16	4	101	53,5	2,2	43,0	4,5	20,3	137,5	83,3	41,0
17	1	88	46,00	0,19	34,00	1,77	27,00	96,00	48,00	54,0
20	2	107	38,0	-2,4	26,5	-0,93	33,5	69,5	30,50	62,0
21	1	118	45,0	-0,12	37,0	2,75	18,0	75,0	42,0	44,0
23	1	87	53,0	1,56	40,0	3,2	23,0	110,0	56,0	48,0

При изследваните пациенти с ДМД показателите за ДК са в нормални граници. Това се отнася, както за размерите на ДК и ДП, така и за показателите за ДК функция. При пациентите на 20, 21 и 23 години е установено понижение на систолната миокардна тъканна скорост на трикуспидалния пръстен ($s' < 10$ см/сек), което е белег за субклинична систолна дисфункция на ДК при тези пациенти, но това не се отразява на ДК функция за цялата група.

Таблица 3. ЕхоКГ показатели и резултати за оценка на ЛК диастолна функция според възрастта на пациентите с ДМД.

Възраст (год)	6-9	Рефер. стой-ности	10-13	Рефер. стой-ности	14-18	Рефер. стой-ности	20-23	Рефер. стой-ности
Брой	17		15		9		4	
E, cm/s	100,2± 4,7	94,4± 14,8	87,1± 5,3	94,5±16	83,8± 7,5	90,3± 17,8	62,7± 16,9	60-80
A, cm/s	57,3± 7,8	49,4± 12,5	58,7± 5,6	49,5± 13,8	57,6± 7,3	45,5± 13,2	56,7± 12,2	19-35
E/A	1,9±0,4	2,0±0,5	1,5±0,2	2,0±0,6	1,6±0,1	2,1±0,7	1,2±0,5	1.5 ±0.4
DT, ms	147,4± 9,0		185,3± 28		166,3± 23,8		194,7± 33,6	166 ± 14
e' sept., cm/s	14,1± 1,1	13,4± 1,3	11,7± 2,1	14,5± 2,6	12,0± 3,2	14,9± 2,4	9,0±2,7	15.5± 2.7
e' lat., cm/s	18,5± 2,5	17,2± 1,3	13,5± 4,3	19,6± 3,4	14,7±2, 3	20,6± 3,8	12,3± 1,5	19.8± 2.9
E/e'	6,6±0,9	6,5±1,8	7,2±1,4	5,8±1,4	7,0±2,1	5,6±1,4	8,2±3,7	

3.1.4. Анализ на връзката между някои от показателите за сърдечна функция с демографски и клинични показатели.

При 35 от пациентите е потърсена зависимост между някои от показателите за сърдечна функция с демографски и клинични показатели като възраст, физическото състояние и мускулна сила, вентилаторна функция и когнитивна функция.

От табл. 4 става ясно, че съществува сигнификантна връзка между **ФС и вентилаторната функция** изразяваща се в значимо по-висок процент на нарушена вентилаторна функция при наличие на понижена ФС.

Таблица 4. Анализ на връзката между ФС и вентилаторна функция.

Вентилаторна функция	ФС				P
	Не		Да		
	N	%	N	%	
0	15	75,00	1	16,67	0,018
1	5	25,00	5	83,33	

От табл. 5 се вижда, че:

- При наличие на понижена ФС, възрастта и когнитивната функция имат по-високи средни стойности, а останалите показатели – по-ниски;
- Недостатъчният брой случаи с понижена ФС не дава възможност да се направят достоверни статистически изводи.

Таблица 5. Анализ на връзката между ФС и показателите - възраст, физическото състояние и мускулна сила

Показател	ФС						P
	Не			Да			
	N	X	SD	N	X	SD	
Възраст	27	10,04	3,12	7	14,71	4,39	-
North star ambulatory assessment score	22	10,73	12,69	7	3,57	8,14	-
MRC m. Deltoideus	21	3,90	1,26	6	2,17	1,47	-
MRC m. quadriceps femoris	21	3,00	1,26	6	1,33	1,75	-

От табл. 6 става ясно, че **съществува сигнификантна връзка** между **понижената ФИ и вентилаторната функция** изразяваща се в значимо по-висок процент на нарушена вентилаторна функция при наличие на понижена ФИ.

Таблица 6. Анализ на връзката между ФИ вентилаторна функция.

Вентилаторна функция	ФИ Sim				P
	Не		Да		
	N	%	N	%	
0	14	82,35	2	25,00	0,010
1	3	17,65	6	75,00	

От табл.7 се вижда, че:

- При наличие на понижена ФИ, възрастта има висока средна стойност, а останалите показатели – по-ниска;
- При възрастта разликата има статистическа значимост, а при MRC m. deltoideus – гранична сигнификантност ($p < 0,1$).

Таблица 7. Анализ на връзката между ФИ и показателите - възраст, физическото състояние и мускулна сила

Показател	ФИ Sim						P
	Не			Да			
	N	X	SD	N	X	SD	
Възраст	23	9,96	3,10	9	14,00	4,64	0,030
North star ambulatory assessment score	19	10,63	13,01	9	6,67	10,07	0,703
MRC m. Deltoideus	18	4,06	1,16	8	2,75	1,67	0,053
MRC quadriceps femoris	18	3,11	1,23	8	1,88	1,81	0,100

От табл. 8 се вижда, че:

- При наличие на по-ниски стойности на e' септум, възрастта има по-висока средна стойност, а останалите показатели – по-ниска;

- При възрастта, MRC m. Deltoideus и MRC m. quadriceps femoris разликата има статистическа значимост.

Таблица 8. Сравнителен анализ на количествените показатели според е' септум.

Показател	е' septum						P
	Не			Да			
	N	X	SD	N	X	SD	
Възраст	20	9,85	2,72	15	12,87	4,60	0,034
North star ambulatory assessment score .../34	15	9,33	11,62	15	8,13	12,58	0,529
MRC m. Deltoideus	16	4,06	1,12	12	2,83	1,59	0,041
MRC m. quadriceps femoris	16	3,19	1,22	12	1,92	1,56	0,033
IQ	16	89,63	13,10	12	83,42	18,48	0,307

От табл. 9 се вижда, че:

- При наличие на по-ниски стойности на е' лат., възрастта и когнитивната функция имат по-високи средни стойности, а останалите показатели – по-ниски;
- При възрастта, MRC m. Deltoideus и MRC m. quadriceps femoris разликата има статистическа значимост, а при North star ambulatory assessment score .../34 – гранична сигнификантност.

Таблица 9. Сравнителен анализ на количествените показатели според е' лат.

Показател	е' лат.						P
	Не			Да			
	N	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Възраст	18	8,83	2,23	16	13,38	3,83	<0,001
North star ambulatory assessment score .../34	13	15,00	13,29	16	4,19	8,49	0,058
MRC m. Deltoideus	14	4,29	1,20	13	2,85	1,34	0,005
MRC m. quadriceps femoris	14	3,43	1,28	13	1,92	1,32	0,004
IQ	14	87,36	13,33	13	87,54	18,50	0,977

Заклучение

1. Прояви на сърдечна недостатъчност са установени при двама пациенти (4,4%). Синусова тахикардия е установена при 35,6% от пациентите.
2. Типични за заболяването ЕКГ промени са регистрирани при всички изследвани пациенти. Не са регистрирани клинично значими ритъмно-проводни нарушения.
3. ЛК систолна дисфункция е установена при 24,4% от пациентите, като се изявява след 15 год. възраст.
4. Установено е понижение на систолните миокардни тъканни скорости на трикуспидалния клапен пръстен при пациентите след 19 год.
5. При 53,3% от пациентите има данни за отклонение в някои от показателите за ЛК диастолна функция, като засягането се увеличава с възрастта и предшества систолната дисфункция.

Най-ранен предиктор на сърдечно засягане (от 10 годишна възраст) е понижението на ранната диастолна скорост на латералната част на митралния клапен пръстен - e^c .

6. Установена е статистически значима зависимост между показателите за мускулна сила (NSA score and MRC scale) и стойностите на e^c на латералния пръстен (съответно $p < 0,005$; $p < 0,004$), но не и с ФИ (вероятно поради малката бройка пациенти с понижена ФИ).
7. Установена е положителна корелация между намалената ФИ и понижената вентилаторна функция ($p < 0,010$). Повече пациенти с намалена вентилаторна функция се установяват в групата пациенти с понижени диастолни миокардни скорости (e^c) без да се достига сигнификантност ($p > 0,05$).
8. Установена е положителна зависимост между тежестта на сърдечното увреждане и възрастта на пациентите.

Обсъждане

Резултатите от нашето изследване показват наличие на сърдечно засягане при пациентите с ДМД, като честотата и тежестта се увеличават с възрастта. Увреждането засяга миокарда и води до развитие на кардиомиопатия. Клинично изявена сърдечна недостатъчност при изследваните от нас пациенти се среща относително рядко. Това вероятно се дължи от една страна на факта, че по-голямата част от изследваните пациенти са в по-ранна възраст преди да е настъпило значително засягане на сърдечния мускул, а от друга, тези при които е налице ЛК дисфункция са в инвалидна количка със значително ограничен физически капацитет, което вероятно маскира симптомите на сърдечна недостатъчност.

ЕКГ промени се установяват рано в развитието на заболяването. Най-често срещаният белег, който установяваме при всички пациенти са патологично високите R зъбци във V1–V3 отвеждания. По литературни данни това се дължи на загуба на електрически сили в резултат на ограничена фиброза в базалната част на задната стена на ЛК. При разпространение на фиброзта

към латералната стена се появяват дълбоки Q зъбци в отвеждания I, AVL, V6 и по-рядко към долните (II,III,AVF) и предните (V1-V4) отвеждания [Spurney, C. 2011].

Златният стандарт за оценка на ЛК систолна функция при пациенти с ДМД са ФИ и ФС, измерени с конвенционална ЕхоКГ. Установените нормални показатели за ФИ и ФС при групата като цяло намира обяснение във факта, че около половината пациенти са на възраст до 10 години и още около една трета на възраст до 15 години, т.е. преди да е налице значително засягане на сърдечния мускул. При изследваните от нас пациенти, ЛК систолна дисфункция се изяснява след 15 годишна възраст. Първите белези на ЛК засягане, които установяваме са намалени ранни диастолни скорости на пръстена на митралната клапа след 10 год. възраст, т.е. появата им предшества изясняването на систолната дисфункция. По-ранни промени се установяват на латералната част на митралния пръстен. Тази находка корелира с данните от патолого-анатомичните изследвания върху сърца на починали болни с ДМД, при които е установена най-силно изразена дегенерация на миоцитите и заместването им с фиброзна и мастна тъкан в долно-латералната стена на ЛК [Mogiuchi T. et al., 1993]. Тези данни са потвърдени и при изследвания при пациенти с ДМД с МРТ [(Moro A et al., 2009)]. В литературата има данни за понижени тъканни миокардни скорости като израз на субклинична ЛК дисфункция при бессимптомни пациенти с ДМД на възраст 8,8 год [(Gitrakos N. et al., 2006)]. Други автори също намират значително намалени миокардни тъканни скорости в долно и предно-латералната стена на ЛК при пациенти с ДМД (средна възраст 7,9 год) при запазена ЛК систолна функция [Markham L.W. et al., 2006, Mertens L. et al., 2008]. Тези проучвания показват наличие на субклинична ЛК дисфункция преди установяване на понижени ФИ и ФС.

Установените от нас понижени ранни диастолни миокардни скорости могат да се използват като ранен предиктор за сърдечно засягане и да насочат вниманието към

търсене на белези на субклинична ЛК систолна дисфункция и своевременно започване на лечение с АСЕ инхибитори и бета-блокери.

Въпреки установените нарушения в диастолната функция на ЛК, не бяха установени отклонения в големината на ЛП, но ограничение на изследването е липсата на по-задълбочено изследване на функцията на ЛП. Прави впечатление и по-късното засягане на ДК, което вероятно се дължи на по-малкото следнатоварване в сравнение с ЛК.

Беше потърсена зависимост между тежестта на мускулното и сърдечно засягане при изследваните от нас пациенти с ДМД и беше установено, че с увеличаване на тежестта на мускулно засягане има данни за по-тежко сърдечно засягане. Също така беше установена положителна корелационна връзка между понижената вентилаторна функция и влошените показатели за нарушена сърдечна функция. Тези данни показват паралелно намаляване на функцията на периферните мускули, сърдечния мускул и мускулите на гръдния кош, отговорни за дихателната функция. Този факт подкрепя тезата за общ механизъм на мускулната увреда.

3.1.5. Прогресивна мускулна дистрофия тип Бекер

Изследвани са осем пациента от мъжки пол на средна възраст $27,6 \pm 10,3$. Всички пациенти са със запазена самостоятелна походка. Няма данни за придружаващи сърдечно-съдови заболявания. Не са установени клинични данни за сърдечна недостатъчност. Установена е средна сърдечна честота - $73,4 \pm 11,6$ буд/мин., средно систолно АН - $120,0 \pm 12,3$ mmHg, средно диастолно АН - $78,0 \pm 8,4$ mmHg.

Левокамерна систолна дисфункция с $ФИ < 55\%$ е установена при 4 пациенти ($ФИ$ 26-52%), като при двама се касае за леко изразена дисфункция с $ФИ$ съответно 50% и 52%, при един умерено изразена с $ФИ$ 39% и при един тежка ЛК дисфункция с $ФИ$ 26% (табл. 10).

Таблица 10. ФИ при отделните пациенти с ПМД тип Бекер.

Пациенти/възраст/ Год	ФИ %
1/15	50
2/32	63
3/26	52
4/47	59
5/25	68
6/34	26
7/26	39
8/16	62

Не е установена връзка между възрастта на пациентите и ЛК систолна дисфункция. Най-изразена ЛК систолна дисфункция е установена при най-младия пациент на 15 год. При четирима пациенти има данни за намалена лонгитудинална систолна миокардна скорост на септума (s'септ.) и при двама на латералната стена (s'лат.). При трима пациенти има данни за понижени ранни диастолни миокардни скорости на септума (e'септум) и при двама на латералната стена (e'лат.). Няма данни за засягане на ДК.

От получените резултати е видно наличието на КМП при половината от изследваните пациенти с БМД. Ограниченият брой болни не позволява търсене на зависимости между отделни показатели.

3.2. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИОТОНИЧНА ДИСТРОФИЯ ТИП 1 (STEINERT)

3.2.1. Пациенти и клинична характеристика при миотонична дистрофия тип 1 (Steinert)

Изследваният клиничен контингент включва 42 пациенти с Миотонична дистрофия тип 1. Демографските и клинични данни са представени в табл. 11. Средната възраст на начало на заболяването е $25,2 \pm 13,3$ г. Средната продължителност на заболяването е $11,8 \pm 8,1$ г. При трима от пациентите има данни за лекостепенна, контролирана АХ. При останалите пациенти няма данни за придружаващи сърдечно-съдови заболявания.

Таблица 11. Клинични и демографски данни при пациенти с Миотонична дистрофия тип 1.

Пациенти	N = 42	Мин/макс
Възраст, год	$37,67 \pm 14,72$	15-64
Мъже/жени	15/27	
Ръст, см	$167,88 \pm 7,70$	156-190
Тегло, кг	$63,19 \pm 10,72$	43-75
BSA m ²	$1,71 \pm 0,17$	1,39-1,95
СЧ	$73,83 \pm 14,72$	50-90
САН	$111,94 \pm 13,41$	90-140
ДАН	$67,78 \pm 10,18$	50-90

3.2.2. ЕКГ промени и ритъмно-проводни нарушения

Патологични промени в ЕКГ са регистрирани при 23 (55%) от изследваните пациенти. Данните са представени в табл 12. При 25 от пациентите е регистриран 24 часов запис с Холтер ЕКГ. Данните са представени в табл. 13.

Таблица 12. ЕКГ промени при пациенти с Миотонична дистрофия тип 1.

ЕКГ промени	Брой пациенти	%
Синусов ритъм	41	97,6
Синусова брадикардия	3	7,1
Предсърдно мъждене – хронично	1	2,4
A-V блок I степен	7	16,7
ЛББ	4	9,5
НДББ	1	2,4
ЛПХБ	4	9,5
Неспецифично нарушена вътрешкамерна проводимост	10	23,8
Реполаризационни промени	4	9,5

Таблица 13. Ритъмно-проводни нарушения от 24-часов Холтер ЕКГ при пациенти с с Миотонична дистрофия тип 1.

Холтер ЕКГ – 25 пациента	Брой пациенти	%
Надкамерни Ех	14	56
Камерни Ех	14	56
Предсърдно мъждене – хронично	1	4
Предсърдно мъждене – пристъпно	1	4
Паузи > 3 сек	1	4
Паузи < 3 сек	4	10

3.2.3. Ехокардиографски промени

Основните ехокардиографски резултати са представени в табл. 14. При двама пациенти (5%) е установена лекостепенна ЛК систолна дисфункция с ФИ <55% при ЛББ. Установени са понижени миокардни систолни скорости (s вълна) на септалната част на митралния клапен пръстен ($7,1 \pm 1,1$ cm/s) при 11 пациенти (26,2%) и на латералната част ($7,7 \pm 1,3$ cm/s) при 12 пациенти (28,6%). Лекостепенна симетрична ЛК хипертрофия е установена при 3 (7,1%) пациенти, двама с анамнестични данни за АХ.

Диастолна дисфункция по типа на нарушена ЛК релаксация, съответно с удължено време на децелерация ($255,5 \pm 22,7$ msec) и отношение на E/A ($0,8 \pm 0,1$) е установена при 11 пациенти (26,2%). Резултатите от тъканния Доплер потвърждават този резултат със съответно намалена ранна миокардна диастолна скорост на септалната част на митралния клапен пръстен ($7,9 \pm 1,5$ cm/s) и на латералната част ($8,3 \pm 1,5$ cm/s). Въпреки установените промени в диастолната функция са установени нормални размери на ЛП. При двама пациенти е установен пролапс на митрална клапа без значима регургитация. Не са установени промени в показателите за дясна камера.

Таблица 14. Основни ехокардиографски резултати при пациенти с Миотонична дистрофия.

Показатели	Резултати	min/max
ЛКДР, мм	$44,57 \pm 4,45$	37-52
ЛКСР, мм	$28,31 \pm 3,95$	31-34
ФИ Sim, %	$64,05 \pm 6,06$	51-76
ФС Teih, %	$35,93 \pm 5,89$	25-48
s sept., cm/s	$9,80 \pm 2,16$	5-14
s lat., cm/s	$11,14 \pm 3,07$	5-19
E/A ratio	$1,40 \pm 0,46$	0,63 - 2,85
DT, ms	$208,5 \pm 40,32$	152,00 - 295,00
e' septal, cm/s	$12,56 \pm 4,45$	5,00 – 26,00
e' lat, cm/s	$14,54 \pm 4,54$	7,23 - 25,00
E/e' av ratio	$5,30 \pm 1,23$	3,36 - 9,71
ДК, мм	$21,31 \pm 3,26$	15-26
TAPSE мм	$22,38 \pm 3,50$	18-25
s (ДК) cm/s	$13,75 \pm 2,42$	9,3-21

3.2.4. Анализ на зависимост между тежестта на увреждането на сърцето и възрастта и давността на заболяването, тежестта на мускулно увреждане, броя на СТГ повтори, белодробната функция и когнитивните възможности.

При 24 от пациентите са осъществени ФИД, изследване на двигателните функции и когнитивните функции. Пациентите са разделени на две групи в зависимост от броя СТГ повтори (до и над 400). Потърсена е зависимост между някои от показателите за сърдечно засягане от една страна и възрастта на пациентите, давността на заболяването, генетичната мутация, физическо състояние и мускулна сила, когнитивна функция и вентилаторни показатели от друга.

От табл. 15 става ясно, че **не съществува сигнификантна връзка** между нарушенията в диастолната функция и показателите: възраст, давност, двигателни функции

Таблица. 15. Анализ на връзката между диастолна функция и показателите възраст, давност, двигателни функции.

Показател	Диастолна функция						P
	Не			Да			
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD	
Възраст (години)	14	32,00	13,40	10	39,70	13,00	0,341
Давност (години)	14	11,14	7,18	10	14,60	9,79	0,328
Двигателни функции MIRS	14	3,50	0,94	10	3,10	0,99	0,585

От табл. 16 става ясно, че **не съществува сигнификантна връзка** между диастолната дисфункция и показателите: СТГ/ССТГ повтори и вентилаторна функция.

Таблица 16. Анализ на връзката между диастолна функция, CTG/CSTG и вентилаторните показатели.

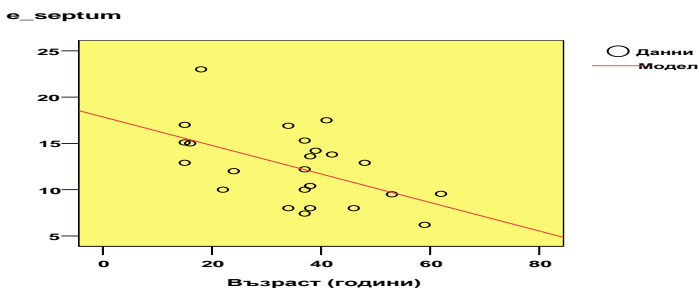
Показатели	Нарушена релаксация				P
	Норма		Патология		
	N	%	N	%	
CTG/CSTG					1,000
0	6	42,9	5	50,0	
1	8	57,1	5	50,0	
Вентилаторни показатели					
0	5	45,5	5	55,6	1,000
1	6	54,5	4	44,4	

Анализ на зависимостта между e' septum (в количествен вид) и изследваните количествени показатели

Проведеният регресионен анализ установи наличие на линейна зависимост ($p=0,009$, $R^2=0,275$) между e' septum и възрастта, описвана чрез следното уравнение:

$$e' \text{ septum} = 17,859 - 0,154\text{Age}$$

От уравнението и фиг. 1 се вижда, че увеличението на възрастта с една година води до средностатистическо намаление на e' septum с 0,154 единици.

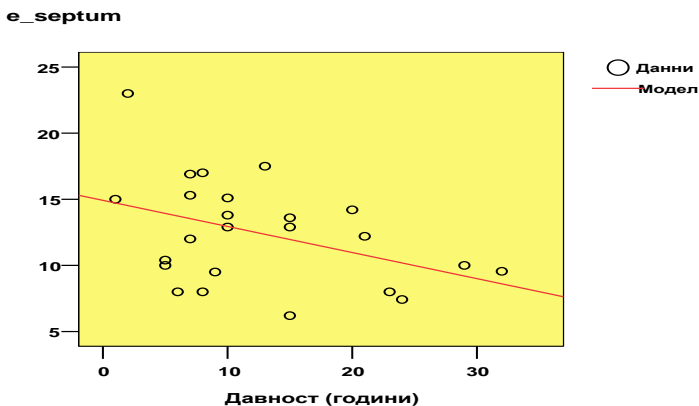


Фигура 1. Линеен регресионен модел на зависимостта между e' septum и възрастта.

Проведеният регресионен анализ установи наличие на линейна зависимост ($p=0,044$, $R^2=0,172$) между e' septum и давността описвана чрез следното уравнение:

$$e' \text{ septum} = 14,918 - 0,197 \text{ давност}$$

От уравнението и фиг. 2 се вижда, че увеличението на давността с една година води до средностатистическо намаление на e' septum с 0,197 единици.



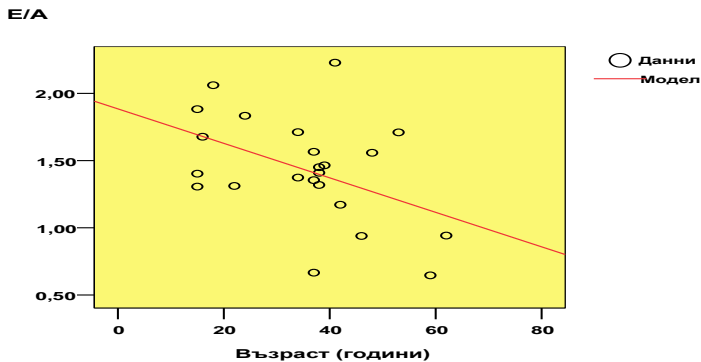
Фигура 2. Линеен регресионен модел на зависимостта между e' septum и давността.

Анализ на зависимостта между Е/А и изследваните количествени показатели

Проведеният регресионен анализ установи наличие на линейна зависимост ($p=0,032$, $R^2=0,200$) между Е/А и възрастта, описвана чрез следното уравнение:

$$E/A = 1,885 - 0,013 \text{ Age}$$

От уравнението и фиг. 3 се вижда, че увеличението на възрастта с една година води до средностатистическо намаление на Е/А с 0,013 единици.

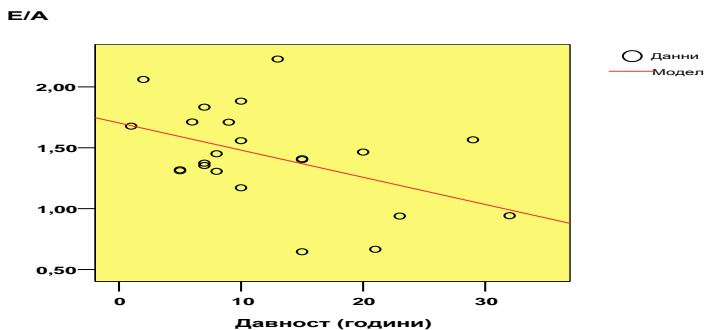


Фигура 3. Линеен регресионен модел на зависимостта между E/A и възрастта.

Проведеният регресионен анализ установи наличие на линейна зависимост ($p=0,027$, $R^2=0,211$) между E/A и давността на заболяването, описвана чрез следното уравнение:

$$E/A = 1,704 - 0,022 \text{ давност}$$

От уравнението и фиг. 4 се вижда, че увеличението на давността на заболяването с една година води до средностатистическо намаление на E/A с 0,022 единици.



Фигура 4. Линеен регресионен модел на зависимостта между E/A и давността на заболяването.

Заклучение

1. Установена е висока честота на ритъмно-проводни нарушения – при 60% от изследваните пациенти (данни от Холтер ЕКГ).
2. ЛК систолна дисфункция (ФИ<55%) е установена при 5% от пациентите. Субклинична ЛК систолна дисфункция (намалена систолна миокардна скорост-s) е установена при 28,6% от пациентите.
3. ЛК диастолна дисфункция е установена при 26,2% от пациентите.
4. Не е установено ангажиране на ДК.
5. Не е установена зависимост между тежестта на увреждането на сърцето и тежестта на мускулно увреждане, броя на СТГ повтори, белодробната функция и когнитивните възможности.
6. Установена е линейна зависимост между E/A и e' септум и възрастта, и давността на заболяването.

Обсъждане

Подобно на данните в литературата, данните от нашето проучване показват висока честота на патологични ЕКГ промени и ритъмно-проводни нарушения [Babuty D. et al., 1999, Colleran J.A. et al., 1997, Florek R. et al., 1990, Fragola P.V. et al., 1994, Fragola P.V. et al., 1994, Groh W. et al., 2008, Olofsson B. et al., 1988, Prystowsky E. et al., 1979]. От проводните нарушения преобладават удължен PR интервал и разширен QRS комплекс, общо при 61,9% от пациентите. По отношение на разширения QRS комплекс, по равен дял заемат неспецифичното удължаване на вятрекамерната проводимост при 23,8% и ЛББ, НДББ и ЛПХБ при 21,4% от пациентите. По литературни данни удължен PR интервал се среща в 20-40% в различните проучвания и широк QRS комплекс в 5-25% [Pelargonio G., 2002]. При изследваните от нас пациенти беше установена по-висока честота на удължено вятрекамерно проводно време в сравнение с резултати от други проучвания. беше установено и засягане на синусовия възел. При 19% от пациентите беше наблюдавана синусова брадикардия на

ЕКГ и сигнификантни и несигнификантни паузи на Холтер ЕКГ. В някои изследвания, честотата на синусова брадикардия варира между 5 и 25% [Fragola P.V. et al., 1994, Nguyen H.H. et al., 1988, Phillips M.F., 1997]. При една пациентка, при която бяха установени сигнификантни паузи от 4,5 сек на Холтер ЕКГ беше имплантиран постоянен електрокардиостимулатор.

Наблюдавана беше висока честота на камерни и надкамерни екстрасистоли – при 58,33% от изследваните с Холтер ЕКГ пациенти (редки камерни и надкамерни екстрасистоли). В литературата има данни за висока честота на камерни тахикардии и дори камерно мъждене като причина за внезапна сърдечна смърт при пациенти с МД 1 при липса на установени структурни промени в сърцето, но при нашите пациенти не бяха регистрирани камерни тахикардии. Също така по литературни данни е налице висока честота на индуцируеми камерни тахикардии по време на ЕФИ при пациенти насочени за изследването по повод на нарушения в проводимостта [Merino J.L. et al., 1998]. Прогностичната стойност на индуцируемите камерни тахикардии при липса на спонтанни тахикардии и клинични симптоми не е напълно изяснена. За разлика от данните в литературата по отношение на честотата на предсърдно мъждене и трептене (около 25%), тя е значително по-ниска при изследваните от нас пациенти (6%) [Pelargonio G., 2002]. На този етап нямаме обяснение на тази разлика в получените резултати.

По литературни данни изявената миокардна дисфункция не е честа при пациенти с МД1, но има данни за субклинично засягане [Pelargonio G., 2002]. При изследваните от нас пациенти също не беше установено клинично значимо засягане на ЛК функция. Двама от пациентите са с леко понижена ФИ при асинхронно съкращение на ЛК в резултат на ЛББ. Установена е понижена систолна миокардна скорост на пръстена на митралната клапа (s), което е показател за субклинична ЛК систолна дисфункция. При 26% от пациентите е установена ЛК диастолна дисфункция, което може да се дължи на развитие на фиброза, но при това заболяване е възможно да е налице нарушена миокардна

релаксация в резултат на миотония [Fragola P.V., 1997]. Има описани случаи на пациенти с МД1 с ИБС, дори миокарден инфаркт, но по-често се установява малкосъдова дисфункция [Hideki Itoh, 2000]. При изследваните от нас пациенти няма симптоми на ангина пекторис, въпреки че при някои от тях (9,5%) са регистрирани реполаризационни промени. При изследваните от нас пациенти не е установено ангажиране на ДК. Честотата на митрален клапен пролапс при изследваните от нас пациенти е по-ниска от описаната в литературата [Phillips M.F., 1997, Streib E., 1985].

При 24 пациенти, при които разполагаме с резултати от изследвания на вентилаторна, двигателна, когнитивна функция и генетичния анализ, беше потърсена зависимост между тези данни и някои от показателите за сърдечна функция. Също така беше потърсена връзка между показателите за сърдечна функция и възрастта на пациентите и давността на заболяването. По литературни данни началото и тежестта на заболяването корелират с броя на амплифицираните СТG повтори. Установено е, че колкото по-голям е този брой, толкова по-рано започва и по-тежко протича заболяването. [Harley H.G. et al., 1993, Harley H.G. et al., 1993]. Установено е, че има зависимост между броя на СТG повторите и тежестта на сърдечно засягане и по-специални с честотата на ЕКГ промените [Clarke N et al., 2001]. От проведеня анализ при изследваните от нас пациенти не беше установена сигнификантна връзка между промените в ЕКГ и показателите за ЛК функция от една страна и от друга - броя на СТG повторите и показателите - възраст, давност на заболяването, двигателна, когнитивна и вентилаторна функция. Установената зависимост между E/A и e' септум и възрастта, вероятно не се дължи на заболяването, а на обичайната еволюция на диастолната функция с възрастта.

3.3 СЪРДЕЧНО УВРЕЖДАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИСТАЛНИ МИОПАТИИ

Изследвани са 21 пациенти с дистални миопатии. Демографските и клинични данни са представени в табл. 17.

Таблица 17. Демографски и клинични данни при пациенти с Дистални миопатии.

Пациенти	N = 21	Мин/макс
Възраст, год	47,25±15,54	24-63
Мъже/жени	13/8	
Ръст, см	169,31±7,11	160-180
Тегло, кг	77,00±17,09	55-115
BSA м ²	1,88±0,21	1,55-2,29
СЧ уд/мин	77,08±16,15	63-115
САН mmHg	128,33±16,02	100-140
ДАН mmHg	82,5±11,73	60-90
АХ	9	
ЗД 2	1	

При пет от пациентите с дистална миопатия тип Нонака са установени патологични ЕКГ промени – при трима е наблюдаван неспецифично удължаване на QRS комплекса до 112 ms, при един пациент е налице ЛПХБ и при един - А-V блок I ст.

Резултатите от проведената ЕхоКГ показват нормални размери, обеми, ФС и ФИ на ЛК, т.е запазена ЛК систолна функция при групата пациенти като цяло (табл. 18). Разглеждайки резултатите при отделните пациенти е установена лекостепенна ЛК систолна дисфункция с понижена ФИ<55% - средно-50,5±1,3% при трима (14,3%) пациенти. При 5 пациенти (23,8%) е установена понижена систолна септална миокардна скорост и при осем (38,1%) - понижена систолна скорост на латералната страна на митралния клапен пръстен, измерени с PW TDI.

Таблица 18. Основни ехокардиографски резултати при пациентите с Дистални миопатии

Показатели	Резултати	min/max
ЛКДР, мм	48,00±5,00	30-55
ЛКСР, мм	32,08±5,66	22-42
ФИ Sim, %	61,54±8,17	51-72
ФС Teih, %	33,85±6,32	35-45
s septal, cm/s	9,50±2,86	7-18,8
s lat, cm/s	10,34±4,18	6-21,4
Е/А	1,07± 0,33	0,57-1,73
DT, msec	220,54± 40,16	160-329
e' septal, cm/s	11,03±2,48	7-14
e' lat., cm/s	13,11±4,19	8,41-22,2
Е/е'	5,79±1,06	4,75-7,65
ДК, мм	23,45± 5,05	17-31
TAPSE мм	21,09±2,95	18-25
s (ДК), cm/s	13,00±1,07	12-15

При анализ на показателите за диастолна функция е установено намалено отношение на Е/А, удължено време на децелерация (DT) и време на изоволуметрична релаксация (IVRT), намалени диастолни миокардни скорости при единадесет (52,38%) от изследваните пациенти. Размерите на ЛП са в референтни граници. При трима пациенти с придружаваща АХ е установена симетрична ЛК хипертрофия. Не е установено повишено налягане на ЛК пълнене. При оценката на ЛК диастолна функция трябва да се има предвид наличието на придружаващи заболявания като артериална хипертония при шест пациенти и захарен диабет при един пациент. Не са установени отклонения в показателите за ДК функция

Заклучение

1. ЕКГ промени са установени при 23,8% от пациентите.
2. ЛК систолна дисфункция (ФИ<55%) е установена при 3 (14,3%) от изследваните пациенти. Белези за намалена

лонгитудинална ЛК систолна функция (намалена систолна миокардна скорост-s) са установени при осем (38,1%) от изследваните пациенти.

3. Лекостепенна ЛК диастолна дисфункция е установена при 11 (52,4%) от пациентите – шест от тях с АХ, като един от тях е и със Захарен диабет тип 2 .
4. Не е установено ДК засягане.

Обсъждане

Дисталните миопатии са хетерогенна група заболявания. При някои от дисталните миопатии има описани случаи със сърдечно засягане под формата на кардиомиопатии, но като цяло промените в сърцето не са много добре проучени.

При групата изследвани от нас пациенти с дистални миопатии, особено групата с дефицит на филамин С, която включва по-възрастни пациенти с придружаваща артериална хипертония е трудно да се разграничи доколко установените нарушения в диастолната функция при четирима от тях се дължат единствено на мускулното заболяване. При един пациент беше установена понижена ФИ, без данни за придружаващи заболявания. Другата по-голяма група е тази с дистална миопатия тип Нонака. В литературата не открихме данни за сърдечно засягане при тези пациенти. Нашите данни, обаче показват известни, макар и не тежки нарушения, както в ЛК функция, така и ЕКГ промени. На ЕКГ се наблюдават предимно нарушения в проводимостта - неспецифични нарушения във вълна P, проводимост, ЛПХБ и А-V блок I ст. Общо при петима от изследваните болни с миопатия тип Нонака беше установено нарушение в ЛК релаксация, като при трима има данни за придружаваща АХ, като един от тях е със ЗД тип 2 и при двама няма данни за придружаващи заболявания. При трима от пациентите има данни за леко понижена ФИ, като намалена лонгитудинална ЛК систолна функция беше установена при петима от пациентите. Прави впечатление по-ниската систолна миокардна скорост на латералната стена в сравнение със септума, факт който е описан и при други невро-мускулни заболявания [Chetbou V. et al., 2004,

Gitrakos N. et al., 2006, Meune C. et al., 2004]. Наличието на малък брой пациенти в групите с различни мутации не позволява да се правят категорични изводи за сърдечната патология при тези пациенти.

3.4. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПОЯС-КРАЙНИК МУСКУЛНИ ДИСТРОФИИ

Изследвани са 13 пациенти с пояс-крайник мускулни дистрофии (табл. 19). Няма анамнестични данни и рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания.

Таблица 19. Демографски и клинични данни при пациенти с ПКМД.

Показатели	Резултати	min/max
Възраст, год	28,31±8,91	13 – 37
мъж/жена	9/4	
Ръст, см	170,92±6,64	165-180
Тегло, кг	66,38±16,48	50 – 115
BSA м²	1,77±0,23	1,53-2,45
СЧ уд/мин	83,38±15,26	64-113
САН mmHg	118,00±8,37	110-130
ДАН mmHg	76,00±5,48	70-80

При трима от пациентите (23,1%) са установени ЕКГ промени – високи R зъбци във V1,V2 с отношение на R/S>1, подобно на промените при ДМД.

При ехокардиографското изследване не са установени отклонения в показателите за глобална ЛК систолна функция (табл. 20). При един пациент е установена понижена ЛК систолна миокардна скорост на септалната част на митралния клапен пръстен и при трима на латералната част. Не са установени данни за ЛК хипертрофия. Нарушение в диастолната функция по типа на нарушена релаксация е установено при един пациент. При един от пациентите е установена понижена диастолна миокардна скорост на септалната страна на митралния пръстен и при трима

на латералната страна. Не са установени отклонения в ДК показатели.

Таблица 20. Основни ехокардиографски резултати при пациентите с пояс-крайник МД.

Показатели	Резултати	min/max
ТДРЛК, мм	44,15±4,02	38-53
ТСРЛК, мм	27,54±3,02	24-33
ФС %	37,49±5,02	26-43
ФИ %	66,69±3,33	61-71
s septal, cm/s	9,92±1,56	9-12
s lat, cm/s	11,52±2,40	7-15
Е/А	1,61±0,47	1,07-2,12
DT, msec	186,15±24,64	156-309
e' septal, cm/s	13,47±2,26	12-17
e' lat., cm/s	15,14±3,01	13-20
Е/e'	5,53±1,00	3,83-7,04
ДК, мм	23,17±3,71	18-32
TAPSE мм	23,09±3,95	18-27
s (ДК), cm/s	12,21±2,34	10-16

Заклучение

1. Патологични ЕКГ промени са установени при 23,1% от пациентите.
2. При трима пациенти са установени нарушения в ЛК лонгитудинална систолна функция.
3. При един пациент е установена лекостепенна ЛК диастолна дисфункция.
4. Не е установено засягане на ДК.

Обсъждане

ПКМД обикновено водят до лекостепенни промени в сърдечната структура и функция, въпреки че са описани и случаи на тежка ДКМП. В едно проучване с МРТ при 18 пациенти с ПКМД 2В и ПКМД 2I е установена субклинична миокардна фиброза при около половината от тях [Rosales X. et al., 2011]. При 5 от пациентите с установена миокардна фиброза е налице диастолна дисфункция [Moreo A et al., 2009]. Един пациент е с ДКМП, като остава неясно дали това се дължи на генетичното

заболяване или на друго придобито състояние на фона на генетичната предиспозиция. В друго проучване при 23 пациенти са установени по-ниска ФИ в сравнение с контролна група (50.8+/-13.9 versus 66.6+/-3.8%, $p < 0.0001$). 60% от пациентите са с намалена ФИ, като 8% са с тежка ЛК систолна дисфункция. При 11 пациенти е проведена МРТ и е установена висока честота на миокардна фиброза в лявата и дясната камера при използване на контрастно усилване [Wahbi K. et al., 2008]. В проучване от 1998 г при 97 пациенти с ПК са установени патологични ЕКГ и ЕхоКГ промени при 10% от пациентите. ДКМП е установена при 4 пациенти, при трима има данни за ЛК хипертрофия и при 4 – парадоксално движение на септума. Не са наблюдавани симптоми на сърдечна недостатъчност.

Всички изследвани от нас пациенти с ПКМД имат нормални размери, обеми и глобална систолна функция на ЛК. Не бяха установени данни за ЛК хипертрофия. ЛК диастолна дисфункция има само при един пациент. Тези данни в известна степен се различават от тези в литературата по отношение наличие на КМП при пациенти с ПКМД. Ограничение на нашето изследване е малкият брой на изследваните пациенти. От значение е и фактът, че средната възраст на пациентите в нашата група е по-ниска от тази в дуги проучвания и това вероятно се отразява на степента на сърдечното увреждане. Но вероятно най-съществено значение за тежестта на сърдечно засягане е вида на генетичната мутация. Установено е че при някои мутации, като ПКМД 2В, ПКМД 2I и ПКМД 1В, сърдечното засягане е по-често и тежко под формата на кардиомиопатия и ритъмно-проводни нарушения [Becane H., 2000, Voito C., 2005, Jong-Seo H., 2005, Kuru S. et al., 2004, Wenzel K., 2007].

3.5. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ФАЦИОСКАПУЛОХУМЕРАЛНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ

Изследваният клиничен контингент включва 34 пациенти с Фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия (табл. 21). Четирима пациенти имат анамнестични данни за артериална хипертония. Няма данни за други сърдечно-съдови заболявания.

Таблица 21. Демографски и клинични данни при пациенти с Фациоскапулохумерална МД.

Показатели	Резултати	min/max
Възраст, год	37,09±14,77	10 -67
мъж/жена	15/19	
Ръст, см	167,27±9,43	158-185
Тегло, кг	68,55±17,74	42-115
BSA м ²	1,76±0,24	1,41-2,43
СЧ уд/мин	75,76±11,75	54-98
САН mmHg	116±8,94	110/130
ДАН mmHg	74±8,94	60/80

При десет от пациентите (29,4%) са установени ЕКГ промени. При 7 пациенти има данни за нарушена вътрикамерна проводимост (QRS:100–120 msec), при един пациент - отрицателни Т вълни във V1-V3, при двама – надкамерни екстрасистоли и при един - камерни Ех.

При ехокардиографското изследване не са установени отклонения в показателите за ЛК систолна функция при групата болни (табл. 22). Само при един пациент е установена понижена ФИ – 40% с дифузна хипокинезия. При осем пациенти (23,5%) е установена понижена ЛК систолна миокардна скорост на септалния митрален клапен пръстен и при десет (29,4%) на латералния. Симетрична ЛК хипертрофия е установена при 6 (17,6%) от пациентите, трима от тях с известна АХ. Установена е лекостепенна ЛК диастолна дисфункция при девет от пациентите (26,5%), трима с АХ. При седем от пациентите (20,6%) са

установени понижени диастолни миокардни скорости на септалната страна на миталния пръстен и при петнадесет (44,1%) на латералната страна с PW TDI. Установени са нормални размери на ЛП. При един пациент е установен пролапс на митрална клапа без значима регургитация. Не са установени отклонения в размерите и функцията на ДК.

Таблица 22. Основни ехокардиографски резултати при пациентите с фациоскапулохумерална МД

Показатели	Резултати	min/max
ТДРЛК, мм	46,12±4,38	37-54
ТСРЛК, мм	29,21±4,13	26-39
ФС %	36,56±4,88	28-47
ТДО, мл	95,88±23,90	63-143
ТСО, мл	35,79±13,41	21-67
ФИ %	63,18±6,21	55-71
s septal, cm/s	9,24±1,32	6-11,3
s lat, cm/s	11,39±3,14	5-17
Е/А	1,30±0,43	0,65-2,16
DT, msec	201,21± 39,57	156-309
e' septal, cm/s	12,39±3,11	7-18,6
e' lat., cm/s	15,14±4,53	8-25,3
Е/е'	5,32±0,98	4,2-8,27
ДК, мм	22,50 ± 3,19	18-28
ТАРСЕ мм	21,25 ± 2,31	19-27
s (ДК), cm/s	13,16±1,70	10-17

Заклучение

1. Патологични ЕКГ промени са установени при 29,4% от пациентите.
2. Понижена ФИ е установена при един пациент. При 29,4% от пациентите е установена намалена ЛК лонгитудинална систолна функция.
3. При 26,5% от пациентите е установена лекостепенна ЛК диастолна дисфункция.
4. Не е установено засягане на ДК.

Обсъждане

При изследваните от нас пациенти с ФСХ мускулна дистрофия, съответно на данните в литературата, не беше установено клинично значимо сърдечно засягане. Не са наблюдавани прояви на сърдечна недостатъчност и симптоматични аритмии, с изключение на един пациент с оплакване от палпитации, дължащи се на камерни екстрасистоли. Най-честото отклонение на ЕКГ е нарушена вътрекамерна проводимост с леко удължаване на QRS комплекса, наблюдавано при 7 пациенти, каквото нарушение е описано и в литературните източници. При едно изследване при 30 пациенти с ФСХ са установени нарушения в AV нодалното или инфранодалното провеждане при 27% от пациентите на ЕКГ или при ЕФИ. Предсърдно трептене или мъждене е индуцирано при 10 от 12 пациенти, при които е проведено ЕФИ. При трима пациенти е установена дисфункция на синусовия възел [Stevenson W., 1990]. При изследваните от нас пациенти няма данни за предсърдно трептене или мъждене на ЕКГ, но ограничение на проучването е липсата на Холтер ЕКГ и ЕФИ.

При изследваните от нас пациенти левокамерната систолна функция е запазена. Само при един пациент на 67 год. беше установена ЛК систолна дисфункция с ФИ 40% без прояви на сърдечна недостатъчност. При същия пациент на ЕКГ и Холтер ЕКГ бяха регистрирани политопни камерни екстрасистоли-IV клас по Lowp. От анамнезата на пациента не бяха установени рискови фактори или симптоми на ИБС. Стрес тест не беше проведен поради невъзможност от страна на пациента да извърши необходимото физическо натоварване поради мускулната слабост. Камерната екстрасистолна аритмия беше относително противопоказание за фармакологичен (Добутамин) стрес тест. Пациентът не беше мотивиран за селективна коронарна ангиография.

При изследваните от нас пациенти с ФСХМД беше установена относително висока честота на субклинично сърдечно засягане. При около една четвърт от пациентите има данни, както за

нарушена ЛК лонгитудинална систолна функция, така и за нарушена ЛК релаксация. В литературата не срещнахме проучване при пациенти с ФСХМД, при което подробно да са изследвани тези показатели.

3.6. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИТОХОНДРИАЛНИ МИОПАТИИ

Изследвани са 17 пациенти с митохондриални миопатии (табл. 23). Двама от пациентите имат анамнестични данни за АХ. Останалите пациенти не съобщават за придружаващи заболявания или рискови фактори.

Таблица 23. Демографски и клинични данни при пациенти с Митохондриални миопатии.

Показатели	Резултати	min/max
Възраст, год	41,65±16,34	13-67
Мъже/жени	7/10	
Ръст, см	166,47±9,46	152-178
Тегло, кг	63,29±14,70	41-95
BSA м ²	1,71±0,21	1,33-2,13
СЧ уд/мин	73,24±12,99	45-93
САН mmHg	120±12,25	110-140
ДАН mmHg	80±7,07	70-90

При един пациент е регистрирана синусова брадикардия (СЧ 45/мин) на ЕКГ, без клинични симптоми. При трима пациенти е наблюдавано неспецифично удължаване на вътрекамерната проводимост с QRS под 120 ms.

От ехокардиографското изследване е установена нормална ФИ при всички изследвани пациенти (табл. 24). При осем пациенти (47,06%) е установена понижена систолна миокардна скорост на септалния митрален пръстен и при шест (35,29%) на латералния.

От показателите за диастолна функция за групата изследвани пациенти с Митохондриални миопатии е установена увеличена максимална скорост на пълнене в теледиастола (А вълна), удължено време на децелерация (DT), намалена ранна диастолна септална и латерална скорост (e'). Отклонения в показателите за

диастолната функция са установени при девет (52,94%) от изследваните пациенти. Установени са нормални ДК показатели.

Таблица 24. Основни ехокардиографски резултати пациентите с Митохондриални миопатии

Показатели	Резултати	min/max
ЛКДР, мм	46,00±4,57	38-54
ЛКСР, мм	28,94±4,85	21-35
ФИ Sim, %	66,76±5,74	58-77
ФС Teih, %	37,77±5,99	35-45
s septal, cm/s	9,07±1,75	7-14
s lat, cm/s	10,59±2,49	8-14
E/A ratio	1,55±0,80	0,76 - 2,50
DT (ms)	205,53±49,28	136,00 - 350,00
e' septal, cm/s	11,12±2,43	8,0 – 15,00
e' lat., cm/s	13,74±4,48	9,10 - 21,00
E/e'av ratio	5,87±1,56	4,67 - 9,14
ДК, мм	24,18±2,64	19-29
TAPSE мм	23,35 ± 3,21	19-26
s (ДК), cm/s	12,73±3,07	9-18

Заклучение

1. Патологични ЕКГ промени са установени при 23,5% от пациентите.
2. Не е установена понижена ФИ. Субклинична ЛК систолна дисфункция е установена при 47,1% от пациентите.
3. Лекостепенна ЛК диастолна дисфункция е установена при 52,9% от пациентите.
4. Не е установено ДК засягане.

Обсъждане

Заболяванията, които се дължат на мутации в митохондриалния геном показват значителна клинична хетерогенност, като могат да бъдат засегнати отделни органи или да се наблюдава мултисистемно засягане. Тъй като сърцето, мозъкът и периферната нервна система са значително енергийно зависими, тези органи са най-чувствителни на митохондриални дефекти [Nan D. et al., 2002].

Данните в литературата показват разнообразно засягане на сърцето – ЛК хипертрофия, дилатация, сегментни нарушения в кинетиката, систолна и диастолна дисфункция, ритъмно-проводни нарушения. При изследваните от нас пациенти с Митохондриални миопатии не беше установено клинично значимо сърдечно засягане. Беше установено предимно засягане на ЛК диастолна функция и субклинично засягане на ЛК систолна функция. ЛК хипертрофия, каквато често е описвана в литературата при пациенти с Митохондриални миопатии, беше установена при трима пациенти, двама от които с анамнестични данни за АХ [Limongelli G., 2010]. От регистрираните ЕКГ промени, най-честа находка е неспецифично удължена вътрекамерна проводимост.

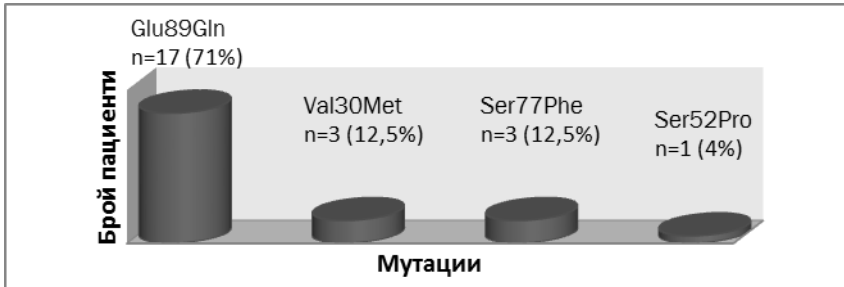
3.7. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ТРАНСТИРЕТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

Изследваният клиничен контингент включва 24 пациенти. Демографските, клинични и генетични данни са представени в табл. 25 и фигура 5.

Таблица 25. Демографски и клинични данни при пациенти с ФАП.

Показатели	Резултати	min/max
Възраст, год	58,83±5,95	50 -72
мъж/жена	13/11	
Ръст, см	170,96±9,62	152-185
Тегло, кг	63,08±9,74	43-83
BSA, м ²	1,73±0,16	1,38-2,04
СЧ, уд/мин	82,75±19,43	45-102
САН, mmHg	107,86±27,14	80/170
ДАН, mmHg	70,24±16,32	60/110
Възраст на първи симптоми г.	53,46±6,97	41-70
Давност, г.	4,96±2,74	1-11
	Брой пациенти	%
Периферна полиневропатия	24	100
Кардиомиопатия	24	100
Автономна невропатия	18	75
Карпал тунел	8	33,3
Гастро-интестинални симптоми	17	70,8
Микционни нарушения	5	20,8
АХ	6	25
Артериална хипотония	12	50
ИБС	1	4,2
NYHA class III	9	37,5

Фигура 5. Разпределение на изследваните пациенти според вида на мутацията.



Пациентите са разделени в три групи според тежестта на засягане на периферната нервна система (Фиг. 6).

Фигура 6. Разпределение на пациентите въз основа на неврологичния стадий.



Патологични промени в ЕКГ са регистрирани при всички изследвани пациенти (табл. 26).

При 20 пациенти е проведено 24-часов Холтер ЕКГ изследване (табл. 27). При един и същи пациент е регистрирано повече от едно ритмно-проводно нарушение.

Таблица 26. ЕКГ промени при пациентите с ФАП.

ЕКГ промени	Брой пациенти	%
Патологична ЕКГ	22	91,7
Нисък волтаж в периф. отв.	11	45,8
Синусов ритъм	21	87,5
Ритъм от кардиостимулатор	1	4,2
Предсърдно мъждене – хронично	2	8,3
А-V блок I степен	8	33,3
А-V блок II степен	1	4,2
ЛББ	3	12,5
ДББ	2	8,3
ЛПХБ	5	20,8
Псевдоинфарктен образ	3	12,5

Таблица 27. Ритъмно-проводни нарушения от 24-часов Холтер ЕКГ при пациентите с ФАП.

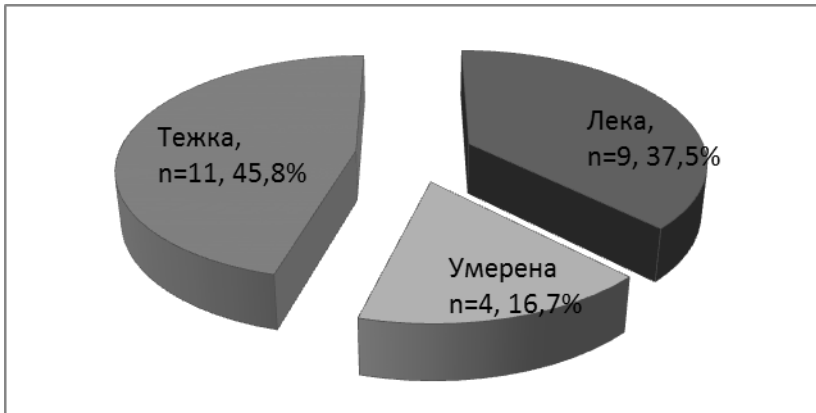
† пристъпно предсърдно мъждене

Холтер ЕКГ – 20 пациента	Брой пациенти	%
Надкамерни Ех	7	35,0
Камерни Ех	7	35,0
ППМ†	6	30,0
Паузи < 3 сек	2	10,0
А-V блок II степен	1	5,0

Ехокардиографските резултати са представени в табл. 28, 29. Патологични промени са установени при всички изследвани пациенти. Установено е значително задебеляване на септум и ЗСЛК на ЛК, увеличена мускулна маса и различна по тежест диастолна дисфункция (фигура 7). Наблюдава се нарастване на големината на ЛП с увеличаване на тежестта на диастолната дисфункция. Четирима пациенти (16,7%) са с понижена ЛК фракция на изтласкване под 50%, но при всички са установени понижени систолни миокардни скорости на митралния клапен

пръстен. Задебеляване на свободната стена на ДК има при всички изследвани пациенти, като задебеляването е по изразено при пациентите с по-голяма ЛК мускулна маса и тежка диастолна дисфункция. Перикарден излив е установен при 12 (50%) от пациентите. При пет от пациентите има задебеляване на клапните платна. При осем от пациентите е установена лекостепенна (до II степен) митрална инсуфициенция и при един – умерена аортна инсуфициенция.

Фигура 7. Разпределение на пациентите според тежестта на диастолната дисфункция.



При шестнадесет пациенти и шестнадесет здрави контроли, съответни по пол и възраст е осъществена speckle tracking ЕхоКГ и е направена оценка на глобалния и сегментен лонгитудинален стрейн. При двете групи пациенти ФИ е в референтни граници, като по ниски стойности са измерени в групата пациенти - $58 \pm 8,6\%$ в сравнение с контролната група - $66 \pm 5,4\%$. Всички ехокардиографски параметри в контролната група са в референтни граници.

Таблица 28. Основни ехокардиографски резултати при пациентите с ФАП.

Показатели	Резултати	min/max
Септум, мм	17,96±3,39	13-24
ЗСЛК, мм	17,13±2,47	13-24
ЛК маса, гр/м ²	243,37±60,17	119-346
ЛП – обем, мл/м ²	39,97±17,04	11,73-60,7
ФИ %	58,58±9,64	32-70
s septal, cm/s	5,53±1,56	3-8
s lat, cm/s	6,01±1,77	3-9
Е/А	1,51±1,08	0,34-4,58
DT, msec	202,48±69,85	116-377
e' septal, cm/s	5,01 ± 1,57	2,0-8,2
e' lat., cm/s	6,68 ± 1,85	3,0-10,2
Е/е'	13,27±4,26	6,79-23,67
ДК, мм	25,33±4,90	15-34
TAPE мм	17,45±3,03	10-21
s (ДК), cm/сек	10,93±3,93	8-20

Таблица 29. Основни клинични и ехокардиографски показатели според тежестта на диастолната дисфункция.

Диастолна дисфункция	Лека	Умерена	Тежка
Пациенти (n)	9	4	11
Възраст, год.	58,4±7,3	59,0±4,9	59,1±5,7
АХ	2		3
Давност, год.	5,1±3,5	4,5±2,65	5,0±2,28
ЛК маса гр/м ²	206,6±56,6	201,3±38,5	288,76±33,6
Е/А	0,7±0,2	1,2±0,4	2,3±1,1
DT msec	271,11±54,50	173,5±60,1	164,7±40,8
e' septum, cm/s	5,7±1,5	4,5±1,7	4,7±1,6
e'lat., cm/s	7,2±1,94	6,5±1,7	6,4±1,9
ср. Е/е'	9,2±2,1	13,0±1,8	16,7±3,0
ЛП обем мл/м ²	26,8±15,8	41,9±7,7	46,4±17,1
ДП площ мм ²	16,6±4,2	20,0±3,3	22,1±2,3
ДК св. стена, мм	7,±0,9	6,8±2,2	8,3±1,2

При всички изследвани пациенти с ФАП е установен значително намален глобален лонгитудинален стрейн в сравнение с контролната група (Табл. 30, Фиг. 8). Стойностите на сегментния лонгитудинален стрейн, също са по-ниски в групата пациенти в сравнение с контролната група, като се установява значителен градиент от основата към върха със запазване на сегментния стрейн във върховите сегменти (табл. 31, фиг. 9,10).

Таблица 30. Глобален лонгитудинален стрейн и ФИ при пациенти и контроли.

	Пациенти n=16	Контроли n=16	P value
Глобален лонгитудинален стрейн %	-9,5±2,6	-18,9±2,5	p<0,0001
ФИ %	58±8,6	66±5,4	p<0,0001

Фигура 10. Лонгитудинален стрейн на базално, средно, върхово ниво и дисталния апекс. Серия 1 – пациенти с ФАП; Серия 2 - контроли

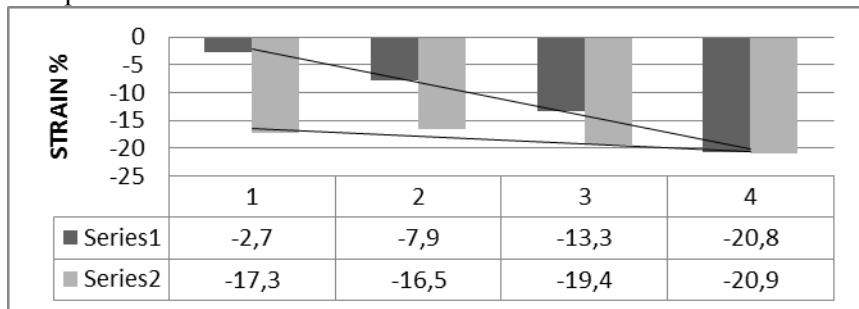
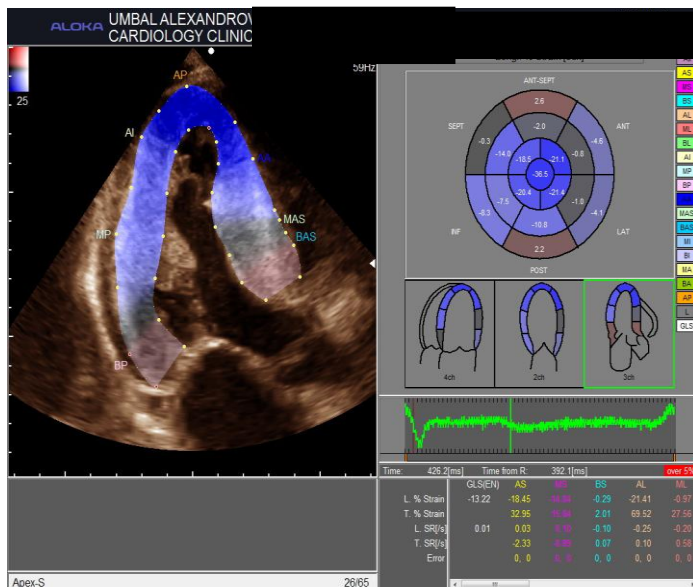


Таблица 31. Сегментен лонгитудинален стрейн при пациенти и контроли.

Сегменти		Пациенти n 16	Контроли n 16
Базални	Преден септум	0,78	-22,5
	Преден		-24,5
	Предно-латерален	-5,8	-22,5
	Долно-латерален	-3,48	-29,3
	Долен	-1,5	-27,1
	Долен септум	-1,78	-24,8
Средни	Преден септум	-4,96	-18,8
	Преден	-4,41	-28,9
	Предно-латерален	-5,08	-21,6
	Долно-латерален	-5,74	-19,1
	Долен	-2,19	-17,1
	Долен септум	-4,65	-19,5
Апикален	Септум	-10,38	-21,6
	Преден	-8,63	-17,2
	Латерален	-11,94	-17,7
	Долен	-11,66	-24,1
Апикален 17 сегмент		-20,77	-24,4

Фигура 11. ЛК лонгитудинален стрейн при пациент с ФАП.



След обобщаване на получените резултати беше потърсена зависимост между някои клинични и демографски показатели като възраст, пол, стадий на заболяването, време от първите симптоми, ВМІ, генетична мутация и някои от показателите за сърдечна функция. Освен това беше проверено дали наличието на артериална хипертония при пациентите води до по-тежки промени в сърдечната функция и дали оказва влияние върху проявите на сърдечна недостатъчност.

Анализ на връзката между диастолна дисфункция и изследваните показатели

От табл. 32 става ясно, че:

- При втори стадий на заболяването леката диастолна дисфункция е със сигнификантно по-висок относителен дял от останалите дисфункции, докато при трети стадий със статистически по-висок процент е тежката дисфункция;

- При Генетична мутация Glu89Gln със сигнификантно по-висок относителен дял спрямо леката диастолна дисфункция е умерената, докато тежката има междинна стойност;

- В останалите случаи не се установява статистически достоверна връзка между диастолната дисфункция и останалите показатели.

Таблица 32. Честотно разпределение на пациентите по пол, стадий на заболяването, генетична мутация, сърдечна недостатъчност, артериална хипертония и диастолна дисфункция.

Показател	Категория	Диастолна дисфункция					
		Лека		Умерена		Тежка	
		N	%	N	%	N	%
Пол	Мъж	6	66,7 ^a	1	25,0 ^a	6	54,5 ^a
	Жена	3	33,3 ^a	3	75,0 ^a	5	45,5 ^a
Стадий на заболяването	1	3	33,3 ^a	3	75,0 ^a	2	18,2 ^a
	2	3	33,3 ^a	0	0,0 ^b	0	0,0 ^b
	3	3	33,3 ^a	1	25,0 ^a	9	81,8 ^b
	Ser77Phe	1	11,1 ^a	0	0,0 ^a	2	18,2 ^a
Генетична мутация	Glu89Gln	5	55,6 ^a	4	100,0 ^{bc}	8	72,7 ^{ac}
	Val30Met	2	22,2 ^a	0	0,0 ^a	1	9,1 ^a
	Ser52Pro	1	11,1 ^a	0	0,0 ^a	0	0,0 ^a
Сърдечна недостатъчност	Не	6	66,7 ^a	2	50,0 ^a	6	54,5 ^a
	Да	3	33,3 ^a	2	50,0 ^a	5	45,5 ^a
Артериална хипертония	Не	7	77,8 ^a	1	25,0 ^a	8	72,7 ^a
	Да	2	22,2 ^a	3	75,0 ^a	3	27,3 ^a

Заклучение

1. Симптоматична сърдечна недостатъчност е установена при 41,7% от пациентите.
2. Установена е висока честота на ритъмно-проводни нарушения (64,7%) на ЕКГ и Холтер ЕКГ.
3. Перикарден излив е установен при 64% от пациентите.

4. Има данни за задебеляване на ДК при всички изследвани пациенти със запазена систолна ДК функция.
5. Установена е различна по тежест ЛК диастолна дисфункция при всички изследвани пациенти – нарушена релаксация при 37,5%, умерена при 16,7% и тежка при 45,8%.
6. Установена е намалена ФИ при четирима (16,7%) от изследваните пациенти.
7. Установена е значително намалена ЛК лонгитудинална систолна функция при всички изследвани пациенти – намалени систолни скорости на пръстена на митралната клапа и намален глобален лонгитудинален стрейн.
8. Установен е значително по-нисък регионален лонгитудинален стрейн в базалните сегменти на ЛК в сравнение с върховите сегменти.
9. Установен е паралелизъм между прогресията на КМП и периферната полиневропатия, но не и с възрастта, пола, ИТМ и времето от първите симптоми.
10. Предшестващата АХ не води до сигнификантно по-голяма мускулна маса и тежест на диастолната дисфункция.
11. Други фактори освен тежестта на ЛК дисфункция допринасят за клиничната изява на СН.

Обсъждане

При всички изследвани от нас пациенти с ФАП има данни за периферна полиневриопатия и сърдечно засягане. Често заболяването започва с карпал тунел синдром. Често срещана е и автономна невропатия с прояви от страна на гастроинтестиналния тракт, микционни нарушения, хипотония. При нито един от пациентите няма данни за бъбречно засягане. Сърдечното засягане е под формата на КМП, патологични ЕКГ промени и ритъмно-проводни нарушения. Най-често срещаните ЕКГ промени са нисък волтаж в периферните отвеждания, А-V блок I ст. и ЛПХБ. От ритъмно-проводните нарушения най-голямо клинично значение имат нарушенията в А-V проводимостта, които могат да наложат имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор, както е случаят при

двама от изследваните от нас пациенти. Предсърдното мъждене е другото ритмично нарушение с клинично значение, поради повишения риск от емболичен мозъчен инсулт и необходимост от антикоагулантна профилактика. Високата камерна честота при този вид ритмично нарушение може допълнително да влоши хемодинамиката и да доведе до прояви на сърдечна недостатъчност.

Типично за амилоидната КМП е задебеляването на миокарда, както на лявата, така и на дясната камера. При това заболяване не е уместно да се използва терминът „хипертрофия“, тъй като не се наблюдава хипертрофия на миоцитите, а екстрацелуларно натрупване на амилоид. Значително задебеляване на миокарда на ЛК беше установено при всички изследвани от нас пациенти, с различна по тежест диастолна дисфункция. Беше установена значителна дилатация на ЛП в резултат на затрудненото ЛК пълнене. При извършените анализи се установява сигнификантно по-висока честота на тежка диастолна дисфункция при трети неврологичен стадий на заболяването, което говори за известен паралелизъм в засягането на ПНС и сърцето. Не се установява сигнификантна разлика между тежестта на диастолната дисфункция и останалите изследвани показатели. Вероятно това се дължи на различна пенетрантност на болеста.

Изявена систолна дисфункция с понижена фракция на изтласкване се среща по-рядко, но при всички пациенти бяха установени значително понижени систолни миокардни скорости на пръстена на митралната клапа, измерени с тъканен доплер, което е показател за намалена лонгитудинална ЛК систолна функция при запазена ФИ. По отношение установяването на субклинична ЛК дисфункция най-перспективни на този етап са показателите за миокардна деформация и най-вече миокардният strain [Lindqvist P., 2006]. При нашите пациенти, нарушението в лонгитудиналната ЛК систолна функция беше потвърдено чрез измерване на лонгитудиналния ЛК стрейн със speckle tracking ехокардиография. При това изследване беше използвана контролна група, поради недостатъчната валидация на метода

при различните ехокардиографски апарати. Беше установен значително понижен глобален лонгитудинален систолически стрейн в групата пациенти с амилоидна кардиомиопатия в сравнение с контролната група, независимо от нормалната ФИ. Този факт частично може да бъде обяснен с отлагането на амилоид предимно в субендокардния слой, където миофибрите имат лонгитудинално разположение [Maceira A.M. et al., 2005, Sebastian J. B. et al., 2012]. Беше установен също градиент на сегментния лонгитудинален стрейн от базата към върха. В базалните сегменти беше установен значително по-нисък лонгитудинален стрейн в сравнение с върховите сегменти. Тази находка е описана в литературата и може да послужи за диференциална диагноза с ХКМП и друг вид ЛК хипертрофия [Bahaa Fadi et al., 2013].

При всички пациенти беше установено задебеляване на свободната стена на ДК, като при около една трета от пациентите има редукция на някои от показателите за ДК систолна функция [Carpelli F., 2012]. Не беше регистрирано повишение на белодробното артериално налягане. Установената клапна инсуфициенция вероятно се дължи от една страна на задебеляването на клапните платна в резултат на натрупване на амилоид и от друга в резултат на променена архитектура на подклапния апарат на митралната клапа от значителното задебеляване на миокарда.

Прояви на сърдечна недостатъчност имаше при 37,5% от пациентите. Не беше установена зависимост между проявите на сърдечна недостатъчност и тежестта на диастолната дисфункция. Други фактори освен тежестта на ЛК дисфункция допринасят за клиничната изява на СН. Такъв фактор е физическият капацитет. Поради наличието на периферна полиневропатия, физическата активност е значително ограничена и някои от пациентите ползват помощни средства. Беше установено, че наличието на предшестваща АХ не води до по-голяма диастолна дебелина на ЛК и по-тежка диастолна дисфункция.

4. ИЗВОДИ:

1. В групата от 204 изследвани от нас пациенти с наследствени невро-мускулни заболявания установяваме с висока честота, различно по степен сърдечно увреждане под формата на засягане на миокарда и проводната система на сърцето.
2. При пациентите с дистрофинопатии (ПМД тип Дюшен и тип Бекер) увреждането на сърцето е по типа на ДКМП с клинично значима систолна дисфункция на ЛК и субклинична диастолна дисфункция, която предшества систолната.
3. При пациентите с Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия се установява кардиомиопатия с различна по тежест диастолна дисфункция на ЛК и субклинична систолна дисфункция.
4. Най-висока честота на ритъмно-проводни нарушения се установява при пациентите с Миотонична дистрофия тип 1 и Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия.
5. В периода на изследване на групата болни с невро-мускулни заболявания, деснокамерно засягане се установява рядко и в лека степен, което вероятно се дължи на по-малкото следнатоварване
6. Отклонения в определени показатели за оценка на систолната и диастолната функция на ЛК, измерени с TDI (s,e') се явяват по-рано в хода на заболяването и могат да се използват за установяване на субклинично сърдечно засягане, проследяване на пациентите и своевременно прилагане на съответно лечение.
7. Чрез изследване на миокардната деформация със speckle tracking EchoКГ се установяват субклинични промени, както в глобалната, така и в регионалната сърдечна функция. При изследваните от нас пациенти с Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия се установява намален глобален лонгитудинален систоличен стрейн при запазена ФИ, а също базално-апикален градиент на лонгитудиналния стрейн. Тази

- находка има важно диагностично и диференциално-диагностично значение, както по отношение поставяне на диагноза амилоидна кардиомиопатия, така и за разграничаването ѝ от други видове ЛК хипертрофия.
8. Определени ЕКГ промени в съчетание с невро-мускулни прояви могат да бъдат диагностични.
 9. Тъй като при пациентите с НМЗ, проявите на сърдечна недостатъчност се маскират от ограничената им физическа активност е необходимо ранно изледване за откриване на сърдечни промени и съответна терапия, включително ресинхронизираща терапия и сърдечна трансплантация.
 10. При пациентите с НМЗ и особено при пациентите с Миотонична дистрофия тип 1 и Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия е необходимо активно проследяване за ритъмно-проводни нарушения с Холтер ЕКГ с оглед навременно имплантиране на електрокардиостимулатор, интракардиален дефибрилатор, прилагане на лечение с антиритъмни медикаменти или антикоагулант.
 11. Установява се зависимост между тежестта на сърдечното засягане и тежестта на невро-мускулното засягане при пациентите с Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен и Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия, но не и при пациентите с Миотонична дистрофия тип 1.
 12. Установява се зависимост между тежестта на сърдечното засягане и възрастта на пациенти с Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен, но не и при Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия и Миотонична дистрофия тип 1.
 13. Установява се зависимост между тежестта на сърдечното засягане и намалената вентилаторна функция при пациенти с ПМД тип Дюшен, но не и при Миотонична дистрофия тип 1.

5. ПРИНОСИ

Приноси с оригинален характер

1. За първи път в България е проведено систематично и насочено проучване на сърдечните увреждания при пациенти с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен с различни генетични дефекти в дистрофиновия ген.
2. За първи път се проучва сърдечния статус на три дистални миопатии: GNE миопатия /дистална миопатия тип Нонака/, дистална миопатия с дефицит на филамин С и дистална миопатия с гласова и фарингеална слабост, като последните две са описани за първи път в България.
3. За първи път е оценен сърдечния статус на голяма група от пациенти с транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия, причинена от най-честата мутация в българската популация Glu89Gln
4. За първи път в България е използвана speckle tracking ехокардиография за оценка на глобална и регионална ЛК функция при по-голяма група пациенти с кардиомиопатия.

Приноси с потвърдителен характер

1. Установена е висока честота на ЕКГ промени и ритъмно-проводни нарушения при миотонична дистрофия тип Щайнерт.
2. Установено е субклинично сърдечно засягане и ЕКГ промени при фациоскапулохумералната мускулна дистрофия.
3. Не са установени значими сърдечни нарушения при пояскрайник мускулните дистрофии тип 2G и тип 2C.
4. Установена е лекостепенна ЛК диастолна дисфункция при повече от половината от болните с митохондриални миопатии.
5. Установено е наличието на ехокардиографски показатели (тъканни миокардни скорости - s, e'), които могат да бъдат използвани за ранна диагностика на сърдечното засягане и проследяване на прогресията на патологичните промени.

6. Установено е, че speckle tracking ехокардиографията превъзхожда конвенционалните ехокардиографски методи за оценка на глобалната и регионална ЛК функция, както и за установяване на субклинични промени и трябва да бъде използвана в рутинната клинична практика за ранна диагноза и диференциална диагноза на кардиомиопатии.

5. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ

1. Господинова, М., Р. Иванова, Т. Чамова, В. Гергелчев, Ив. Търнев и С. Денчев. Сърдечно увреждане при пациенти с мускулни дистрофии. - Българска кардиология, приложение 2, 2012, 40-41. – НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО КАРДИОЛОГИЯ, СОФИЯ, 2012.
2. Господинова, М., Р. Иванова, Т. Чамова, В. Гергелчев, Ив. Търнев и С. Денчев. Сърдечно увреждане при пациенти с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен. - Българска кардиология, приложение 2, 2012, 41.- НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО КАРДИОЛОГИЯ, СОФИЯ, 2012.
3. M. Gospodinova; T.Chamova; V. Guerguelcheva; R. Ivanova; I.Tournev; S. Denchev. Left ventricular function in Duchenne muscular dystrophy and its relation to other clinical parameters. Eur Heart J Cardiovasc Imaging Abstracts Supplement, December 2013 – EUROPEAN CONGRESS OF CARDIOVASCULAR IMAGING, ISTANBUL, 2013.
4. M. Gospodinova, S. Sarafov, V. Guergelcheva, Z. Kuneva, L. Vladimirova, I. Tournev, S. Denchev. Base to apex left ventricular longitudinal strain gradient in patients with hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. –EUROPEAN CONGRESS OF HEART FAILURE 2014 ATHENS
5. M. Gospodinova, S. Sarafov, V. Guergelcheva, R. Ivanova, A. Kirov, T. Todorov, A. Todorova, I. Tournev, S. Denchev. Cardiac function in patients with transthyretin-related hereditary amyloidosis and its relation to other clinical parameters. - EUROPEAN CONGRESS OF HEART FAILURE 2014 ATHENS.
6. M. Gospodinova, S. Sarafov, V. Guergelcheva, Z. Kuneva, I. Tournev, S. Denchev. Cardiomyopathy in transthyretin-related hereditary amyloidosis – 7th International Congress of on Cardiovascular diseases (ICCD), Sofia, 2013.

7. М. Господинова, С. Сарафов, В. Гергелчева, А. Киров, Т. Тодоров, А. Тодорова, Р. Иванова, Ж. Чернева, И. Търнев, С. Денчев. Сърдечно засягане при наследствена транстиретин-свързана амилоидоза в България. – Докторантска сесия на II научна конференция на Българска сърдечна и съдова асоциация, Плевен 2013.
8. С. Сарафов, В. Гергелчева, М. Господинова, Е. Брадистилова, А. Киров, Т. Тодоров, А. Тодорова, В. Митев, И.Търнев. Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия (far - ttr) в България – епидемиологични, клинични и генетични данни . Трета национална конференция за редки болести и лекарства сираци, 14-15.09.2012 - Пловдив
9. I. Tournev, T. Chamova, I. Sinigerska, V. Guergelcheva, M. Gospodinova, P. Ganova, R. Stoilov, A. Todorova, T. Todorov. Description of the first two cases of Pompe disease in Bulgaria
10. Шопова А, Чамова Т, Господинова М, Бориславова В, Гергелчева В, Чернинкова С, Търнев И. Антиципация при семейства с миотонична дистрофия тип 1 и тип 2. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитие с международно участие 18-20.10.2012 г.
11. Чамова Т, Гергелчева В, Димитрова Т, Бичев С, Божинова В, Господинова М, Темелкова Н, Тодорова А, Търнев И. Кортикостероидна терапия при пациенти с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен - проследяване на ефекта за период от една година. Национална конференция по детска неврология, психиатрия и психология на развитие с международно участие 18-20.10.2012 г.
12. Guergeltcheva V, Peeters K, Baets J, Ceuterick-de Groote C, Martin J-J R, Suls A, Vriendt E D, Mihaylova V, Chamova T, Almeida-Souza L, Ydens E, Tzekov C, Hadjidekov G, Gospodinova M, Storm K, Reyniers E, Bichev S, van der Ven P F M, O Fürst D, Mitev V, Lochmüller H, Timmerman V, Tournev I, De Jonghe P, and Jordanova A. Distal myopathy with upper limb predominance caused by filamin C haploinsufficiency. 17 th

International Congress of the WORLD MUSCLE Society Perth,
Western Australia, Australia. 9-13th October 2012.

ПУБЛИКАЦИИ

1. Господинова, М., С. Денчев, И. Търнев. Сърдечно засягане при мускулни дистрофии. - Българска кардиология, том XVIII, 2012 № 4, 5-13.
2. Господинова, М., Р. Иванова, Р. Маринов, Т. Чамова, В. Гергелчева, Ив. Търнев, С. Денчев. Сърдечно увреждане при пациенти с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен – оценка на клиничната картина и левокамерната систолна функция.- Мединфо 1/2013, 36-40.
3. Господинова, А. Шопова, Т. Чамова, Р. Иванова, И. Търнев и С. Денчев. Сърдечно засягане при миотонична дистрофия тип 1. Българска кардиология, том XIX, 2013 № 4, 27-31.
4. Господинова, М., С. Сарафов, В. Гергелчева, З. Кунева, И. Търнев, С. Денчев. Сърдечно засягане при наследствена транстиретин-свързана амилоидоза. Българска кардиология, том XX, 2014 № 1, 33-39.
5. Господинова, М., С. Сарафов, В. Гергелчева, З. Кунева, И. Търнев, С. Денчев. Оценка на лонгитудиналната левокамерна систолна функция със speckle tracking ехокардиография при пациенти с фамилна транстиретин-свързана амилоидна кардиомиопатия. – приета за публикация в сп. MEDICAL Magazine.
6. Гергелчева, В, Т. Чамова, Михайлова В, Тодорова А, Бичев С, Генова Ж, Георгиева Б, Господинова М, Переновска П, Цонева Д, Темелкова Н, Стефанова Е, Николова М, Димитрова Т, Рафаилова Х, Мондешки Ц, Билюков Р, Петрова Д, Георгиев О, Иванов И, Литвиненко И, Божинова В, Ив. Търнев. Стандарти за грижи при мускулна дистрофия тип Дюшен-опитът ни в България. Българска неврология. 2012;13 (3):21-25.
7. Търнев, Ив., Чамова Т, Синигерска И, Гергелчева В, Господинова М, Ганова П, Стоилов Р, Тодорова А, Тодоров

- Т. Описание на първия случай на болест на Помпе в България. Българска неврология. 2013;14 (1):36-41.
8. Чамова. Т и съавт. Клиничен спектър и алгоритъм на диагностика при митохондриалните цитопатии. Хронична външна офталмопареза (СРЕО) и СРЕО плюс синдроми. Медикарт. Неврология и психиатрия, 2012, № 2, 59-63.
 9. Чамова Т, Синигерска И, Гергелчева В, Господинова М, Генев К, Стайков И, Димитрова Х, Тотева Н, Стратиева С, Новачкова С, Дачева П, Ганова П, Тодорова А, Тодоров Т, Търнев И. Селективен скрининг на пациенти с недиференцирани миопатии при диагностиката на болестта на Помпе. Медикарт. Неврология и психиатрия. 2013;3:22-27.
 10. Guergueltsheva V, Peeters K, Baets J, Ceuterick-de Groote C, Martin J-J R, Suls A, Vriendt E D, Mihaylova V, Chamova T, Almeida-Souza L, Ydens E, Tzekov C, Hadjidekov G, Gospodinova M, Storm K, Reyniers E, Bichev S, van der Ven P F M, O Fürst D, Mitev V, Lochmüller H, Timmerman V, Tournev I, De Jonghe P, and Jordanova A. Distal myopathy with upper limb predominance caused by filamin C haploinsufficiency. *Neurology* 2011;77:2105–2114
 11. 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.