

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

**Научна специалност 03.01.47**

**Кардиология**

**СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ НАСЛЕДСТВЕНИ**  
**НЕВРОМУСКУЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

**Д-р Мариана Василева Господинова**

**ДИСЕРТАЦИЯ**

за придобиване на образователна и научна степен

„Доктор“

**Научни ръководители**

**Проф. д-р Стефан Веселинов Денчев, дм**

**Проф. д-р Ивайло Людмилов Търнев, дмн**

**СОФИЯ, 2014 ГОД.**

## **Съдържание**

<b>Въведение</b>	7
<b>1. Литературен обзор</b>	
<b>1.1. Сърдечно засягане при прогресивни мускулни дистрофии тип Дюшен и тип Бекер</b>	
1.1.1. История, епидемиология и етиология	9
1.1.2. Патогенеза на мускулната увреда	10
1.1.3. Клинична картина на ПМД тип Дюшен	11
1.1.4. Диагноза	13
1.1.5. Лечение и проследяване на пациентите с дистрофинопатии	14
1.1.6. Сърдечно увреждане при пациенти с ДМД и БМД	15
1.1.6.1. Патогенеза на кардиомиопатията	16
1.1.6.2. Клинична картина	19
➤ ДКМП специфична за ДМД	
➤ ДКМП специфична за БМД	
1.1.6.3. Инструментални и лабораторни изследвания за диагностициране на кардиомиопатията – ЕКГ, ХолтерЕКГ, ЕхоЕКГ, МРТ, рентгенови методи, BNP	20
1.1.6.4. Фармакологично лечение, прогноза и проследяване	23
<b>1.2. Сърдечно засягане при Миотонични дистрофии тип Steinert</b>	
1.2.1. История, епидемиология и етиология	28
1.2.2. Патогенеза и патологоанатомия	29
1.2.3. Клинична картина при болестта на Steinert	
1.2.4. Диагноза	30
1.2.5. Лечение и проследяване	
1.2.6. Сърдечно засягане при болестта на Steinert	31
<b>1.3. Сърдечно засягане при пациенти с Дистални миопатии</b>	
1.3.1. Етиология и класификация	33
1.3.2. Автозомно-доминантна дистална миопатия с късно начало в ръцете – тип Welande	35
1.3.3. Автозомно-доминантна дистална миопатия с късно начало в краката – тип Markesbery-Griggs-Udd	36
1.3.4. Автозомно-доминантна дистална миопатия с ранно начало – тип Laing	37
1.3.5. Автозомно-рецесивна дистална миопатия с ранно начало в задните мускули на	

подбедриците – тип Miyoshi	
1.3.6. Автозомно-рецесивна дистална миопатия с ранно начало в предните мускули на подбедриците и gimmed вакуоли – тип Nonaka	38
1.3.7. Дисталната миопатия с гласова пареза и фарингеална слабост	39
1.3.8. Миофибриларни миопатии	
<b>1.4. Сърдечно засягане при Пояс-крайник мускулни дистрофии</b>	
1.4.1. Епидемиология и генетика	41
1.4.2. Етиология и патогенеза	
1.4.3. Класификация	
1.4.4. Клинична картина	43
1.4.5. Диагноза	
1.4.6. Лечение и профилактика	
<b>1.5. Сърдечно засягане при Фациоскапулохумерална мускулна дистрофия</b>	
1.5.1. Етиология и патогенеза	44
1.5.2. Клинична картина	
1.5.3. Диагноза	45
1.5.4. Лечение и профилактика	
1.5.5. Прогноза	
<b>1.6. Сърдечно засягане при Митохондриални миопатии</b>	
1.6.1. Етиология, патогенеза и класификация	47
1.6.2. Клинична картина	
1.6.3. Диагноза	48
1.6.4. Лечение	
<b>1.7. Сърдечно засягане при Транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия</b>	
1.7.1. История, епидемиология и генетика	49
1.7.2. Етиология и патогенеза	50
1.7.3. Клинична картина	
1.7.4. Диагноза	52
1.7.5. Лечение	53
<b>1.8. Изводи от литературния обзор</b>	54
<b>2. Цел и задачи</b>	55
2.1. Цел	

2.2. Задачи	
<b>3. Клиничен контингент и методи на изследване</b>	<b>57</b>
3.1. Клиничен контингент	
3.2. Методи на изследване	
3.2.1. Клинична оценка – анамнеза, физикален статус	
3.2.2. 12-канална ЕКГ	58
3.2.3. ЕхоКГ - M-mode, 2D, Doppler (цветен, CW, PW, TDI), speckle tracking.	
3.2.4. 24-часов Холтер ЕКГ	
3.2.5. Неврологични изследвания.	61
3.2.6. Генетичните изследвания	62
3.2.7. Статистически методи	64
<b>4. Резултати и обсъждане</b>	
4.1. Сърдечно засягане при прогресивни мускулни дистрофии тип Дюшен и тип Бекер	66
4.2. Сърдечно засягане при Миотонича дистрофи[ тип 1 (Steinert)	91
4.3. Сърдечно засягане при пациенти с дистални миопатии	131
4.4. Сърдечно засягане при пояс-крайник мускулни дистрофии	138
4.5. Сърдечно засягане при фациоскапулохумерална мускулна дистрофия	144
4.6. Сърдечно засягане при митохондриални миопатии	150
4.7. Сърдечно засягане при транстиретинова фамилна амилоидна полиневропатия	155
<b>5. Изводи</b>	<b>185</b>
<b>6. Приноси</b>	<b>187</b>
<b>7. Списък на публикации и участия в научни форуми</b>	<b>188</b>
<b>8. Библиография</b>	<b>192</b>

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

2D – двуразмерна

АЛАТ- Аланин Аминотрансфераза

АСАТ- Аспартат Аминотрансфераза

АСЕ – ангиотензин конвертиращ ензим

АН – артериално налягане

АРБ – ангиотензин рецепторен блокер

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

ДНК- Дезоксирибонуклеинови киселини

ДП – дясно предърдие

ЕКГ- електрокардиография

ЕМГ- електромиография

ЕНГ- електроневрография

ЕФИ – електрофизиологично изследване

ЕхоКГ- ехокардиография

ЗСЛК – задна стена на ЛК

ИБС – Ишемична болест на сърцето

ЛББ – ляв бедрен блок

ЛДХ – лактат дехидрогеназа

ЛК – лява камера

ЛП – ляво предърдие

ЛЗХБ – ляв заден хемиблок

ЛПХБ – ляв преден хемиблок

МД- Миотонична дистрофия

ММ- Митохондриални миопатии

МРТ- магнитнорезонансна томография

НМЗ – невро-мускулни заболявания  
ПКМД – Пояс-крайник мускулни дистрофии  
ПМД- Прогресивна мускулна дистрофия  
СН – сърдечна недостатъчност  
СРК- Креатин фосфокиназа  
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  
ЦНС- Централна нервна система  
BNP – мозъчен натриуретичен пептид  
IQ- Коефициент на интелигентност  
NYHA – Нюйоркска сърдечна асоциация  
PW Doppler – пулсов Доплер  
CW Doppler – непрекъснат Доплер  
TDI – тъканен Доплер  
TOL- Tower Of London  
ASE – Американска асоциация по ЕхоКГ  
EACVI – Европейска асоциация по сърдечно-съдова образна диагностика  
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

# **СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ НАСЛЕДСТВЕНИ НЕВРОМУСКУЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

## **Въведение**

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

## **КЛАСИФИКАЦИЯ НА НЕВРО-МУСКУЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

### **I. Миопатии**

1. Прогресивна мускулна дистрофия тип тип Дюшен/тип Бекер
2. Емери-Драйфус мускулна дистрофия
3. Пояс-крайник мускулни дистрофии
4. Миотонични дистрофии
5. Фациоскапулохумерална дистрофия
6. Окулофарингиална мускулна дистрофия
7. Конгенитални мускулни дистрофии
8. Конгенитални миопатии
9. Дистални миопатии
10. Метаболитни миопатии
11. Митохондриални миопатии

### **II. Спинални мускулни атрофии**

### **III. Наследствени моторни и сензорни невропатии**

### **IV. Наследствени спастични параплегии**

### **V. Конгенитални миастенни синдроми**

### **VI. Заболявания на волтажно зависимите канали на скелетните мускули - каналопатии**

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:

- Белтъци на мембраната на мускулната клетка – дистрофин, саркогликани, дисферлин и кавеолин 3
- Белтъци от извънклетъчния матрикс – ламинин  $\alpha 2$ , колаген VI
- Саркомерни белтъци – телетонин, миотилин, титин, небулин, актин, тропомиозин 2 и 3, тропонин T1
- Белтъци от цитозола – калпаин 3; TRIM 32
- Белтъци от ядрото – емерин, ламин A/C, белтък, отговорен за преживяемостта на двигателните неврони
- Белтъци, свързани с гликолизирането – фукутин, фукутин-свързан протеин

Миофибриите се заместват от мастна и съединителна тъкан, което намалява тяхната маса и причинява мускулна слабост. Същият процес се наблюдава и в миоцитите, клетките изграждащи сърдечния мускул, което води до фиброза и нарушена сърдечна функция. Клиничната изява е дилатативна, по-рядко хипертрофична кардиомиопатия, сърдечна недостатъчност и ритъмно-проводни нарушения.

От групата на наследствените невропатии, при транстиретиновата фамилна полиневропатия се наблюдава много често сърдечно засягане. Тя е част от групата на амилоидозите, характеризиращи се с отлагане на фибриларен протеин в извънклетъчното пространство. Най-честата клинична изява е сензо-моторна невропатия, обикновено с автономно засягане и рестриктивна кардиомиопатия. Характерна за кардиомиопатията е тежката диастолна дисфункция с прояви на сърдечна недостатъчност и ритъмно-проводни нарушения.

При пациентите с невро-мускулни заболявания, проявите на сърдечна недостатъчност могат дълго време да останат неразпознати поради нарушението във функцията на скелетните мускули и периферната нервна система, което води до ограничена физическа активност на засегнатите индивиди. Това може да доведе до късно диагностициране и забавяне прилагането на съответно лечение.

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. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР**

### **1.1. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРОГРЕСИВНИ МУСКУЛНИ ДИСТРОФИИ ТИП ДЮШЕН/БЕКЕР**

Прогресивните мускулни дистрофии тип Дюшен и тип Бекер са наследствени заболявания, обусловени от мутации, засягащи дистрофиновия ген, локализиран в X хромозомата, които се проявяват клинично с прогресираща мускулна слабост до тежка инвалидизация, дихателна недостатъчност, кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност. Различават се помежду си по началото, тежестта на клиничната симптоматика и скоростта на прогресия на заболяването.

#### **1.1.1. История, епидемиология и етиология**

Прогресивната мускулна дистрофия тип Дюшен е описана за първи път подробно от френския невролог Guillaume Benjamin Amand Duchenne през 1868 г. и носи неговото име, въпреки че съществуват и предшестващи описания на пациенти с това заболяване, направени от Charles Bell (1830), Edward Meyron (1852) и William John Little (1853). Основният принос за характеризирането на заболяването на G. Duchenne е описанието на 13 случая на момчета, при които за първи път е осъществена приживе мускулна биопсия, изследвани са хистологично и са изградени диагностични критерии, основани на патологоанатомичните изследвания и електрическа стимулация. G. Duchenne нарича заболяването „Псевдохипертрофична мускулна парализа”. За първи път Gowers (1879 г.) описва генетичния характер на заболяването като установява, че “заболяването се предава от жени, които не боледуват. Децата на тези жени от различни съпрузи са засегнати”. Той установява, че спорадичните случаи са по-редки от фамилните, при които има болни по майчина линия. Gowers описва и формата с по-бавно развитие около и след пубертета, която е подробно характеризирана от Emil Becker (1955) [24, 25]. Откритието на дистрофиновия ген (1986) е основата за съвременното разбиране на патогенезата и възможностите за терапия на заболяването.

ПМД тип Дюшен се среща с честота 1 на 3500 живородени момчета [70]. При 30% от тях мутацията възниква de novo. ПМД тип Бекер се проявява с честота 1 на 30 000 живородени момчета. При 50% мутациите са de novo.

Генът, отговорен за ПМД тип Дюшен и Бекер е клониран и картиран през 1986 [153, 157] и продуктът му - протеина дистрофин е описан от екипа на Kunkel през 1987 [102]. Дистрофиновият ген се намира на X-хромозомата в локус Хр21 и е един от най-големите гени в човешкия геном. Мутациите на дистрофиновия ген се унаследяват X-

рецесивно, което означава, че боледуват основно момчета, защото са хемизиготи по X-хромозомата. Жените са носителки и предават заболяването на своите синове с риск от 50% от раждане на болно момче и 0% за болно момиче, но 50% от дъщерите на такава жена ще са носителки [1, 69, 153]. В много редки случаи могат да бъдат засегнати жени [3], но с по-лека клинична изява.

### **1.1.2. Патогенеза на мускулната увреда**

Дистрофинът е цитоскелетен протеин, намиращ се по вътрешната повърхност на сарколемата. Нарушението на нормалната мускулна функция и изявата на болестния фенотип в повечето случаи се дължи на засягане компонентите на дистрофин-асоциирани гликопротеинов комплекс. Дистрофин-асоциираният гликопротеинов комплекс е сложна надмолекулярна организация, включваща дистрофин, дистрогликанов, саркогликанов и синтрофинов субкомплекс. Той осигурява здравата механична връзка между вътреклетъчния цитоскелет на мускулната фибрилла с извънклетъчния матрикс и играе ролята на стабилизатор на сарколемата по време на мускулните съкращения. При ПМД тип Дюшен се установява почти пълна липса на дистрофин. При ПМД тип Бекер той е абнормен или намален. Тези фактори обуславят нарушената стабилност на дистрофин гликопротеин-асоциирания комплекс.

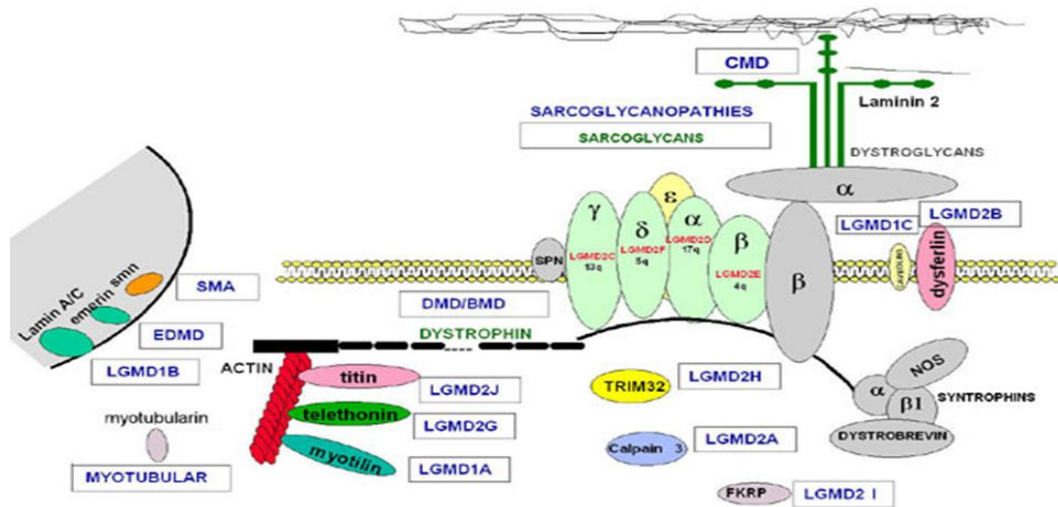
Съществуват две основни теории, които обясняват промените в скелетната мускулатура, обусловени от липсата или дефицита на дистрофин.

- *Калциева хипотеза* [18,31]: Дистрофиновият дефицит води до смущение в калциевата хомеостаза, поради нарушаване на функцията на мембранните йонни канали. Установява се повишен калциев инфлукс в засегнатите мускулни влакна, който вероятно причинява тяхната некроза, вследствие интензифициране на процесите на програмирана клетъчна смърт. Предполага се, че калцият активира Са-зависими протеази и отключва възпалителен процес.

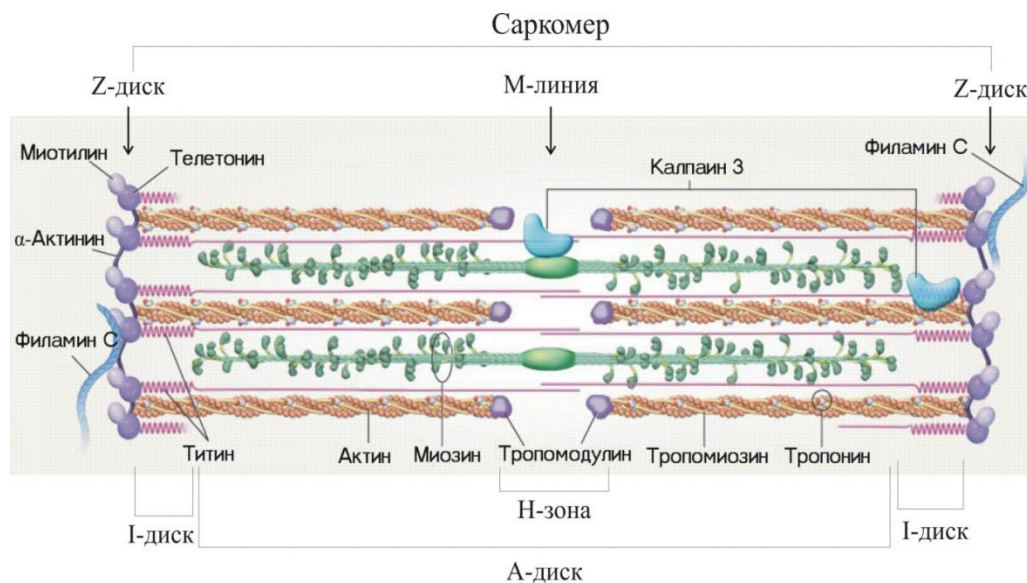
- Дистрофинът играе *структурна роля* и осигурява взаимодействието между сарколемата и екстрацелуларния матрикс [30, 197]. Липсата му води до осмотична нестабилност при мускулно съкращение и последваща некроза.

Освен в напречноабраздената мускулатура, дистрофинът се открива и в гладките и сърдечните мускулни клетки [40,169,172]. Това обяснява и наличието на кардиомиопатия при пациенти с ПМД тип Дюшен и Бекер.

**Фигура 1.** Схематично представяне на белтъците от сарколемата, саркомера, цитозола и ядрото, които участват в процеса на мускулната дегенерация при миопатиите



**Фигура 2.** Схематично представяне на белтъците на мускулното влакно



### 1.1.3. Клинична картина на ПМД тип Дюшен.

Прогресивната мускулна дистрофия тип Дюшен се проявява клинично **преди 5-годишна възраст** [2]. При някои от пациентите има данни за закъснение в прохождането и тровава походка още преди началото на болестта. Клиничната изява се характеризира с прогресираща мускулна слабост, ангажираща **предимно проксималната мускулатура** първо на долните крайници, а в последствие и на горните крайници. Оплакванията са от **трудност в изкачването на стълби, чести падания, затруднено изправяне от клекнало положение** или извършване на други

движения, натоварващи мускулатурата на тазовия пояс (*m. iliopsoas* и глутеалната мускулатура) и проксималните мускули на долни крайници (*m. quadriceps*), които първи се засягат. Ранна изява на слабостта на тазовата мускулатура е т. нар **феномен на Gowers** (при изправяне на пациента от клекнало положение той се опира в бедрата си, катерещо се изправяне с помощта на ръцете). **Походката** се променя, с характер на **клатушкаща се, патешка**. Впоследствие претибиалната мускулатура атрофира и пациентите започват да ходят на пръсти. Подбедриците са с увеличен обем, вследствие **псевдохипертрофия на *m. triceps surae***, поради разрастване на мастна и съединителна тъкан на мястото на дегенериралите мускулни влакна. Поради атрофия на параспиналната и коремната мускулатура се развива **поясна хиперлордоза** с изпъкване на корема. Намалява разстоянието между долните ребра и илиачните кости. Болният придобива т. нар. миопатна поза. Слабостта и атрофичните изменения на мускулите на раменния пояс и мишниците се появяват по-късно. Затруднено е повдигането на горни крайници. Двете скапули са изпъкнали спрямо торакса (***scapulae alatae***). Мускулната слабост и атрофия води до появата на **ставни контрактури**, с първоначално ангажиране на **глезенните стави и ахилесовото сухожилие** (*pes equinovarus*), а в последствие и коленни, лакътни, раменни, тазобедрени и интервертебрални стави. Развиват **кифосколиоза**. **Преди 13 години губят способността да ходят самостоятелно.**

Дихателните нарушения са много типични при момчетата с ПМД тип Дюшен и се установяват скоро след загубата на самостоятелна походка. Кифосколиозата, слабостта на интеркосталните мускули и диафрагмата нарушават външното дишане. Развива се рестриктивен тип нарушение на дишането, като при 73% от пациентите непосредствена причина за летален изход е дихателната недостатъчност [209]. Първоначалните клинични симптоми, следствие от хипоксемията и хиперкапнията, могат да са много леки, като редуция на телесната маса, лесна уморяемост, по-лоша успеваемост в училище и нарушения на съня. В последствие белодробните инфекции стават по-чести и по-трудно лечими. Ако развиващата се хиперкапния не бъде лекувана, се добавят главоболие, общо неразположение и рискът от смърт, поради остра дихателна недостатъчност, провокирана от интеркурентни инфекции, нараства значително. Пациентите са със **снижен витален капацитет, чести пневмонии и развиват дихателна недостатъчност**, което налага дихателна реанимация в крайните стадии на болестта.

Симптомите от **дисфункция на гладката мускулатура** са стомашният хипомотилитет, който се манифестира с тежест, коремни болки и повръщане. При малка част от пациентите се установява малабсорбционен синдром с диария, мегаколон или мотилитетни смущения на хранопровода. Констипацията е резултат не само на ангажиране на гладката мускулатура на червата, но и на слабост на напречноабраздената коремна мускулатура, което води до намаляване на интраабдоминалното налягане при дефекация.

#### **1.1.4. Диагноза**

Диагнозата се поставя въз основа на характерната клиника и параклинични изследвания.

**1.1.4.1.** Съществуват различни **скали за оценка на мускулната слабост** при пациентите с дистрофинопатии и ефекта от провежданата терапия. Medical Research Council (MRC) скала за мануално мускулно тестване се използва най-широко. The North Star Ambulatory Assessment е специално създадена за пациенти с ПМД Дюшен, които не са загубили способността за самостоятелна походка.

**1.1.4.2. Биохимичните изследвания** са с данни за повишени стойности на СРК, АСАТ, АЛАТ, и ЛДХ. При пациентите с ПМД тип Дюшен СРК се повишава най-малко 10 пъти над нормата (най-често между 25 и 200 пъти), а при ПМД тип Бекер - най-малко 5 пъти. Повишените стойности на СРК, които са следствие на некроза на мускулните влакна, съответстват на възрастта и състоянието на пациента [6].

**1.1.4.3. Електромиографията (ЕМГ)** установява характерна генерализирана миогенна увреда, а в крайните стадии на ПМД общият брой на акционните потенциали се редуцира с около 35%.

**1.1.4.4. Мускулна биопсия.** При дистрофинопатиите, дефицитът или липсата на дистрофин води до некроза на миоцитите, регенерация и прогресираща фиброза. Имунохистохимичното изследване и Western blot показват липса на дистрофин при ПМД тип Дюшен и редуциран при тип Бекер.

**1.1.4.5. Функционално изследване на дишането.** При пациентите се изследват Форсиран Витален Капацитет (ФВК) и Форсиран Експираторен Обем (ФЕО1). Тези показатели не са чувствителни в началните стадии на заболяването, тъй като редукцията им се наблюдава след намаляване на мускулната сила с повече от 50% [206]. При болните се установяват рестриктивен тип нарушение на дишането със снижени стойности на ФЕО1 и ФВК и нормален коефициент на Тифно ФВК/ФЕО1 [36, 182, 232]. След загубата на самостоятелна походка провеждането на ежегодна

полисомнография е важен елемент на диагностиката, обусловен от факта, че хиповентилация и обструктивна сънна апнея се установяват при две трети от пациентите.

#### **1.1.4.6. Генетично изследване на болни чрез директен и индиректен ДНК-анализ**

*Multiplex PCR*, (включващ 2 сета от 9 екзон праймерни двойки). *Southern blot* и *FISH* се използват за откриване на делеции, на които се пада 65% от мутациите при ПМД тип Дюшен и 85% от мутациите при ПМД тип Бекер. Приблизително 98% от делециите в ДМД гена се откриват с тези методики.

Техники като *Southern blot* и *количествена PCR* се прилагат за откриване на дупликации, които могат да нарушат или да запазят рамката на четене и по този начин да причинят ПМД тип Дюшен, респ. Бекер. На дупликациите се падат 6-10% от мутациите при тези заболявания.

*MLPA* (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) [MRC Holland] е метод, който се използва рутинно 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.

Секвенирането на дистрофиновия ген открива малки делеции, инсерции, точкови и сплайсинг мутации, на които се падат около 35% от мутациите при ПМД тип Дюшен

#### **1.1.5. Лечение и проследяване на пациентите с дистрофинопатии**

През последните години освен утвърдената комплексна симптоматична терапия за лечение на дистрофинопатиите [36,38,65] има съществен напредък в етиопатогенетичното им лечение, включващо генна терапия [7, 245]. За сега генната терапия на дистрофинопатиите е в етап на експериментални изследвания при животински модели [20, 32] и клинични проучвания [7, 96, 186]. Основните цели на комплексната терапия при тези пациенти са удължаването на периода на запазена самостоятелна походка, подобряване на когнитивните способности, отсрочване на усложненията, като ставни контрактури, сколиоза, дихателна недостатъчност, кардиомиопатия, нарушен гастроинтестинален мотилитет [38]. В настоящия момент основно приложение намира терапията с кортикостероиди, АСЕ-инхибитори, бета-блокери, ортопедичната хирургия, дихателната рехабилитация и физиотерапията, чрез които се цели подобряване на качеството на живот на пациентите

**Физиотерапията** е важен елемент от комплексното лечение на дистрофинопатиите. Прилага се във всеки един момент от прогресията на заболяването както при подвижни, така и при загубили способността си да ходят пациенти. Основните й цели са да забави намалението на мускулната сила и маса, да профилактира развитието на ставните контрактури и да подобри качеството на живот на болните.

**Ортопедична хирургия.** Около 90% от момчетата с дистрофинопатия развиват клинично значима сколиоза. Подходящата профилактика срещу гръбначните изкривявания при тези пациенти трябва да започне преди да са изгубили способността си да се движат и включва физиотерапевтични процедури и подходяща поза, избягваща тазовата асиметрия. Веднъж появила се, сколиозата може да бъде коригирана хирургично. С най-добър ефект са тези интервенции, извършени на етап, когато гръбначният стълб е все още подвижен и ъгълът на Коб е 20-40 [43]. В тези по-ранни стадии на заболяването дихателната и сърдечната функции на тези болни са достатъчно съхранени, за да може организъмът им да понесе оперативна интервенция.

**Поддържане на дихателните функции.** Честите дихателни инфекции и прогресиращата дихателна недостатъчност в по-напредналите стадии на ПМД тип Дюшен налагат периодично мониториране на дихателните функции чрез спирометрия и измерване на кръвните газове, както и съответна терапия. Изкуствената вентилация с позитивно налягане най-често започва да се прилага около 17-годишна възраст. Основна индикация за приложението на неинвазивна нощна вентилация (ННВ) е установяването на клинично изявена нощна хиповентилация. В напредналите стадии на заболяването при установена дневна хиперкапния неинвазивната вентилация се прилага и през деня [206]

#### **1.1.6. Сърдечно увреждане при пациенти с ДМД и БМД**

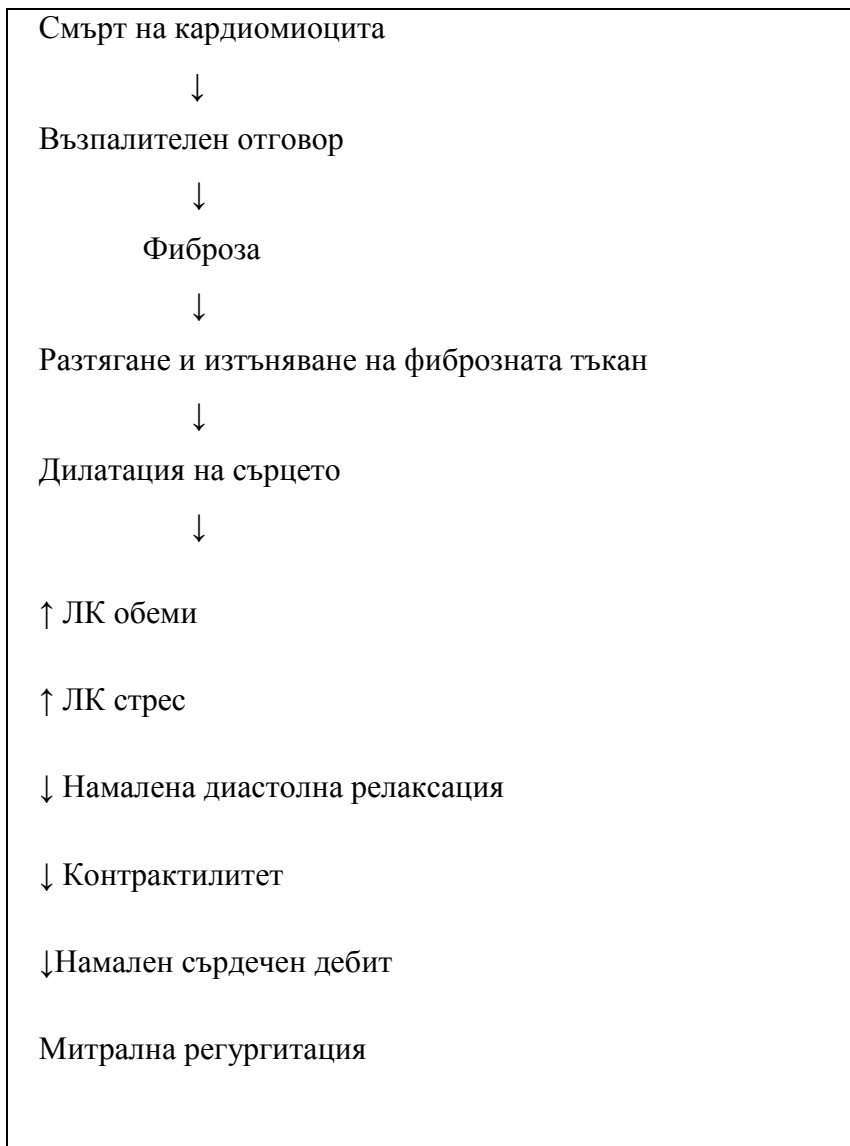
ДМД е най-честата и тежка форма на мускулна дистрофия с най-тежко засягане на сърцето. С напредване на заболяването нарушенията в белодробната и сърдечна функция допринасят значително за влошаване на прогнозата и качеството на живот. Напредъкът в лечението на дихателната недостатъчност, включително с механична вентилация води до удължаване на живота на тези пациенти. Продължителността на живота при пациенти, при които е извършена хирургична корекция на деформацията на гръбначния стълб и са включени на нощна вентилация живеят средно около 30 год. в сравнение с пациенти, които са само на изкуствена вентилация (22,2 год.) [68]. Увеличената продължителност на живота, обаче извежда на преден план сърдечното засягане като основна причина за заболяемост и смъртност. На настоящия етап в

развитите страни, кардиомиопатията е водещата причина за неблагоприятен изход, което изисква насочено внимание към диагнозата и лечението на сърдечното засягане при тези пациенти.

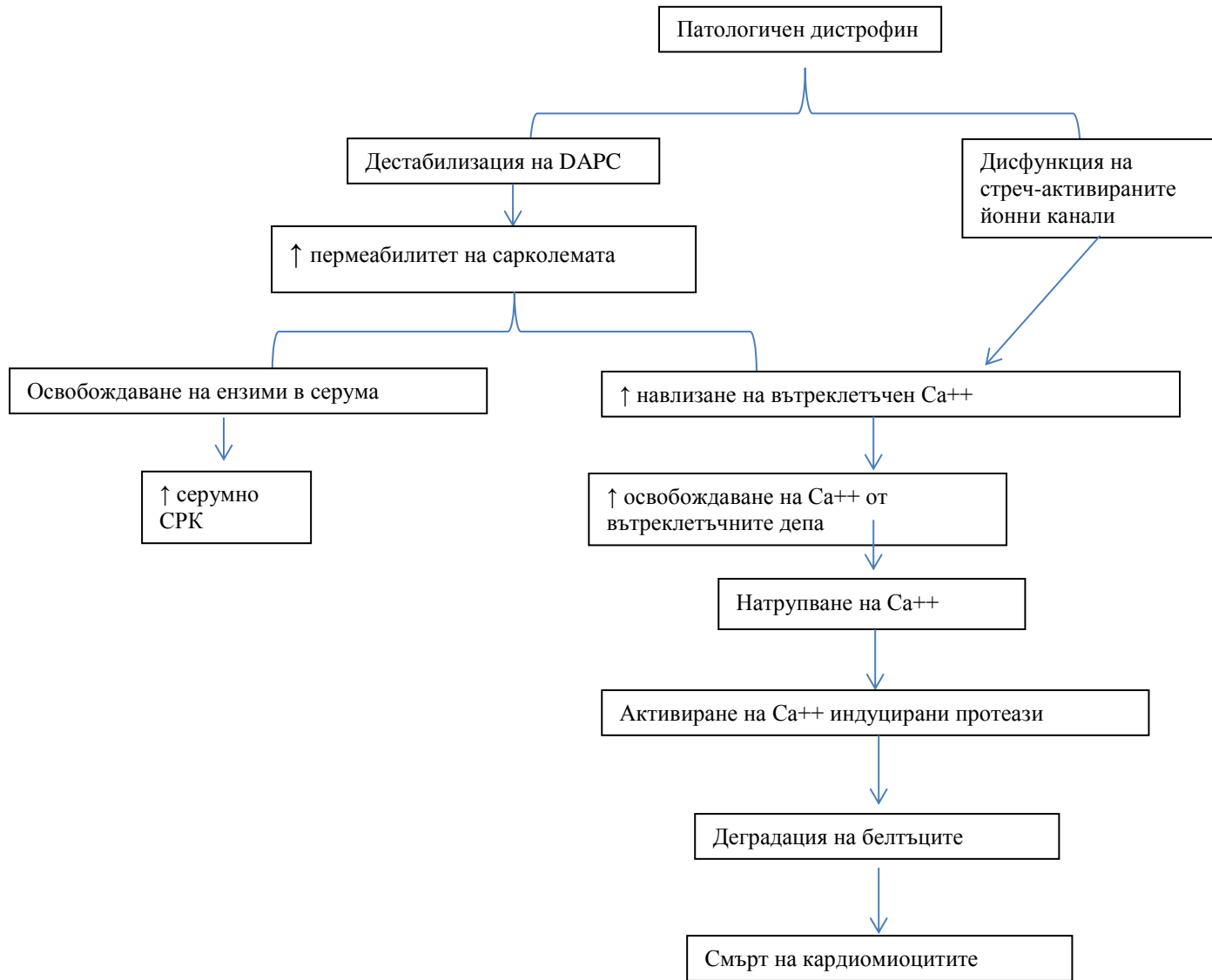
#### **1.1.6.1. Патогенеза на кардиомиопатията при ДМД и БМД**

Липсата или наличието на патологичен дистрофин в кардиомиоцита причинява неустойчивост на сарколемата и тя се поддава на увреждане в резултат на контракцията и това води до заместване на нормалната тъкан с мастна и съединителна тъкан. Нарушава се функцията на йонните канали, което води до повишено навлизане на калций [53,239,240]. По-голямото количество вътреклетъчен калций активира Са индуцируемите калпаини, група протеази, които водят до деградация на тропонин I и компрометират контракцията на кардиомиоцитите [78]. Медираната от калпаините деструкция на протеините на клетъчната мембрана води до още по-голям приток на Са. По-този начин, хроничното претоварване с Са води до смърт на кардиомиоцитите. Смъртта на кардиомиоцитите инициира възпалителна каскада, при която макрофагите мигрират, за да отстранят разрушените клетки и дебрис. След това фибробластите навлизат в увредената зона и водят до образуване на фиброза (Фиг. 3), което ограничава ефикасността на миокардната контракция. Фиброзата започва в ЛК стена при ДМД и много често в ДК стена при БМД, като първоначално ангажира епикарда и напредва към ендокарда [83]. Прогресивно се разпространява във външната половина на камерната стена. Този модел на фиброза е уникален за дистрофинопатиите. При хистологично изследване на препарати от сърца на починали болни с мускулна дистрофия тип Дюшен се установява субепикардна фиброза, която е най-изразена в долно-базалните и латерални сегменти на ЛК. Фиброзният участък постепенно се разтяга и изтънява, загубва способността си да се съкращава и този процес води до ЛК ремоделиране, дилатация на ЛК и систолната дисфункция. Всичко това води до намален сърдечен дебит и хемодинамична декомпенсация. Фиг. 4

**Фигура 4.** Прогресия от смъртта на кардиомиоцита до ДКМП



**Фигура 3.** Патофизиологичният път за разрушаване на кардиомиоцита.



### **1.1.6.2. Клинична картина**

Сърцето се засяга в около 30% от пациентите преди 14 годишна възраст, при 50% към 18 години, както и при всички по-възрастни пациенти с ДМД. В ранните стадии, кардиомиопатията обикновено е безсимптомна в резултат на компенсаторни механизми, включително активация на симпатиковата нервна система [139]. Типична начална проява на сърдечното засягане е синусова тахикардия. Постепенно функционалният резерв на сърцето се изчерпва и пациентите развиват класически симптоми на ДКМП. Симптоми на сърдечна недостатъчност се изявяват в около 30% от случаите. Повечето пациенти остават без изявена симптоматика дълги години, въпреки прогресията на сърдечната дисфункция, поради ограничената им двигателна активност. Патологичните промени в сърцето обикновено се установяват в напреднал стадий на сърдечното увреждане. При пациентите с БМД, които водят по-активен начин на живот, сърдечните прояви могат да се изявят по-рано.

#### **ДКМП специфична за ДМД**

Поради ограничената физическа активност при пациентите с ДМД, обичайната умора при усилие като проява на сърдечна недостатъчност е трудна за оценка. Вместо това пациентите обикновено имат неспецифични оплаквания като нарушение в съня, загуба на апетит, гадене, коремна болка, кашлица, загуба на тегло [170]. Поспецифични оплаквания са палпитации, гръдна болка, замаяване, синкоп. Наличието на задух може да се дължи, както на сърдечна така и на дихателна недостатъчност.

Най-честият и характерен белег при аускултация е тахикардия в покой. Понякога може да бъде доловен Т3 и/или Т4 галопен ритъм, както и систоличен шум от релативна митрална регургитция. Също така може да бъде установен неправилен ритъм при наличие на надкамери и камерни аритмии. Артериалното налягане обикновено е нормално или ниско, но при лечение с кортикостероиди може да бъде и високо. Палпацията на апикалния удар, за да се установи изместване на сърдечния връх на ляво и на долу при дилатация на лявата камера, може да бъде затруднена поради сколиоза и деформация на гръдния кош. Могат да бъдат установени набъбнали шийни вени при огледа на шията при наличие на десностранна сърдечна недостатъчност. При аускултация на белите дробове обикновено е налице отслабено везикуларно дишане в резултат на отслабване на дихателната мускулатура, но понякога могат да бъдат доловени влажни незвънливи хрипове в основите двустранно в резултат на белодробен застои. При напредване на сърдечната недостатъчност може да се установи хепатомегалия, но палпацията на черния дроб може да бъде затруднена поради

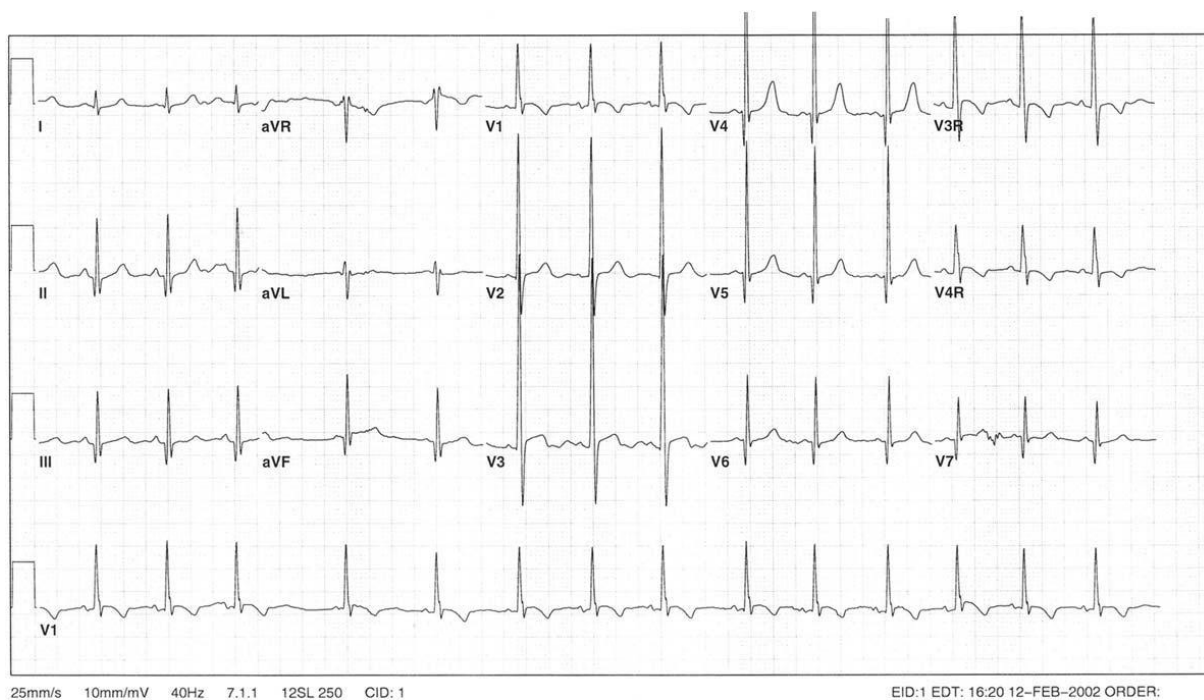
деформация на гръбначния стълб и на гръдния кош. Могат се установят отоци по долните крайници.

### **1.1.6.3.Инструментални и лабораторни изследвания за диагностициране на кардиомиопатията**

#### **ЕКГ**

При болшинството пациенти на ЕКГ се установява синусова тахикардия, [29, 55, 89]. Регистрират се абнормно високи R зъбци във V1- V3 с отношение на R/S>1, вероятно в резултат на фиброзата, която засяга най-често задно-базалните сегменти на ЛК [71]. Фиброзата обикновено се разпространява латерално, което води до дълбоки Q зъбци в отв. I, AVL, V5 и V6 и по-рядко в долните отвеждания (II, III, aVF) и предните (V1–V4) [181]. Скъсен PR интервал се наблюдава в около 50% от пациентите, рядко се наблюдава удължен QT интервал. Могат да бъдат регистрирани предсърни и камерни екстрасистоли [108].

**Фигура 5** ЕКГ при пациент с ДМД



#### **Холтер ЕКГ**

На Холтер ЕКГ могат да бъдат регистрирани вариациите в сърдечната честота и наличието на ритъмно-проводни нарушения. При едно проучване при пациенти с ДМД е установена синусова тахикардия при 26%, загуба на циркадният ритъм при 31%, намалена вариабилност на СЧ при 51%, причинени от увеличена симпатикусова активност [119]. Други автори също установяват повишена симпатикусова активност

при пациенти с ДМД в сравнение с контролна група [130, 242, 243]. Тези резултати отразяват нарушения в автономната нервна система, което може да се дължи на огнищни дегенеративни промени в проводната система или като компенсаторен механизъм при сърдечна недостатъчност. С напредване на фиброзата могат да бъдат наблюдавани по-сериозни сърдечни аритмии, включително предсърдно мъждене, А-V блок, камерна тахикардия и камерно мъждене [44, 54].

### **Ехокардиография**

Двуразмерната трансторакална ЕхоКГ е основният образен метод за оценка на сърдечната структура и функция. Нейното осъществяване е силно затруднено при някои пациенти с ДМД, особено в по-напредналите стадии, поради деформации и изместване на сърцето в гръдния кош, субоптимална визуализация на ендокарда, невъзможност за заемане на хоризонтално положение. Понякога се налага изследването да се проведе в седящо положение в инвалидната количка. Въпреки тези ограничения, ЕхоКГ остава най-стандартизирания метод за изследване на сърцето. Проведени са достатъчно изследвания при здрави доброволци и са изработени норми по отношение на повечето изследвани показатели при различните възрастови групи. Ехокардиографията дава възможност за оценка на размерите и обемите на сърдечните кухини и установяване на дилатация на сърцето и нарушения в сърдечната функция. Класическите показатели, които се използват за оценка на ЛК систолна функция при пациентите с ДМД са ФИ и ФС. Предимство на измерените чрез М-mode размери и съответно изчислена ФС по формулата  $(TDP-TSP/TDPX100)$ , е в много случаи по-добрата резолюция на ендокарда, в сравнение с двуразмерната ЕхоКГ. При двуразмерната ЕхоКГ, в доста случаи не се визуализира върха на ЛК поради скъсяване на образа и това води до подценяване на ЛК обеми. Въпреки това измерването на ЛК систолна функция по метода на Симпсон е възприето като стандарт, тъй като по този начин се отчитат сегментни нарушения в кинетиката. Миокардната фиброза най-рано се наблюдава на долнолатералната стена на ЛК в базалния сегмент и прогресира към върха и септума, като с времето засяга цялата камера. С ЕхоКГ в тези зони могат да се визуализира изтъняване на миокарда и сегментни нарушения в кинетиката – хипокинезия, акинезия и дискинезия. Ехокардиографията дава уникалната възможност за изследване и установяване на нарушения в диастолната функция на ЛК, използвайки доплерови методи. С Pulse-Doppler ЕхоКГ се изследва диастолния кръвоток през митралната клапа. Използваните показатели са скоростите на митралния кръвоток в ранната и късната диастола – съответно Е и А вълна, време на децелерация (DT) и

време на изоволуметрична релаксация (IVRT). Възможно е изследване на диастолната функция и чрез измерване на времето на пропагация на кръвотока до върха на ЛК с цветен Doppler, както и изследване на кръвотока в пулмоналните вени. В практиката най-голяма популярност е придобило изследването на митралния кръвоток. Голям напредък в изследването на систолната и диастолната функция е въвеждането на тъканния доплер (TDI). Белези за сърдечно засягане при пациентите с ДМД се наблюдават на ЕКГ значително преди установяване на нарушения в сърдечната систолна функция с ЕхоКГ, използвайки като критерии показателите – ФИ и ФС. Посредством TDI могат да се установят по-ранни промени в систолната и диастолната функция на ЛК. TDI не изисква много добра 2D резолюция и дава информация за миокардните тъканни скорости и миокардния стрейн. Някои автори установяват понижени тъканни скорости при бессимптомни момчета на средна възраст 8,8 год. На основата на тези резултати те предсказват неблагоприятен изход при тези пациенти с 85% достоверност [87]. Други автори установяват абнормни показатели за диастолна функция при момчета с нормална систолна функция в сравнение с контроли [145]. Установен е също значително понижен радиален систоличен стрейн на задната стена в сравнение с контроли [160]. По-нисък миокарден стрейн е установен във външния слой на задната стена, което съвпада с намирането на субепикардна фиброза в хистологични препарати от сърца на починали болни с ДМД [83]. Други автори също намират намален миокарден стрейн в долнолатералната стена при нормална систолна функция [174]. Също така са установени понижени лонгитудинални и радиални тъканни скорости в долно и преднолатералната стена на ЛК при пациенти с ДМД (7,9 год) и нормална систолна функция [151]. Тези проучвания показват наличието на миокардна дисфункция преди установяването на намален ФИ и потвърждават необходимостта от приложение на нови ехокардиографски методи на изследване. В това отношение е много обещаваща Speckle tracking ехокардиографията, но тя също има своите ограничения, като най-голямото ограничение при тези пациенти е необходимостта от качествени образи с висока резолюция.

### **MPT**

MPT има предимство пред ЕхоКГ по отношение на оценката на ЛК структура и функция. С MPT се визуализират зони на фиброза. Недостатък на това изследване е че е значително по-скъпо и трудно достъпно, а също значителната му продължителност в и провеждане в условия, при които пациенти страдащи от клаустрофобия и деца не са в състояние да понесат и при някои от тях е необходима анестезия.

### **Лабораторни изследвания**

BNP е често използван маркер за диагностициране и проследяване на пациенти със сърдечна недостатъчност [143]. BNP се синтезира от клетките в предсърдията и неговото освобождаване настъпва при обременяване на ЛК и при увеличаване на стреса върху ЛК стена [161]. Някои автори предлагат BNP да се използва като биомаркер за ЛК дисфункция и като прогностичен маркер [62]. Стойност на BNP над 80–100 pg/mL е белег за сърдечна недостатъчност. Факт е обаче, че повишение на нивата на BNP се наблюдава късно в развитието на зболяването при развитие на значителна ЛК систолна дисфункция [161]. Някои автори показват, че пациентите с ДМД имат по-ниски нива на BNP в сравнение с пациенти с ДКМП с еднаква степен на систолна дисфункция [59], както и че при лека степенна систолна дисфункция се установяват нормални стойности на този маркер [156]. На този етап няма обяснение на този факт.

### **Други методи на изследване**

С рентгенография може да се установи кардиомегалия, плеврални изливи, белодробен застой, белези, които подкрепят диагнозата ДКМП [79]. Измерването на серумните нива на някои ензими за оценка на сърдечна патология не е от полза при пациенти с мускулни дистрофии. При тези пациенти се установяват високи нива на СРК, които имат мускулен произход и нивото им намалява с редукцията на мускулната маса. От друга страна се съобщава за използването на тропонин I като маркер за миоцитна увреда [148]..

#### **1.1.6.4. Фармакологично лечение, прогноза и проследяване**

Прогресивната миокардна фиброза води до намаляване на функциониращата миокардна маса, увеличен камерен стрес и намален сърдечен дебит. Намаленият сърдечен дебит води до активация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, която стои в основата на регулацията на натрий и вода. Както ангиотензин II, така и алдостерон допринасят за развитието на фиброза в сърдечния мускул. Ангиотензин II се проявява като растежен фактор на местата на регенерация на тъканите и засилва действието на различни цитокини [235]. Аналогично, алдостеронът се включва в синтеза на формиращия фиброзата колаген и намалява разтегливостта на миокарда. [27]. Ето защо пациентите с ДМД и БМД и кардиомиопатия са индицирани за лечение с **АСЕ инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери и алдостеронов антагонисти** [109]. АСЕ инхибиторите са по-широко проучени и по тази причина се използват по-често. През 2003 г за първи път се препоръчва лечението с АСЕ инхибитори и ако е необходимо с бета-блокери при пациенти с дистрофинопатии с

установена с ЕхоКГ кардиомиопатия. Подчертава се също, че тази препоръка не се основава на медицината на доказателствата и препоръчват провеждане на рандомизирани проучвания [38]. Оттогава са проведени няколко клинични проучвания. Ретроспективен анализ показва, че ехокардиографски параметри като ФИ, ФС и индекс на сферичност на ЛК при тези пациенти са подобрили 3 години след самостоятелното приложение на АСЕ инхибитор или в комбинация с бета-блокери [113, 117]. Проведено е двойно сляпо многоцентрово рандомизирано проучване, което изследва превантивния ефект на намаляване на следнатоварването при пациенти с ДМД. В продължение на 3 години, пациенти на възраст между 9.5 и 13 год с нормална ЛК функция са били рандомизирани в две групи - група приемаща плацебо и група получаваща АСЕ инхибитор - **периндоприл**. След този 3 годишен период, всички участници започват прием на периндоприл за 2 години. В края на проучването, пониска ФИ се наблюдава при пациентите, които през първите 3 години не са приемали периндоприл [63, 64]. Тези резултати показват благоприятния ефект на ранно започване на лечение с периндоприла за запазване на ЛК функция. Друго проучване през 2006 г е изследвало друг АСЕ инхибитор – **еналаприл**, като е проследявана ЛК систолна функция при пациенти с ДМД и дилатативна кардиомиопатия, като диагнозта е базирана на ФС. Нормализиране на ФС се наблюдава при 43% от пациентите на лечение с еналаприл [190]. Това проучване затвърждава ползата от лечение с АСЕ инхибитори при пациенти с дистрофинопатии за запазване на ЛК функция. Въпреки че няма пълен консенсус кога да се започне лечението с АСЕ инхибитори при тези пациенти, данните показват, че те трябва да бъдат предписани при ФИ под 55% [63, 113]. Познавайки благоприятните ефекти на бета-блокерите при пациенти с ДКМП и сърдечна недостатъчност, тази група медикаменти често се използва заедно с АСЕ инхибиторите при пациенти с ДМД и БМД [110]. В по-ново японско проучване при пациенти с различни мускулни дистрофии на пациентите е назначено лечение или само с АСЕ инхибитор – **цилазаприл или еналаприл** за 3 год или АСЕ инхибитор заедно с **бета-блокери** за най-малко 2 години. Резултатите показват, че комбинираното лечение води до значително повишаване на ФС, докато самостоятелното приложение на АСЕ инхибитор води до задържане на ФС на същото ниво [117]. Тези резултати подкрепят съвместното приложение на АСЕ инхибитори и бета-блочки. В клиничната практика, бета блокери могат да бъдат добавени към АСЕ инхибитори, когато са налице камерни аритмии или когато след 3 месечно лечение с АСЕ инхибитори не се наблюдава подобрене в показателите за ЛК ремоделиране [113]. Скорошно изследване върху

ограничен брой болни с ДМД, показва допълнителна полза от добавянето на бета-блокери – **карведилол**. Пациенти, при които се започва лечение с бета-блокери трябва да бъдат внимателно проследени, поради вероятността фиброзата да ангажира проводната система. Ново проучване при мишки показва, че медикаментите **спиронолактон** и **лизиноприл** намаляват миокардното увреждане, а също така подобряват скелетната миопатия, вероятно чрез антифибротичния си ефект [114]. Въпреки че **АРБ** не са широко използвани за лечение на ДКМП при пациенти с ДМД и БМД, техният ефект се изучава активно при животни и хора. При опит с животински модел с ДКМП е тестван **валсартан**. Резултатите показват значително подобрение на ЛК функция, оценена с ЕхоКГ и сърдечна катетеризация при животните приемали това лечение [207]. Проучвания с други АРБ – **кандесартан** и **лозартан** показват терапевтичен потенциал при животински модели с ДКМП [57]. В друго проучване, **лозартан** е използван като блокери на TFG- $\beta$  signaling в скелетните мускули при животински модел с миопатия. Този антагонизъм е довел до възстановяване на регенераторния потенциал на скелетната мускулатура, който потенциал е загубен при мускулните дистрофии. Тези резултати подсказват, че освен благоприятен терапевтичен ефект върху сърцето, АРБ могат да бъдат полезни при лечението на дегенерацията на скелетната мускулатура при пациенти с мускулни дистрофии [49]. Досега АРБ не са използвани в големи проучвания при пациенти с ДМД и БМД.

Като цяло медикаментозното лечение не е напълно ефективно при пациенти с ДКМП и мускулна дистрофия. Неизбежно ДКМП прогресира с напредването на възрастта, което показва необходимостта от по-нататъшни проучвания и разработване на ново лечение. В момента се провеждат много изследвания в търсене на лечение на ДКМП при мускулни дистрофии. Няколко проучвания са изследвали въвеждането на нормално функциониращ дистрофинов ген чрез генен трансфер [224, 244], както и молекулярна корекция на мутантния дистрофинов ген *in situ* [138]. Обещаваща изглежда терапия с въвеждане на синтетичен сърфактант, който функционира като лепило за крехката клетъчната мембрана с цел заздравяването ѝ и намаляване на пропускливостта за Са йони [241]. На този етап тези проучвания са провеждани само върху животни или при много малък брой пациенти. Въпреки че изглеждат обещаващи те са все още в много ранен стадий на развитие.

### **Прогноза**

Прогнозата при пациентите с ПМД тип Дюшен е лоша. Повечето пациенти умират до 25 годишна възраст от сърдечни и дихателни усложнения.

### **Препоръки за проследяване**

Изработени са препоръки за провеждане на скрининг за установяване на сърдечно засягане при пациенти и носители с мускулна дистрофия тип Дюшен. Пациентите трябва да бъдат подложени на кардиологичен преглед с ЕКГ и ЕхоКГ на 6 годишна възраст или при поставяне на диагнозата, а също така преди всяка хирургична интервенция и на всеки 2 год до 10 год възраст и ежегодно след тази възраст. При носители на патологичния ген, ЕхоКГ и ЕКГ трябва да бъдат осъществени при поставяне на диагнозата или след навършване на 16 годишна възраст и на всеки 5 години след това или по-често при установени нарушения.

### **ДКМП специфична за БМД**

Честотата на мускулна дистрофия тип Бекер е около 1/3 от тази на пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен. Началото на заболяването е след 7 годишна възраст. Постепенно се развива прогресивна мускулна слабост. При БМД не се наблюдава загуба на самостоятелна походка преди 16 годишна възраст. Някои пациенти запазват способността за самостоятелна походка до 30-35 г. Сърдечното засягане може да предшества мускулните прояви. Тези пациенти могат да преживеят до шестото десетилетие и ДКМП е на първо място като причина за смърт. Засягане на миокарда с развитие на ДКМП е описано в до 72% от пациентите с ПМД тип Бекер, главно базирано на ехокардиографски проучвания.

При пациентите с БМД се наблюдават ЕКГ промени подобни на тези при ДМД, включително дълбоки Q зъбци в отв. I, aVL (или II, III, aVF) и V6, високи R зъбци в V1 и скъсен PR интервал. Срещат се бедрен блок, неспецифични ST промени и негативни T вълни [149], както и надкамерни и камерни аритмии, като тахикардия, трептене и мъждене [216]. Наблюдава се скъсяване на PQ интервала, а отношението QT/PQ е увеличено.

Видът и тежестта на сърдечно засягане се установява с ЕхоКГ. При БМД, фиброзта търпи същата прогресия, но често започва от дясната камера. Засягането на сърцето обикновено еволюира в ДКМП. Дилатацията става по-изявена с възрастта. Наблюдавана е и дилатация на ДК, самостоятелно или в комбинация със засягане на ЛК. При тези болни също е важно ранното диагностициране на сърдечно засягане, тъй като своевременно започнатото лечение за сърдечна недостатъчност може да доведе до подобрене на ЛК систолна функция или най-малко до забавяне на прогресията на ЛК дисфункция.

Препоръки, подобни на тези при пациенти с МД тип Дюшен, са разработени за скрининг при пациенти с МД тип Бекер. Пациентите с МД тип Бекер трябва да бъдат подложени на кардиологичен преглед, включително ЕКГ и ЕхоКГ при поставяне на диагнозата. Носителите на ген за мускулна дистрофия тип Бекер са с повишен риск от развитие на асимптоматични ЕКГ промени и кардиомиопатия. Всички носители на МД тип Бекер трябва да имат ЕКГ и ЕхоКГ при поставяне на диагнозата или след навършване на 16 годишна възраст и най-малко на всеки 5 год след това или по-често при пациенти с установени нарушения.

## **1.2. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИОТОНИЧНИ ДИСТРОФИИ**

Миотоничната дистрофия тип 1 (болест на Steinert) е генетично мултисистемно заболяване с автозомно-доминантен тип на унаследяване и непълна пенетрантност, и се характеризира клинично с миотонични феномени (затруднена релаксация след силно мускулно съкращение), прогресираща мускулна слабост и атрофия, катаракта, кардиомиопатия, гонадна атрофия и когнитивни нарушения. По отношение на възрастта на началото и тежестта на клиничните симптоми се наблюдават изразени интер и интрафамилни вариации. Разграничават се четири основни форми според началото на заболяването и тежестта на симптоматиката: конгенитална миотонична дистрофия, миотонична дистрофия на ранното детство, класическа миотонична дистрофия и лека форма. Средната продължителност на живота е около 53 год, като в 20% от случаите смъртността има сърдечен произход [61, 183].

### **1.2.1. История, епидемиология и етиология**

Миотоничната дистрофия тип I е описана за първи път от Steinert през 1909 г. [208] като заболяване с начало през второто или третото десетилетие. Vanier и съавт. през 1960 г. описват конгенитална форма, която се предава от болни майки с това заболяване [230]. През 1992 се установява, че заболяването е обусловено от тринуклеотидна експанзия в нетранслиран регион на DMPK-гена [142].

Болестта на Steinert е най-често срещаната форма на мускулна дистрофия при възрастни. Честотата ѝ в общата популация варира от 1/100 000 в някои области на Япония до 1/10 000 в Ирландия, а поради ефекта на родоначалника в Канада (Квебек) честотата ѝ достига до 1/530. Заболеваемостта се приема средно за 1/8000 [106].

МД 1 се обуславя от динамични мутации, засягащи DMPK-гена, локализиран върху 19q13.3 хромозома. Установява се амплификация на тринуклеотидни CTG-повторения в 3' нетранслируем регион на DMPK-гена [35]. Нормалният брой на тези повтори варира между 5 и 37 [199]. Клинична изява на заболяването се установява, когато броят на повторите надхвърли 50. При индивиди с CTG-повторения между 35 и 49 няма клинична симптоматика, но техните деца са с повишен риск от унаследяване на по-голям брой повтори и съответно изявяване на болестта [106].

Началото и тежестта на заболяването корелират с броя на амплифицираните повтори и произхода на мутантния ген - майчин или бащин. Установено е, че колкото е по-голям е този брой, толкова по-рано започва и по-тежко протича заболяването. Тъй като тринуклеотидните CTG повтори в DMPK гена са нестабилни по време на митозата

и се увеличават в следващите поколения, много типично явление е антиципацията - по-ранно начало и по-тежка клинична изява във всяко следващо поколение [98, 155]. Установява се полово-диференцирана експресия на гена с по-тежка клинична изява, ако се унаследи от майката.

### **1.2.2. Патогенеза и патологоанатомия**

Генът, в който се установява динамична мутация при МД 1, кодира серин-треонин протеин киназа (DMPK –dystrophy myotonic protein kinase), локализирана в специфични клетъчни структури на скелетната, сърдечната мускулатура и невроните, **асоциирани с междуклетъчната проводимост и предаването на импулсите** [14, 35, 37]. Светлинномикроскопското изследване на мускули при тези пациенти открива неспецифични промени, сходни с тези при други мускулни дистрофии като некроза на мускулни влакна. При тези пациенти е по-слабо изразено разрастването на съединителна тъкан.

### **1.2.3. Клинична картина при болестта на Steinert**

**Леката форма** се характеризира клинически с катаракта, фронтално оплешивяване, минимален до липсващ мускулен дефицит или захарен диабет. Броят на СТГ повторите е между 50 и 150 [142]. **При класическата форма** началото е към 20-30, по-рядко след 40-годишна възраст. Броят на тринуклеотидните повтори е 300-1000. Прогресията ѝ е сравнително бавна. Характеризира се с миотонични прояви, предшестващи или развиващи се едновременно с мускулната слабост и атрофия в дисталните мускули на крайниците [5]. Предполага се, миотонията е в основата на честата болка, ангажираща мускулите на долните крайници. Засягат се и m. sternocleidomastoideus, мускулите на шията изтъняват, шийната лордоза се увеличава, появява се т. нар. лебедова шия. Установяват се хипотрофии на дъвкателните мускули (хлътване на бузите и слепоочията), леваторите на клепачите (птоза) и лицевите мускули. Тези белези, заедно с фронталното оплешивяване и големите отлепени уши (наблюдавани понякога) придават характерен вид на болните. Развива се атрофия на подбедриците със степенна походка, атрофия на мускулите на предмишниците и китката. Атрофиите са двустранни, симетрични [5]. Проксималните мускули са сравнително слабо засегнати. Умората е чест симптом. Засягането на диафрагмата и дихателната мускулатура води до хиповентилация, което налага периодично провеждане на ФИД и кръвно-газов анализ. При около 70% от мъжете се установява хипергонадотропен хипогонадизъм (високи нива на ЛХ и ФСХ при нормален или понижен тестостерон) с атрофия на тестисите и азооспермия. При 15-20% от жените се

установява дисменорея и ранна менопауза. Повишен е рискът от спонтанни аборти. Често е налице инсулинова резистентност, както и нарушен липиден метаболизъм [100]. Много типични очни прояви са двустранните заднокортикални катаракти и тези тип Christmas tree. Пигментната дегенерация на ретината, установена чрез електроретинография, може да предшества мускулните прояви. От страна на храносмилателната система се откриват дисфагия поради слабост на фарингеалната мускулатура, гастроезофагеален рефлукс, намален чревен мотилитет, констипация, холелитиаза. При около 50% от пациентите са повишени алкалната фосфатаза и гама глутамил транспептидазата по неясен механизъм при липса на чернодробно увреждане [99]. Вследствие на ускорен IgG- метаболизъм при около 1/3 от пациентите нивата му са понижени [226].

#### **1.2.4. Диагноза**

Анамнеза, вкл. фамилна; неврологичен статус; биохимични изследвания (СРК е нормална или леко повишена; хормонални изследвания- за определяне на функцията на панкреаса и гонадната ос); ЕКГ, Холтер-ЕКГ и ЕхоКГ. **ЕМГ** е с данни за миотонични залпове и миогенна увреда. Молекулярногенетичното изследване поставя окончателната диагноза.

#### **1.2.5. Лечение и проследяване**

Поради липсата на ефективно етиологично и патогенетично лечение на този етап, важно значение има пренаталната диагноза с ДНК- анализ на хорионни вѐси, получени чрез хорион- биопсия или амниоцентеза. Изразената миотония може да бъде лекувана симптоматично чрез антиконвулсанти (Carbamazepin или Phenytoin), както и чрез антиаритмични медикаменти като Mexiletin [126]. Важно значение имат проследяването на кардиологичния статус и дишането, както и периодичната физиотерапия. При необходимост могат да се прилагат кардиопротективни медикаменти, а при проводни нарушения, може да си постави и пейсмейкър. При силно намален витален капацитет може да бъде прилагана инвазивна и неинвазивна вентилация. Екセスивната дневна сънливост при пациенти с МД тип 1 може да бъде лекувана чрез приложение на Modafinil [56, 140]. Пациентите с когнитивни и поведенчески нарушения могат да бъдат насочени към подходяща терапия и неврорехабилитация [220].

### **1.2.6. Сърдечно засягане при болестта на Steinert**

Резултати от хистологични препарати от сърца на обдуцирани пациенти показват наличие на интерстициална фиброза, мастна инфилтрация, хипертрофия на миоцитите и огнищен миокардит. Засягането на проводната система е най-честата находка, но се установяват и разпръснати миокардни промени. Мутация в гена за ензима протеин киназа (MDPK), разположен на 19 хромозома е отговорна за заболяването. MDPK е локализиран в специализирани структури на сърцето, скелетната мускулатура, ЦНС и др. По-голяма концентрация на MDPK е установена в интеркаларните дискове на сърдечния мускул и мрежата на Пуркиние. Интеркаларните дискове са специализирани структури, които свързват миоцитите, като една от функциите им е провеждането на акционния потенциал. MDPK играе роля в предаването на сигнали между миоцитите [165, 168, 227, 229].

Сърдечното засягане е често при тип МД 1 и в много случаи е причина за намалена продължителност на живота. Проявява се най-често с ритъмно-проводни нарушения, асимптомни ЕКГ промени и по-рядко кардиомиопатия. Аритмиите са по-тежко изразени при пациенти, при които диагнозата е поставена в сравнително ранна възраст [133]. Ритъмно - проводни нарушения се срещат в 50-65% от случаите. Може да бъде засегната всяка част от проводната система, но най-често се засяга снопа на Хис и мрежата на Пуркиние. За това свидетелстват удълженият PR интервал и разширен QRS комплекс [15]. Безсимптомни проводни нарушения регистрирани на ЕКГ са често срещана находка в ранните стадии на заболяването [50, 80]. Основният риск е прогресия към пълен А-V блок и внезапна сърдечна смърт [93, 189]. Ляв и десен бедрен блок се срещат с еднаква честота в 5-25% от случаите. По литературни данни удължен PR интервал се наблюдава в 20-40% от пациентите, а разширен QRS комплекс в 5-25% от пациентите. Синусова брадикардия се наблюдава при 5 to 25% от пациентите [81, 176]. При пациентите с МД 1, надкамерните тахиаритмии са честа находка на ЕКГ и Холтер ЕКГ. Най-честите аритмии са предсърдно мъждене и трептене и се наблюдават при 25% от пациентите. Често се срещат и камерни аритмии, включително и мономорфни и полиморфни камерни тахикардии и дори камерно мъждене [21, 97, 150]. Ефектът от имплантирането на кардиовертер – дефибрилатор по отношение на намаляване на смъртността при пациенти с МД 1 остава неизвестен.

Клинично изявената миокардна дисфункция не е честа, но може да бъде установена субклинична лекостепенна дисфункция в 0-28% от ЕхоКГ и МРТ [16, 28, 81, 179]. Прояви на сърдечна недостатъчност са редки, като в известна степен това се

дължи на ограничената физическа активност поради невро-мускулното заболяване. Най-често се установяват нарушения в ЛК диастолна функция [82,159,166]. За митрален клапен пролапс се съобщава в 25-40% от пациентите [214].

Резултатите от 10 годишно проследяване при 367 пациенти с МД1 показва намалена продължителност на живота, особено при пациенти с по-ранно начало на болестта и ангажиране на проксималните мускули. При тази група пациенти най-честата причина за смърт е дихателна недостатъчност и сърдечно заболяване, съответно в 40% и 30%. Причина за сърдечната смъртност е ЛК дисфункция и сърдечна недостатъчност, ИБС, белодрбм емболизъм и внезапна сърдечна смърт [147]. Честотата на ВСС в различни проучвания е между 2-30%, като тя може да бъде причинена от асистолия, камерна тахикардия, камерно мъждене, електро-механична дисоциация. Данните за дегенерация на проводната система е довела до хипотезата, че най-честата причина за ВСС са брадиаритмии. В същото време все по-често се съобщва за камерни тахикардии, което може да обясни настъпването на ВСС след имплантация на електрокардиостимулатор [132]. По-скорошно проучване при 406 пациенти с МД в продължение на 6 год показва, че предсказващи фактори за риск от внезапна сърдечна смърт са удължен PR интервал  $>240\text{ms}$  и QRS  $> 120\text{ms}$ , A-V блок II-III степен и различен от синусов ритъм [94].

Имайки предвид високата честота на внезапна сърдечна смърт, синкоп и пресинкоп е необходимо провеждане на пероидични (един път в годината) ЕКГ, холтер-ЕКГ и ехокардиографии, както и по преценка електрофизиологично изследване за оценка на HV време и потенциално индуциране на камерна тахикардия. При симптоматични пациенти е необходима имплантация на ICD или пейс-мейкър [91, 100, 132].

### 1.3. ДИСТАЛНИ МИОПАТИИ

Дисталните миопатии представляват клинично и генетично хетерогенна група от заболявания, при които предилекционно се засягат дисталните мускули на ръцете и/или краката. За първи път Gowers през 1902 г. описва тежка дистална мускулна слабост в горните и долните крайници при 18 годишен мъж [90, 180].

#### 1.3.1. Етиология и класификация

Дисталните миопатии се причиняват от мутации в различни гени, водещи до липса или излишък на различни мускулни белтъци

Класифицирането на дисталните миопатии се основава на клинични, хистологични, имунохистохимични и молекулярно-генетични критерии. Отдиференцирани са над 15 различни форми на дистални миопатии с автозомно-доминантен и автозомно-рецесивен тип на унаследяване [146]. Към групата на дисталните миопатии принадлежат и миофибриларните миопатии с телца на включвания – дезминопатии.

Класификация на дисталните миопатии, генетични локуси, клинични и хистологични характеристики

Вид на дисталната миопатия	Тип на унаследяване	Ген/Локус	Ранно засягане	Стойности на КФК	Находки от мускулната биопсия
тип Wellander	Автозомно-доминантен	2p13	> 40 г., екстензори на ръцете	Нормални или леко повишени	Миопатни ± вакуоли
Тип Miyoshi	Автозомно-рецесивен	Дисферлин, 2p13	20-50 г., задните мускули на краката	Повишени - от 10 до 50 пъти	Миопатни. Липсват вакуоли
Тибиална мускулна атрофия /финландска/	Автозомно-доминантен	Титин, 2q31	40-50 г., предните мускули на краката	Нормални или леко повишени	Миопатни, вакуоли
Тип Nonaka /AP наследствена миопатия с телца на включвания/	Автозомно-рецесивен	GNE, 9p12-p11	20-40 г., предните мускули на краката	Повишени – до 5 пъти над нормата	Миопатни, вакуоли
Тип Gowers-Laying	Автозомно-доминантен	MYH7, 14q11	1.5 – 25 г., предните мускули на краката	Повишени – до 3 пъти над	Леки миопатни, вакуоли

			мускули на краката	нормата	
Дистална дистрофия + rimmed vacuoles	Автозомно-доминантен	19p13.3	10-50 г., дисталните мускули на краката	Нормални или леко повишени	Миопатни, вакуоли
Наследствена миопатия с телца на включвания	Автозомно-доминантен	?	25-40 г., дистални мускули на краката	Нормални или леко повишени	Миопатни, вакуоли
Окулофарингеална дистална	Автозомно-доминантен	?	40 г., екстраокуларни	3 пъти по-високи	Миопатни, вакуоли
Дистална миопатия с гласова и фарингеална слабост	Автозомно-доминантен	5q31	35-57 г., дистални мускулни, гласни връзки	Нормални или повишени до 8 пъти	Миопатни, вакуоли
Миопатия + болестта на Paget деменция	Автозомно-доминантен	9p13	20-40 г., проксимални и дистални мускули на краката	Нормални или леко повишени	Миопатни, вакуоли
Миопатия + болестта на Paget	Автозомно-доминантен	?	35-42 г., дистални мускули на краката; скапуларни	Нормални или високи	Миопатни
Миопатия с цитоплазматични телца	Автозомно-доминантен	?	40-50 г., ръце	Нормални или леко повишени	Миофибриларни включвания
Наследствена миопатия с телца на включвания + ранна дихателна недостатъчност	Автозомно-доминантен	6q27	32-75 г., дистални мускули, дихателна мускулатура	Нормални или леко повишени	Миопатни, Еозинофилнинини включвания, вакуоли
Дистална небулинова миопатия	Автозомно-рецесивен	2q21.2	Дистални мускули, екстензори	Нормални или леко повишени	
Дистална миопатия със запазване на предните дистални мускули	Автозомно-доминантен	?	0-30 г., дистални мускули на крака и ръце	Нормални или леко повишени	Вариращи по размер влакна, няма вакуоли
<b>Миофибриларни миопатии</b>					
Дезмин	Автозомно-	2q35	20-40 г.,	Леко	Миопатни, повишен

	доминантен или рецесивен		краката	повишени	дезмин
αВ-кристалин	Автозомно-доминантен	11q22	Зряла възраст, краката	Леко повишени	Миопатни, повишен дезмин
Миофибриларна + кардиомиопатия	Автозомно-доминантен	10q22.3	20-60 г., дистални мускули	Нормални или леко повишени	Миопатни, миофибриларни
Скапулоперонеална	Автозомно-доминантен	12q13.3	20-58 г., краката	От 1.5 до 10 пъти по-високи	Миопатни, фокални дезминови включвания
Тип Марксбъри-Григ	Автозомно-доминантен	10q22.3-q23.2	44-73 г.	От нормални до 6 пъти по-високи	Миопатни, дезминови включвания, малки вакуоли

По-често-срещаните са:

### 1.3.2. Автозомно-доминантна дистална миопатия с късно начало в ръцете – тип **Welander** [236]

*Определение.* Дисталната миопатия тип **Wellander** е автозомно доминантно заболяване с късно начало, засягащо екстензорните мускули на ръцете и краката. Описано е за първи път през 1951 от Lisa Wellander.

*Епидемиология.* Болестта е изключително честа в добре дефиниран географски район на Швеция, около гр. Gavle, на около 100 км. северно от Стокхолм. Открита е също и при американски пациенти от шведски произход, както и в други Скандинавски държави. Представява най-честата дистална миопатия.

*Етиология.* Причинява се от генетичен дефект, намиращ се върху 2p13 хромозома.

*Клинична картина.* Началото настъпва най-често след 40 годишна възраст, а клиничният ход на заболяването е доброкачествен. Първите симптоми са тромавост на палеца и показалеца, затруднена смяна на пронация със супинация в ръцете, засилващи се при студено време. При всички пациенти се установяват слабост и атрофии на екстензорните мускули на пръстите на ръцете. Постепенно слабостта прогресира и довежда до пълна невъзможност за екстензия, но остава ограничена до дисталните мускули при повечето пациенти. Само при 14% от пациентите се установява и проксимална мускулна слабост. Няколко години след дебюта на заболяването се развива и дистална мускулна слабост в ходилата, като по-тежко се засягат предните тибиялни мускули, походката се затруднява и става степенна. Дисталната мускулна слабост в краката обаче винаги е по-късна и по-лека в сравнение с тази в ръцете.

Сухожилните рефлексии са запазени на по-ранните стадии на заболяването, но по-късно изчезват.

*Изследвания.* Стойностите на СРК са нормални или леко повишени. Не са установени данни за сърдечно засягане. Прогресията е много бавна и не скъсява продължителността на живота. Хистологичните находки при Веландеровата дистална миопатия са подобни на останалите дистални миопатии и представляват миопатни промени с rimmed вакуоли.

### **1.3.3. Автозомно-доминантна дистална миопатия с късно начало в краката – тип Markesbery-Griggs-Udd [144]**

*Определение.* Представлява автозомно-доминантна дистална миопатия с първоначално засягане на предната мускулна група и силно затруднено ходене на пети.

*Епидемиология* – Най-разпространено е във Финландия, където са описани над 150 случая. Идентифицирано е и в САЩ, Франция, Великобритания.

*Етиология* - Заболяването е картирано върху генетичния локус 2q31. По-късно се установява, че причина за заболяването са мутации в гена, кодиращ мускулния протеин титин, експресиран в сърцето и скелетните мускули.

*Клинична картина.* Възрастта на началото при хетерозиготите е от 4<sup>та</sup> до 8<sup>ма</sup> декада, най-често през 40<sup>те</sup> години, а при хомозиготите – в детска възраст. Първоначално се засягат селективно предните тибиялни мускули. В 15 % от случаите има и лека проксимална мускулна слабост. При повечето от случаите ръцете изобщо не се засягат. Хомозиготите могат да се инвалидизират през 3<sup>та</sup> декада. При някои от пациентите се установява кардиомиопатия.

*Диагнозата* се основава на клинични, електромиографски, имунохистохимични и молекулярно-генетични данни.

*Изследвания.* Стойностите на креатинфосфокиназата са нормални или леко повишени. ЕМГ показва значителни миогенни промени в m.tibialis ant., но m.extensor brevis е добре запазен. Хистолог. изследване установява вариращи по размер влакна, вътрешни ядра, rimmed vacuoles (30%), редуциран калпаин 3, апоптоза в мускулните ядра. Молекулярният анализ открива мутации в титиновия ген

#### **1.3.4. Автозомно-доминантна дистална миопатия с ранно начало – тип Laing [128]**

*Определение.* Представлява автозомно-доминантна дистална миопатия с генетичен locus 14q11-q13.

Заболяването до сега е открито в Австралия, Германия, Италия, Австрия.

*Етиология.* Причинява се от мутации в Myosin heavy chain 7 (MHC7) гена.

*Клинична картина.* Началото е между 4 и 25 години, с поява на мускулна слабост, преобладаващо засягаща екстензорите на пръстите и ходилата и флексорите на шията. В напредналите стадии се засягат и проксималните мускули. Пациентите са в състояние да ходят, но не могат да стоят изправени. При прогресиране на заболяването могат да се засегнат и флексорите на шията и mm. sternocleidomastoideus. При отделни пациенти се установява дилатативна кардиомиопатия. Прогресията е бавна.

*Изследвания.* Стойностите на СРК са нормални или леко повишени. ЕМГ е от миогенен тип. Хистологичните промени включват вариращи по размер влакна, вътрешни ядра, интрануклеарни тубулофиламентозни включвания. Не се откриват rimmed вакуоли.

#### **1.3.5. Автозомно-рецесивна дистална миопатия с ранно начало в задните мускули на подбедриците – тип Miyoshi [46,154]**

*Определение.* Това е автозомно-рецесивна дистална миопатия с начало в задните мускули на подбедриците.

*Етиология.* Дисталната миопатия на Miyoshi е картирана в генетичен locus 2p13, а генът, отговорен за болестта, кодира белтъка дисферлин. Досега са описани няколко десетки различни мутации в дисферлиновия ген. Идентични мутации в гена обуславят появата на фенотипно различни миопатии: дистална миопатия на Miyoshi, автозомно-рецесивна прогресивна мускулна дистрофия тип 2В, дистална миопатия с предилекционно засягане на предните тибиялни мускули.

*Клинична картина.* Заболяването започва обикновено между 15 и 30 години с оплаквания от затруднено изкачване на стълби. Мускулната атрофия е изразена в дисталните мускулни групи на долните крайници, особено в m. gastrocnemius и m. soleus. По-късно се засягат и проксималните мускули на краката и мускулите на предмишниците, докато малките мускули на дланите остават относително запазени. Заболяването прогресира, като пълната инвалидизация настъпва около 10 години след началото на заболяването.

*Изследвания.* За разлика от всички останали дистални миопатии, при които стойностите на креатинфосфокиназата са леко повишени или нормални, при дисталната миопатия на Мийоши те са до 100 пъти над нормата, особено на по-ранните стадии и в предклиничния стадий на заболяването. ЕМГ показва миогенни промени, скростите на провеждане по нервните влакна са нормални. Хистологичните изследвания показват тежки миопатни промени със сегментна некроза. Те са подобни на тези при тип Duchenne. КАТ и МРТ на мускули показва селективно засягане на задната мускулна група на подбедриците. Молекулярният анализ открива мутации в дисферлиновия ген.

### **1.3.6. Автозомно-рецесивна дистална миопатия с ранно начало в предните мускули на подбедриците и rimmed вакуоли – тип Nonaka [171]**

*Определение.* Представява автозомно-рецесивна дистална миопатия с ранно начало в предните мускулни групи на подбедриците.

*Етиология.* Причинява се от мутации в UDP-N-acetylglucosamine- 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase (GNE) гена. До сега са известни над 30 различни мутации. Най-често срещаната мутация в хомозиготно състояние с ефект на прародителя, p.M712T, е разпространена в Средния Изток сред евреи и араби. Друга хомозиготна мутация в (GNE) гена, p.V572L, с ефект на прародителя, е характерна за японските пациенти. Мутацията p.E587Thr в хомозиготно състояние е характерна за ромския етнос.

*Патогенеза.* GNE генът кодира бифункционален ензим, който катализира първите две стъпки от биосинтезата на сиаловата киселина.

*Клинична картина.* Заболяването започва между 20 и 30 години с типични симптоми - слабост в ходилата с невъзможност за стъпване на пети и степажна походка. Лицевите, външните очни, булбарните, интеркосталните мускули и диафрагмата не се засягат дори и в напредналите стадии на заболяването. Често се засягат флексорните мускули на шията. Заболяването прогресира като слабостта обхваща и проксималната мускулатура. Пълна инвалидизация настъпва до 12 години след началото на заболяването.

*Диагнозата* се основава на характерната клинична картина, биохимичните, ЕМГ, хистологичните и генетичните данни.

*Изследвания.* Стойностите на креатинфосфокиназата са нормални или от 2 до 5 пъти повишени над нормата. ЕМГ показва миогенни промени с дискретна неврогенна компонента при някои от пациентите. Хистологичните изследвания показват, че значителна част от мускулните влакна са с типични rimmed вакуоли, липсват данни за

некротични или регенеративни процеси. Молекулярният анализ открива мутации в GNE гена.

*Прогноза.* Пълна инвалидизация настъпва от 6 до 12 години след началото на заболяването.

### **1.3.7. Дисталната миопатия с гласова пареза и фарингеална слабост [205]**

Дисталната миопатия с гласова пареза и фарингеална слабост е автозомно-доминантно заболяване. До сега е описано само в САЩ и България. Причинява се от мутации в матрин 3 гена, локализиран върху 5q31 хромозома.

*Клинична картина.* Възрастта на началото е от 35 г. до 57 г., средната възраст е 46 г. Първите симптоми са перонеална мускулна слабост, често асиметрична; m. gastrocnemius е относително пощаден. Налице е вариабилна слабост в различни екстензори на пръстите на ръцете, рано се засяга m. abductor policis brevis. Хипофонията, хиперназалният резонанс и дисфагията обикновено възникват след слабостта в крайниците.

*Изследвания.* СРК е от нормална до 8 пъти над нормата. ЕМГ при част от пациентите показва миопатни или невропатни промени и леко забавени СП. Хистологичните промени са rimmed vacuoles в засегнатите мускули и вътрешни ядра.

В зависимост от заболяването се наблюдава различна възраст на проява на първите симптоми, разлика в първоначалното засягане на долните или горните крайници. При миопатиите с рецесивно унаследяване тип Нонака и Миоши, симптомите обикновено се проявяват в ранна възраст, докато при Welanders и Markesbery-Griggs в по-късна възраст [19]. При миопатия тип Laing, която е с автозомно-доминантно унаследяване, проявата на болестта може да бъде и в ранна детска възраст [22]. При повечето миопатии първоначално се засягат мускулите на долните крайници с изключение на миопатия тип Welanders, където първоначално се засягат мускулите на предмишницата, а по-късно дисталните мускули на краката [34].

При отделни пациенти с някои от формите на дистални миопатии, като тип Markesbery-Griggs-Udd, тип Laing и миопатия с гласова пареза и фарингеална слабост е установено засягане на сърцето под формата на кардиомиопатии и ритъмно-проводни нарушения [144,233].

### **1.3.8. Миофибриларни миопатии**

Миофибриларните миопатии са хетерогенна група заболявания, които обичайно се проявяват при възрастни и имат автозомно доминантно унаследяване. Срещат се и спорадични случаи. Наблюдава се многоорганно засягане (очи, периферни нерви,

сърце). Патологичните промени в скелетните мускули ангажират Z дисковете. Характеризират се с огнищна дезинтеграция на миофибрилите и абнормно натрупване на включения, които съдържат дезмин и други миофибриларни протеини

Дезминопатиите са едни от най-честите миофибриларни миопатии, свързани с мутации в протеините дезмин и алфа В-кристалин. Унаследяването при фамилните дезминопатии е автозомно-доминантно или автозомно-рецесивно, но в много случаи не се установява фамилност. Повечето спорадични случаи на дезминопатии се дължат на *denovo* DES мутации. DES мутациите водят до намалено количество на нормално функциониращ дезмин и натрупване на агрегати, които съдържат патологичен дезмин и дебрис от други миофибриларни белтъци в миофибрилите и ги разрушават.

Скелетната миопатия често е комбинирана с кардиомиопатия, която се проявява с нарушения в проводимостта, аритмии, сърдечна недостатъчност, внезапна смърт [13,105,180]. При някои пациенти основно е засегната дихателната мускулатура. При пациенти с дезминопатии са описани най-често ДКМП, но също така има съобщения за наличие на рестриктивна КМП и хипертрофична КМП. Чести са нарушенията в А-V проводимостта, изискващи имплантация на постоянен електрокардиостимулатор. Това се дължи на наличието на дезмин в проводната система. Проводните нарушения могат да съпътстват налична КМП [188].

## **1.4. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПОЯС-КРАЙНИК МУСКУЛНИ ДИСТРОФИИ**

Прогресивните мускулни дистрофии пояс-крайник представляват клинично и генетично хетерогенна група от заболявания, при които се засягат преобладаващо проксималните мускули. Съществуват широки вариации в клиничното протичане на отделните форми, едни от които протичат почти безсимптомно, а други водят до тежка и ранна инвалидизация.

### **1.4.1. Епидемиология и генетика**

ПКМД имат автозомно-доминантен и автозомно-рецесивен тип на унаследяване. Честота им е около 1 на 200000. Диференцирането на тези форми става възможно през последното десетилетие чрез проучване на отделните компоненти на дистрофин-гликопротеиновия комплекс [95,173,217].

### **1.4.2. Етиология и патогенеза**

Различните форми се диференцират чрез проучване на отделните компоненти на дистрофин-гликопротеиновия комплекс. ПКМД се причиняват от мутации в различни гени, кодиращи различни мускулни белтъци.

Патогенезата е различна при различните ПКМД: абнормен мембранен интегритет (саркогликани); абнормна мембранна репарация (дисферлин); дефектна гликозилизация на  $\alpha$ -дистрогликана; абнормна олимеризация на кавеolini и тяхното акумулиране в апарата на Golgi (кавеолин); загуба на протеолитична активност, абнормна ядрена апоптоза (калпаин 3); абнормен саркомерен механизъм на Z-линията (телетонин, миотилин, филамин C); абнормен саркомерен механизъм (титин).

### **1.4.3. Класификация**

Досега са установени 27 различни типа ПКМД /8 – с АД и 19 – с АР унаследяване/. Редица фамилии с автозомно-рецесивен и автозомно-доминантен тип унаследяване не са скачени с известните локуси, което предполага, че все още не са идентифицирани всички форми на ПКМД.

В настоящия момент е общоприета следната клинично-генетична класификация на ПКМД формите /Табл. 1/:

Табл. 1. Класификация на ПКМД, генетични локуси и свързани с тях мускулни белтъци

<b>Автозомно-доминантни ПКМД</b>	<b>Ген/Локус</b>	<b>Белтък</b>
ПКМД 1А	<i>MYOT</i> / 5q31.2	Миотилин
ПКМД 1В	<i>LMNA</i> /1q22	ламин А/С
ПКМД 1С	<i>CAV3</i> /3p25.3	кавеолин 3
ПКМД 1D	<i>DES</i> /2q35	Дезмин
ПКМД 1E	<i>DNAJB6</i> / 7q36.3	DNAJB6
ПКМД 1F	7q32.1-q32.2	?
ПКМД 1G	4q21	?
ПКМД 1H	3p25.1-p23	?
<b>Автозомно-рецесивни ПКМД</b>	<b>Локус</b>	<b>Белтък</b>
ПКМД 2А	<i>CAPN3</i> /15q15.1	калпаин 3
ПКМД 2В	<i>DYSF</i> /2p13.2	Дисферлин
ПКМД 2С	<i>SGCG</i> /13q12.12	гама-саркогликан
ПКМД 2D	<i>SGCA</i> /17q21.33	алфа-саркогликан
ПКМД 2E	<i>SGCB</i> /4q12	бета-саркогликан
ПКМД 2F	<i>SGCD</i> /5q33.3	делта-саркогликан
ПКМД 2G	<i>TCAP</i> /17q12	Телетонин
ПКМД 2H	<i>TRIM32</i> /9q33.1	TRIM32
ПКМД 2I	<i>FKRP</i> /19q13.32	FKRP
ПКМД 2J	<i>TTN</i> /2q31.2	Титин
ПКМД 2K	<i>POMT1</i> /9q34.13	О-манозилтрансфераза-1
ПКМД 2L	<i>ANO5</i> / 11p14.3	Аноктамин 5
ПКМД 2M	<i>FKTN</i> / 9q31.2	Фукутин
ПКМД 2N	<i>POMT2</i> / 14q24.3	О-манозилтрансфераза-2
ПКМД 2O	<i>POMGNT1</i> / 1p34.1	О-свързана манозо $\beta$ 1,2-N-ацетилглюкозааминотрансфераза
ПКМД 2P	<i>DAG1</i> /3p21	Дистрогликан 1
ПКМД 2Q	<i>PLEC</i> /8q24.3	Плектин
ПКМД 2R	<i>DES</i> /2q35	Дезмин
ПКМД 2S	<i>TRAPPC11</i> / 4q35.1	TRAPPC11

#### **1.4.4. Клинична картина**

Съществуват широки вариации в клиничното протичане на отделните форми, едни от които протичат почти безсимптомно, а други водят до тежка и ранна инвалидизация. В България от досегашните проучвания като най-чести се очертават две форми на ПКМД: ПКМД 2А и ПКМД 2С

Субтиповете, при които най-често се наблюдава сърдечно засягане под формата на проводни нарушения или кардиомиопатия са ПКМД 2D, ПКМД 2E, ПКМД 2C, или ПКМД 2F [228]. Кардиомиопатията също е честа при ПКМД 2I, който се причинява от мутация във фукутин-свързания протеин (FKRP) [164]. FKRP е ензим, който участва в гликозилирането на  $\alpha$ -dystroglycan, компонент от мембраната на дистрофин-асоциирания гликопротеинов комплекс [121,163,187].

**1.4.5. Диагнозата** се основава на клинични, биохимични, електромиографски, имунохистохимични и молекулярно-генетични изследвания.

**1.4.6. Лечение и профилактика.** Лечението е симптоматично. Пренатална диагностика се предлага на семейни двойки от носители. Провежда се и селективен генетичен скрининг сред високо-рискови групи.

## **1.5. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ФАЦИОСКАПУЛО-ХУМЕРАЛНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ**

Фазиоскапулохумералната мускулна дистрофия е обособена като самостоятелна нозологична единица от Landousy и Dejerin (1885) и е третата по честота миопатия след ПМД тип Duchenne и миотоничната дистрофия тип Steinert с честота на разпространение 1:20 000 от населението. Тя е автосомно-доминантно заболяване [88, 92].

### **1.5.1. Етиология и патогенеза**

Заболяването е картирано върху дългото рамо на 4-та хромозома – 4q35 [219,222]. При ФСХД се наблюдава връзка между размера на хромозомната 4q35 делеция и тежестта на болестта. Така при пациентите с най-големи известни делеции се развива конгенитална ФСХД. Когато размерът на оставащия ДНК фрагмент е 10-13 kb, началото е между 1 и 16 годишна възраст. При средно големи делеции (> 16 kb размер на оставащия фрагмент) - между 8 и 22 години. При малки делеции и размер на оставащия фрагмент < 35 kb началото е 15-23 години [195,211]. Част от индивидите, носители на генетичния дефект, са с асимптомно или субклинично протичане [221].

### **1.5.2. Клинична картина**

Началото на болестта често трудно може да се определи поради факта, че симптоми могат да са налице години преди пациентите да потърсят лекарска помощ. Носителите на патологичния ген обикновено развиват по-отчетлива клинична симптоматика през втората декада, независимо че появата на симптомите варира от 0 до 50 години. Пенетрантността зависи от възрастта и е най-ниска от 0 до 4 г. (5%), като достига до 95 % на 20 годишна възраст. При изследване на по-големи засегнати фамилии се установява, че приблизително 30 % от носителите на генетичния дефект не смятат, че са болни или нямат оплаквания.

ФСХД протича в шест стадия: I<sup>bn</sup> - засягане на лицевите мускули; II<sup>bn</sup> - засягане на мускулите на раменния пояс; III<sup>bn</sup> – засягане на екстензорите на стъпалото; IV<sup>bn</sup> - засягане на тазовия пояс; V<sup>bn</sup> - нарушена способност за изкачване на стълби; VI<sup>bn</sup> - загуба на самостоятелна походка.

Функционалната увреда на мускулите на раменния пояс е причина в 82% от случаите пациентите да търсят лекарска помощ. Асиметричното ангажиране на мускулите, фиксиращи лопатката (80% от случаите), относителното съхраняване на m. 45deltoideus или проксималната му атрофия, заедно с разположените в непосредствена

близост атрофирали мускули на мишницата, оформят характерна картина на ФСХД [123,131].

При ФСХД може да се наблюдава известно засягане на сърцето [58,72,76]. В най-голямото проучване до сега, Laforet et al. изследват 100 пациенти с ФСХМД за наличие на сърдечно засягане. Такова е установени само при 5 от тях като двама имат надкамерни тахикардии и забавяне на вътрекамерната проводимост, един е с надкамерна аритмия, един е с А-V блок налагащ пейсиране и един с камерна тахикардия, свързана с деснокамерна дисплазия [127]. Други проучвания потвърждават предразположението към предсърдни аритмии, дължащи се на засягане на предсърдията (atrial still), но проводните нарушения и развитие на кардиомиопатия са редки [84,213,225].

### **1.5.3. Диагноза**

Поставянето на диагнозата се основава до голяма степен на клинични критерии. Диагностичните критерии включват: а/ първоначално засягане мускулите на лицето и раменния пояс, при съхранени външни очни мускули, фарингеални мускули и мускули на езика; б/ лицева слабост се установява при повече от 50% от засегнатите членове на фамилията; в/ АД тип на унаследяване при фамилията случаи; г/ данни за миогенни увреди от ЕМГ и мускулната биопсия. Стойностите на КФК са леко повишени - до 5 пъти над нормата. ЕМГ установява данни за миогенни промени. Хистологичното изследване е по-слабо информативно при ФСХД. Генеалогичният анализ показва автозомно-доминантен тип на унаследяване. За всеки отделен случай се препоръчва провеждането на молекулярно-генетично изследване с цел потвърждаване на диагнозата на ДНК ниво. Дефинитивна генетична диагноза се поставя в 95 % от случаите чрез използване на пулс – гел електрофореза и хибридизация по Southern. Молекулярният анализ установява най-често генетичен дефект върху 4q35.

Диференциална диагноза най-често се прави с миотоничната дисторфия и скапулоперонеалните синдроми.

### **1.5.4. Лечение и профилактика**

Лечението е симптоматично [60,120,177,178]. При повечето фамилии се наблюдава антиципация, което предполага използването на възможностите за пренатална диагностика [220].

### **1.5.5. Прогноза**

Ходът на ФСХД е изключително вариабилен. Болестта има относително по-бенигнено протичане, макар че в около 15% води до тежка инвалидизация и ранна

смърт. Мускулната слабост прогресира по низходящ начин. Преминаването от един стадий в друг продължава от 0 до 30 години. Така появата на слабостта в мускулите на тазовия пояс варира от първата до осмата декада. ФСХД може да протича под формата на следните атипични фенотипи: пояс-крайник мускулна дистрофия, дистална миопатия и скапулохумерална мускулна дистрофия.

## **1.6. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИТОХОНДРИАЛНИ МИОПАТИИ**

Митохондриалните заболявания са хетерогенна група от генетични заболявания с многоорганно засягане в резултат на дефекти в системата за окислително фосфорилиране (OXPHOS). Крайните метаболити на мастната и въглеhidратната обмяна участват в цикъла на трикарбоновата киселина, а краят на оксидацията включва дихателните вериги в митохондриите. Митохондриалните миопатии са най-често срещаните метаболитни миопатии.

### **1.6.1. Етиология, патогенеза и класификация**

Причиняват се от различни мутации в митохондриалния геном. При митохондриални дефекти възниква нарушена митохондриална оксидация. Това води до включване в обмяната и на анаеробни механизми с повишаване на серумните нива на лактата и пирувата. Митохондриите имат двоен контрол от митохондриалната ДНК и ядрената ДНК. Мутации в тези два типа ДНК могат да причинят дефекти в OXPHOS. Степента на органна дисфункция зависи от енергийните нужди на тъканите и е пропорционална на наличието на митохондриална ДНК. Вследствие на това, мозъкът, сърцето и скелетните мускули, които изразходват значително количество енергия се засягат по-често при нарушения в OXPHOS.

Разграничават се няколко различни клинични фенотипа: синдром на Kearns-Sayre, митохондриална миопатия, енцефалопатия, млечна ацидоза и мозъчен инсулт (MELAS), конгенитална мускулна дистрофия с митохондриални структурни промени, прогресираща външна офталмоплегия, кардиомиопатии, и др. [77].

### **1.6.2. Клинична картина**

Началото е в детска възраст, с постепенно засилване на симптоматиката. Освен прогресираща мускулна слабост, пациентите могат да имат и редица други признаци: птоза на клепачите, сърдечни нарушения, глухота, ендокринни нарушения (хипопаратиреоидизъм, дисменорея), ментална ретардация и др.

Синдромът на Kearns-Sayre се характеризира с прогресивна външна офталмоплегия, атипична пигментарна дегенерация на ретината и засягане на проводната система на сърцето. Наблюдават се следните симптоми от страна на сърцето – синкопи, сърдечен арест, прояви на сърдечна недостатъчност. Проводните нарушения са разнообразни и включват неспецифично удължено вътрекамерно проводно време, бедрен блок, пълен AV блок. Те са причина за смърт при около 20% от пациентите. Пациентите с офталмоплегия и ретинит трябва да бъдат проследявани

внимателно за проводни нарушения, тъй като тези нарушения се изявяват след развитието на офталмоплегичните промени. Необходимо е имплантирането на постоянен електрокардиостимулатор при установяване на изброените промени.

Сърдечното засягане не е често при окуларната миопатия. Възможни са ЕКГ промени и функционални нарушения.

Сърдечно засягане се съобщава в 38% от пациентите с MELAS синдром. Чрез ехокардиография се установява симетрична хипертрофия на ЛК с дифузна хипокинезия. В хода на заболяването ЛК хипертрофия може да прогресира в ЛК дилатация. Може да се наблюдава и пулмонална хипертония и WPW синдром. Наличието на КМП при пациентите с MELAS синдром влошава прогнозата.

Генетичните консултации са важни, но са усложнени от разнообразието на фенотипове и има затруднение в прогнозирането на експресията на мутациите.

Като цяло, сърдечното засягане е често при възрастни с митохондриални заболявания [12, 134, 167, 201]. ЕКГ и ехокардиография трябва да бъдат осъществени при поставяне на диагнозата и пациентите трябва редовно да се проследяват. Някои от пациентите се нуждаят от лечение за сърдечна недостатъчност или аритмии. Сравнително рядко настъпват животозастрашаващи усложнения и прогнозата обикновено е добра.

### **1.6.3. Диагноза**

Диагнозата се основава на провеждането на клинични, биохимични, хистологични и молекулярно-генетични изследвания [4]. Установяват се повишени серумни стойности на лактат и пируват. ЕМГ показва миогенни промени. Мускулната биопсия демонстрира характерните парцаливи червени влакна. Хистохимичните изследвания установяват различните нарушения на окислителното фосфорилиране. Молекулярният анализ открива различни мутации в митохондриалната ДНК.

### **1.6.4. Лечение** – Creatine 2 x 10 g/дневно, витамини

## **1.7. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ТРАНСТИРЕТИНОВА ФАМИЛНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ**

Транстиретиновата фамилна амилоидна полиневропатия (ФАП) е относително рядко автозомно-доминантно заболяване, резултат от генетична мутация, водеща до синтезиране на нестабилен вариант на серумния белтък – транстиретин [75, 107]. Тя е част от групата на амилоидозите, характеризиращи се с отлагане на фибриларен протеин в извънклетъчното пространство [39, 184].

### **1.7.1. История, епидемиология и генетика**

За първи път заболяването е описано в Португалия през 1952 г от португалския невролог Mário Corino da Costa Andrade, където заболяването е ендемично [11]. По-късно се усатановява и генетичната мутация, причиняваща заболяването – Val30Met, т.е валин замества метионин на 30 позиция в резултат на точкова мутация [52]. През шестдесетте и седемдесетте години са открити два други големи ендемични района в Япония и Швеция със същата мутация, която е и най-широко проучена [107, 202]. Понастоящем са установени над 100 точкови мутации, като тяхното разпространение варира в зависимост от географския регион и етническата принадлежност. Заболяването е наречено ФАП, тъй като първите симптоми обикновено са от страна на периферната нервна система, но всъщност се касае за системна амилоидоза с ангажиране на сърцето, гастро-интестиналния тракт, очите и други органи [215]. В зависимост от генетичната мутация е налице предилекционно засягане или на сърцето, или на периферната и автономна нервна система, или и на двете [212]. Така например мутацията Val30Met, характерна за ендемични райони в Португалия, Швеция и Япония се характеризира с по-ранно начало и предимно засягане на периферните нерви с по-леко сърдечно засягане [51,107]. Мутацията Val122Ile засяга около 3,9% от чернокожото население в САЩ и около 5% от населението в някои райони на западна Африка, като има предимно сърдечно засягане и се изявява в значително по-късна възраст, след 60 год. Там заболяването е известно още като FACS (Familial Amyloid Cardiomyopathy) [111]. Мутацията Thr60Ala, разпространена във Великобритания засяга предимно сърцето и автономната нервна система със значително по-рядко засягане на периферните нерви, явява се в по-късна възраст и има лоша прогноза [112, 203]. Молекулярно-генетичният анализ показва, че у нас най-разпространена е мутацията Glu89Gln, изолирана при повечето пациенти. Италия е друг ендемичен район, в който е установена тази мутация и пациентите имат сходна клинична картина [191].

Най-много данни за болестта има от изучаване на пациенти с Val30Met. Наблюдават се значителни вариации по отношение възрастта на първите прояви на болестта. При пациенти с тази мутация в Португалия, Бразилия и Япония, болестта се извява най-често между 30 и 40 години за разлика от Швеция, където началото е между 50 и 60 г. Различна е и пенетрацията – в Португалия и Бразилия повече от 90% от носителите на мутацията развиват симптоми до настъпване на средна възраст. В Швеция пенетрантността е само 2% и някои хомозиготни носители остават асимптоматични [215]. Някои пациенти без фамилен анамнез за амилоидоза и безсимптомни родственици също носят тази мутация. Заболяването се извява по-рано при мъжете отколкото при жените [194]. Наблюдава се антиципация, т.е. по-ранно начало на заболяването в следващите поколения.

### **1.7.2. Етиология и патогенеза**

Заболяването се причинява от мутация в TTR ген, който се намира в хромозомата 18q12.1-11.2. Транстиретинът, наречен още преалбумин е малък разтворим белтък, който се състои от 127 аминокиселини. Съществува под формата на тетрамер и служи като транспортен протеин на тироксина, а също и на витамин А с помощта на ретинол-свързания протеин. Произвежда се основно в черния дроб, но малки количества се произвеждат също в ретината и в хороидалния плексус. При физиологични условия, TTR е слабо амилоидогенен. Генетични мутации водят до нарушаване на стабилността на TTR тетрамерите и тяхната дисоциация води до образуване на значителни количества мономери, които се организират в нефибрилари разтворими олигомери и протофибрили и се натрупват в екстрацелуларното пространство под формата на неразтворими амилоидни фибрили [10, 52, 185].

### **1.7.3. Клинична картина**

Големият брой мутации обуславя известна фенотипна хетерогенност, но клиничната изява на заболяването включва предимно неврологично и/или сърдечно засягане, а също засягане на гастро-интестиналния тракт. Клиничната изява най-често започва със симптоми от страна на периферната и автономната нервна система [26]. Обичайно заболяването се проявява след 40 годишна възраст и началната проява е сензомоторна полиневропатия, а по-късно и автономна невропатия с гастро-интестинални нарушения и хипотония. Наблюдава се немотивирана редукция на тегло, понякога до тежка кахексия [74]. Възможно е началните и водещи прояви да са от страна на сърцето. изразяваща се в кардиомиопатия или проводни нарушения [192].

Много от пациентите с ФАП имат карпал тунел синдром, който може да бъде първата проява при някои мутации, като може да предшества разгръщането на пълната клинична картина с няколко години [41, 223]. По-рядко, но много-специфично е отлагането на амилоид в стъкловидното тяло. Много рядко могат да се наблюдават симптоми от страна на ЦНС в резултат на натрупване на амилоид в лептоменингиите. Рядко е и бъбречното засягане [9, 52].

### **Периферна полиневропатия**

Периферната полиневропатията при ФАП обикновено започва със сетивни нарушения в пръстите на краката, с бърза прогресия към по-проксималните части на долните крайници като постепенно обхващат и горните крайници. Нарушава се усета за болка и температура, докато усета за допир и проприорецепцията са относително запазени [118]. В този ранен стадий, неврографията и клиничния преглед, включително сухожилните рефлексии и усета за вибрации могат да бъдат нормални или слабо засегнати. В ранните стадии на заболяването могат да бъдат наблюдавани и нарушения от страна на автономната нервна система като диария, редуваща се със запек, повръщане след нахранване, ортостатична хипотония, потене, микционни смущения. Ранен белег при мъжете е еректилната дисфункция. Постепенно се засягат по-големите сетивни и моторни нерви, което води до прогресираща слабост и атрофия. Моторният дефицит също прогресира, водещ до затруднения в ходенето. Прогресията на моторния дефицит е бърза, в рамките на няколко години пациентите се нуждаят от помощно средство при ходене или инвалидна количка. В късните стадии те страдат от кахексия и са приковани към леглото.

### **Кардиомиопатия**

Честотата и тежестта на сърдечното засягане е различна при различните мутации. Отлагането на амилоид в сърцето типично води до рестриктивна кардиомиопатия с водеща диастолна дисфункция [74,193,218]. Могат да се наблюдават ритъмно-проводни нарушения или симптоми на сърдечна недостатъчност – задух при усилие или в покой, периферни отоци, синкопи, или обща слабост. Ехокардиографските промени включват значително задебелени камерни стени (левокамерна и деснокамерна) с нормална или малка кухина, повишена ехогенност на миокарда, различна по тежест диастолна дисфункция, нормална или намалена ФИ и нарушена лонгитудинална систолна функция, двупредсърдна дилатация с намалена предсърдна контракция, задебеляване на клапните платна с различна по степен регургитация, задебеляване на междупредсърдния септум, перикарден излив. Волтажът

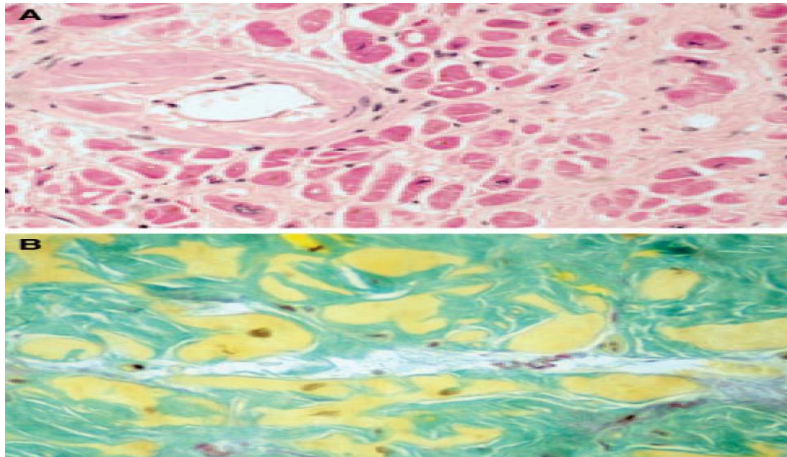
на ЕКГ е нормален или нисък, въпреки задебелените стени и това е белег, който насочва към диагноза сърдечна амилоидоза. Патологично отклонение на електрическата сърдечна ос, бедрен блок, AV блок, както и предсърдно мъждене са често срещани находки [67]. Заболяването е относително бързо прогресиращо. Води до инвалидност за няколко години. В напредналите стадии на болестта, мускулната слабост и атрофия, загубата на тегло и ортостатичната хипотония са основните клинични белези. Средната преживяемост е около 10 години (от 3 до 15 год) от началото на симптомите, като смъртта обикновено се дължи на кахексия или сърдечни нарушения [52, 74].

#### **1.7.4. Диагноза**

##### **Тъканна биопсия**

Диагнозата на амилоидозата се поставя с доказване на амилоид в хистологичен препарат. Характерен белег е извънклетъчното натрупване на белтък, който при оцветяване с Конго червено има ябълково зелено оцветяване с двойно пречупване на поляризирана светлина (фиг. 6). С електронен микроскоп, амилоидът се визуализира като фибриларен материал, изграден от неразклоняващи се фибрили с диаметър от 7,5 до 10 nm, които са резултат от неправилното нагъване на протеина [11, 26]. Биопсия може да се извърши на различни тъкани, като биопсията на засегнатия орган е с по-висока чувствителност. Биопсия на нерв може да установи наличие на екстрацелуларни амилоидни отлагания в ендоневралното пространство. В последно време се препоръчва биопсия на слюнчени жлези. Амилоид също може да бъде установен в черева, мускули, абдоминална мастна тъкан. Негативната биопсия, обаче не изключва наличието на амилоидоза. Тъканната биопсия може да потвърди наличието на амилоид, но не може да определи типа на амилоидозата. С имунохистохимично изследване може да се установи наличието на транстиретин, но не може да се докаже, че се касае за наследствена TTR амилоидоза и поради тази причина изследването на ДНК е задължително.

**Фигура 6.** Оцветяване за амилоид



### **Електрофизиологични тестове**

При електромиография и неврография се наблюдават патологични резултати още в ранните фази на заболяването. Сетивните акционни потенциали, които обикновено са запазени при невропатиите, засягащи малките миофибри, често са с долно-гранични показатели и се наблюдава постепенно понижаване в хода на заболяването. Количествената оценка на сетивността може да потвърди засягането на малките миофибри преди да бъде доловена промяна в сетивните акционни потенциали с рутинните изследвания на проводимостта.

Диагнозта ФАП е високо вероятна при наличие на сензо-моторна и автономна полиневропатия и фамилна анамнеза за невропатия. В тези случаи не е необходимо провеждане на тъканна биопсия, а може да се пристъпи към генетично изследване.

**Генетично изследване** – виж методи.

### **1.7.5. Лечение**

Транстиретинът се произвежда в черния дроб и поради това настоящем утвърденото лечение на ФАП е чернодробна трансплантация, при която се елиминира източника на мутантен транстиретин и съответно на прекурсора на амилоида [103, 238]. Наблюденията показват, че чернодробната трансплантация има ефект върху полиневропатията, но не може да спре прогресията на кардиомиопатията [66, 104, 175, 210]. При някои пациенти е осъществена едновременна трансплантация на черен дроб и сърце с добър ефект [66,122]. Активно се разработват медикаменти, които стабилизират молекулата на транстиретина и предотвратяват образуването на амилоид. Тафамидис е такъв медикамент, за който има доказателства, че забавя развитието на полиневропатията и в момента се провеждат клинични проучвания за ефекта върху

кардиомиопатията [48]. По отношение на симптоматичното лечение с вазоактивни медикаменти, то трябва да се подхожда много предпазливо, поради често съпътстващата тежка хипотония в резултат на ниския сърдечен дебит, в комбинация с дисфункция на автономната нервна система и хиповолемия. Диуретиците са основни медикаменти при лечение на сърдечна недостатъчност, но те трябва да се използват внимателно поради посочените причини. АСЕ инхибиторите и АРБ се понасят трудно от пациентите по същата причина. Калциевите антагонисти нямат място при лечението на тези пациенти [86]. Бета-блокери могат да се използват внимателно при тахикардия, за да подобрят пълненето на ЛК и също така при склонност към аритмии. Дигоксинът се свързва с амилоидните фибрили и може да доведе до повишено натрупване и интоксикация [198]. Използването му е противопоказано с изключение на ниски дози за контрол на сърдечната честота при предсърдно мъждене. Антиаритмичните медикаменти, имплантирането на електрокардиостимулатор и ICD не подобряват преживяемостта и не предотвратяват внезапната сърдечна смърт, тъй като най-често тя настъпва в резултат на електро-механична дисоциация [124, 135].

## **1.8. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР**

Сърдечното засягане е често при пациенти с невро-мускулни заболявания и клиничната изява варира от субклинична ЛК дисфункция до тежка КМП с прояви на сърдечна недостатъчност. Част от мускулните дистрофии водят до повишена честота на сърдечни аритмии и внезапна сърдечна смърт. Ранното откриване на ЛК дисфункция и започване на медикаментозно лечение може да забави развитието на КМП и сърдечна недостатъчност. При пациентите с вече развита кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност е необходима преценка за ресинхронизираща терапия, имплантиране на постоянен електро-кардиостимулатор, кардиовертер-дефибрилатор и сърдечна трансплантация.

## **2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **2.1. 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
- Миотонични дистрофии
- Дистални миопатии
- Пояс-крайник мускулни дистрофии
- Фациоскапулохумерална мускулна дистрофия
- Митохондриални миопатии
- Транстиретинова фамилна полиневропатия

### **2.2. 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 симптоми и белези на сърдечно засягане във връзка с невро-мускулното заболяване (сърдечна недостатъчност, ритъмно-проводни нарушения). Да се установи наличието 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 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 функция, когнитивна функция.

### **3. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ**

#### **3.1. Пациенти**

Изследвани са 204 пациенти в периода м. ноември 2009 – м. март 2014 год. 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 матриксин 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 транстиретинова ФАП.

Изследвани са **16 здрави контроли**.

Оценката на сърдечния статус и провеждането на всички инструментални кардиологични изследвания са осъществени в Клиниката по Кардиология на Университетска Александровска болница. Пациентите са диагностицирани и проследявани в Клиниката по Неврология на Университетска Александровска болница. При всички пациенти диагнозата е потвърдена с молекулярно-генетичен анализ. Генетичните изследвания на тези пациенти са извършени в Национална генетична лаборатория, МУ-София и Медико-диагностична лаборатория „Геника”-София.

#### **3.2.Методи на изследване**

##### **3.2.1. Клинична оценка – анамнеза, физикален статус**

Осъществена е цялостна и задълбочена клинична оценка на пациентите чрез снемане на подробна анамнеза и пълен физикален статус. Анамнезата е снета, както по данни на пациентите, така и на близките, тъй като част от пациентите са деца, а други са с когнитивни нарушения. Търсени са симптоми на сърдечна недостатъчност, ангина пекторис и ритъмно-проводни нарушения. Тъй като изследваните пациенти са с невро-мускулни заболявания и имат различно по степен ограничение в двигателната активност, като при някои пациенти е налице пълна инвалидизация и зависимост от чужда помощ, определянето на функционалния им клас според широко използваната

класификация по NYHA беше затруднено. Основните симптоми, които се търсеха бяха задух при усилие и в покой, сърцебиене, палпитации, гръден дискомфорт. При всички, при които това беше възможно са измерени ръст и тегло или са взети данни от най-скорошни измервания от пациентите или техните близки и съответно са изчислени телесна повърхност при всички пациенти и индекс на телесна маса при пациентите с ФАП. При прегледа пациентите са изследвани за диспнея, цианоза и периферни белези на системен застой – подути шийни вени, хепатомегалия, периферни отоци. При всички пациенти е измерено АН в легнало положение след 5 мин покой. Измерена е сърдечната честота чрез аускултация на сърце за една минута. При аускултацията са търсени нарушения в сърдечния ритъм и патологични тонове и шумове. При аускултацията на бял дроб са търсени нарушения в дишането, добавени хрипове като израз на възпаление или белодробен застой.

### **3.2.2. 12-канална 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 вътрекамерен 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-зъбеца във V1 и средно аритметично от амплитудата на R зъбците във V5 and V6 от 1.5 mV.

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

Ехокардиографията е основен метод за изследване на сърдечните структури и функция. 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 [129]. При всички пациенти е приложен пълен протокол за трансторакална ехокардиография според последните препоръки на Европейската Асоциация по Ехокардиография (EACVI) [73]. 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,

TDI и speckle tracking. 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-заден 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 [166]. 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 парастернална или 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) [137]. 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 максималната скорост на ранно диастолно пълнене (Е вълна), максималната 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 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 систолна 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 [158].

Използвани показатели за **ЛК систолна функция** са ТДР, ТСР, ФС, ТДО, ТСО, ФИ, систолна миокардна скорост - s. Оценката на ЛК систолна функция е едно от най-важните приложения на ехокардиографията. ФИ е основният показател, който се използва за оценка на ЛК систолна функция, но са налице ограничения при нейното измерване, като необходимост от добро очертаване на ендокарда, както и използване на формули за нейното изчисление, базирани се на геометрични модели. Новите деформационни техники за оценка на ЛК функция използват концепцията за стрейн и стрейн рейт (деформация и скорост на деформация) [158]. Измерването на миокардния стрейн със speckle tracking ехокардиография дава възможност за оценка на глобалната и регионална ЛК систолна функция. Възможна е оценката на радиалния, лонгитудиналният и циркуферентен стрейн. Лонгитудиналният стрейн в най-голяма степен отразява глобалната ЛК функция и е с най-голяма сензитивност и възпроизводимост, и е удобен за използване в клиничната практика. Оценката на лонгитудиналната функция се смята за по-добър показател за контрактилитета на миокарда в сравнение с ФИ.

Използвани показатели за **ЛК диастолна функция** са максимална скорост на ранно диастолично пълнене (Е вълна), максималната 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  $E/e'$  ср., ЛП – размер, площ, обем (И). Тежестта на диастолна дисфункция е определена според препоръките на ASE [166].

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 [116,200].

#### **3.2.4. 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.

#### **3.2.5. Неврологични и невропсихологични изследвания**

Пациентите са изследвани **неврологично**, като за обективизиране на тежестта на мускулна слабост и определяне на евентуални 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.

#### **3.2.6. 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.

Проби от 50-200 ng ДНК, разтворена в буфер до 5  $\mu$ l общ обем са подложени на хибридизация със специфични ДНК проби и контролни проби в сетове P034 и P035 [www.mlpa.com]. Хибридизацията е проведена при температура  $60^{\circ}\text{C}$  за 24 часа. Получените от хибридизацията продукти са анализирани на ABI 310 анализатор

(Applied Biosystems, Foster City, USA) спрямо стандарт ROX500 (Applied Biosystems, Foster City, USA). Всяка проба от пациент е анализирана едновременно с две мъжки проби на здрави контроли.

**MLPA анализът** се извършва от програма Excel чрез Coffalyser MLPA data analysis software [www.mlpa.com].

**Секвениране на дистрофиновия ген.** Целият кодиращ регион от дистрофиновия ген, вкл. границите екзон-интрон са секвенирани при тези пациенти - 8 на брой, при които не са установени делеции и дупликации при MLPA анализа. Използвани са стандартни условия за PCR концентрация на праймери 0.4  $\mu$ M, 0.2 mM dNTPs, 0.4 M бетаин (Sigma, St. Louis, USA), 4% DMSO; PCR буфер (Genet Bio, Chungnam, Korea) и 0.5U Prime Taq (Genet Bio, Chungnam, Korea). Температурата, при която е проведена реакцията е 55°C- 68°C. Получените продукти са пречистени и реакцията на секвениране е проведена от ABI PRISM™ BigDye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, USA) и анализирани ABI PRISM™ 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, USA).

### 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). Получените фрагменти се оценяват по големина на автоматичен секвенатор спрямо стандарт ROX500. Пациенти, при които се детектират два нормални алела (5-50 CTG повтора) се изключват от последващи тестове и се интерпретират като нормални за DM1.
- **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. Получените фрагменти се оценяват по големина на автоматичен секвенатор спрямо стандарт ROX500. Пациенти, при които се детектира опашка от фрагменти с химерния праймер, се диагностицират като болни с експанзия.
- **PCR/Southern blot** – този тест се използва за приблизително оразмеряване на експандирания алел. След електрофоретично разделяне на фрагментите по молекулна маса, те се оразмеряват спрямо маркер с известни дължини на фрагментите. Ако е необходимо се използва маркирана сонда с дигоксигенин.

По размера на експанзията може да се прогнозира началото на първите симптоми, тежестта и прогресията на заболяването.

## **ДНК диагностика при ФАП**

### **Изолране на ДНК от подбрана група пациенти за анализ**

ДНК от подбраната група пациенти се изолира от венозна кръв с помощта на комерсиални китове (следват се инструкциите за работа на производителя (Qiagen, Valencia, CA).

**Дизайн на праймери по геномната секвенция** – за основа се използва нуклеотидната последователност на геномната ДНК от база данни - Genome Bioinformatics Site - <http://genome.ucsc.edu>

### **Провеждане на полимеразна верижна реакция (PCR)**

В настоящото изследване бяха амплифицирани кодиращите региони и екзон-интронните граници на *TTR* гена. В амплификационната реакция участва термостабилна ДНК зависима ДНК полимераза, която в буферна среда с подходяща концентрация на  $Mg^{2+}$  йони и в присъствието на свободни нуклеотиди, извършва полимеразната реакция. Амплификационната реакция се извършва в апарат GeneAmp PCR System 2700 (Applied Biosystems), който поддържа определените температури, необходими за последователното осъществяване на всеки етап от PCR реакцията – денатурация, хибридизация на праймерите, синтез на ДНК.

Продуктите на амплификационни реакции бяха проверени по отношение на интензитет и специфичност чрез провеждане на хоризонтална агарозна гел електрофореза след оцветяване с етидиев бромид.

### **Секвениране на получените фрагменти и отчитане на автоматичен секвенатор**

#### **1. Пречистване на амплификационните продукти**

Аликвоти от намножените фрагменти се подлагат на пречистване с екзонуклеаза I (Exo) и алкална фосфатаза (Shrimp Alkaline Phosphatase - SAP). Ензимната обработка протича на 37°C за 30 мин и неутрализиране на ензимите на 80°C за 15 мин.

#### **2. Секвенционна реакция**

Пречистените продукти се секвенират по Sanger с помощта на кит за секвениране BigDyeTerminator v.3.1 (Applied Biosystems) - включващ Thermo Sequenase II ДНК-полимераза и флуоресцентно белязани нуклеотиди. Реакцията се извършва в

специфичен секвенционен буфер и малко количество праймер (праймерът може да е идентичен с използваните в амплификационната реакция или специфичен за секвениране). Следва се работния протокол, предложен от производителя. Реакцията за секвениране се извършва отново в автоматичния апарат GeneAmp PCR System 2700 (Applied Biosystems).

#### **Анализ на секвенционните реакции чрез автоматичен секвенатор**

Продуктите на секвенционните реакции се преутаяват с помощта на натриев ацетат и абсолютен етанол, изсушават се и се разтварят в Hi-Di TM Formamide. Следва електрофоретично разделяне чрез капилярна гел-електрофореза на автоматичен секвенатор ABI Prism 310 Sequence Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Отчитането на фрагментите става чрез лазерна детекция на флуоресцентно белязаните нуклеотиди, намиращи се в кита за секвениране BigDyeTerminator v.3.1 (Applied Biosystems). Получените данни се събират и обработват със специализирана програма Sequencing Analysis v3.4.1.

#### **3.2.7. 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.

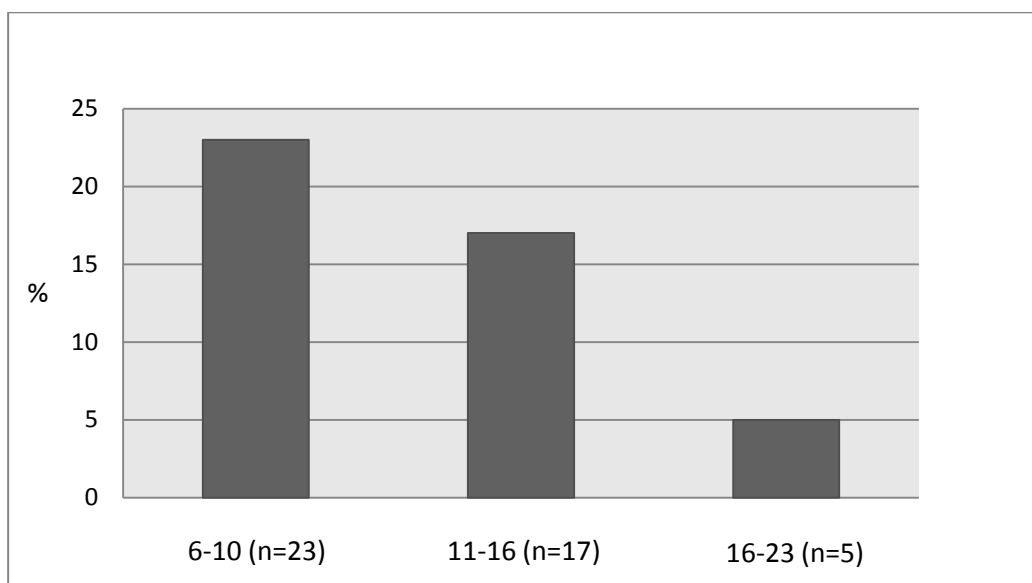
## **4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

### **4.1. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРОГРЕСИВНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ ТИП ДЮШЕН**

#### **4.1.1. Демографска и клинична характеристика**

Изследваният клиничен контингент включва 45 пациенти. Средната възраст на участниците е  $11,5 \pm 4,3$  год с вариация от 6 до 23 год. С най-голям относителен дял са болните във възрастова група до 10 г. - 23 (51,1%), следвани от 11-15 г. - 17 (37,8%), а с най-малък над 16 г - 5 (11,1%) (Фигура 7).

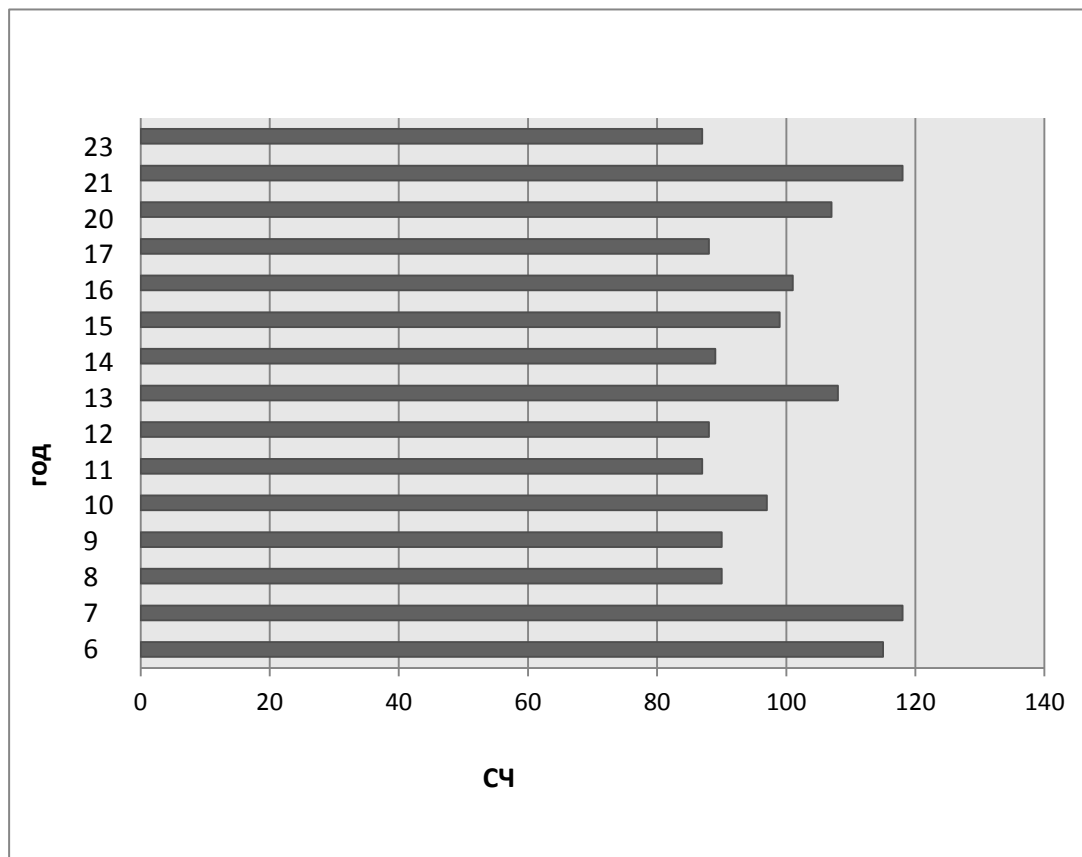
**Фигура 7.** Разпределение на пациентите с ДМД по възрастови групи.



Демографските и клинични резултати са представени в табл. 2. От изследваните 45 болни – 23 (51,1%) са с невъзможност за самостоятелна походка, като най-младият пациент в инвалидна количка е на 9 год. Петима от пациентите (11,1%) са с изразена хронична дихателна недостатъчност от рестриктивен тип на неинвазивна вентилация в амбулаторни условия. Най-младият пациент от тази група е на 12 год. От клиничния преглед, симптоми на изявена сърдечна недостатъчност са установени при двама пациенти на 16 и 20 г (4,4%). Най-честото оплакване е от сърцебиене. При 16 (35,6%) от пациентите има данни за синусова тахикардия ( $СЧ > 100$  уд/мин), средна сърдечна честота  $114 \pm 11,5$  уд/мин. За цялата група пациенти, средната  $СЧ$  е  $97 \pm 15,6$  уд/мин.  $СЧ$  е най-висока в по-ранната детска възраст (6-7г.) и след 17 годишна възраст (фиг. 8). Най-висока  $СЧ$  е регистрирана при пациент на 6 г - 138 уд/мин и при пациент на 20 г – 131 уд/мин. Други неспецифични оплаквания са от прекордиална болка, палпитации,

като не се наблюдава зависимост от възрастта. Всички пациенти са с нормално артериално налягане, средно систолно АН -  $113,8 \pm 10,5$  mmHg и средно диастолно АН -  $75 \pm 5,4$  mmHg.

**Фигура 8.** Сърдечна честота при различните възрастови групи пациенти с ДМД.



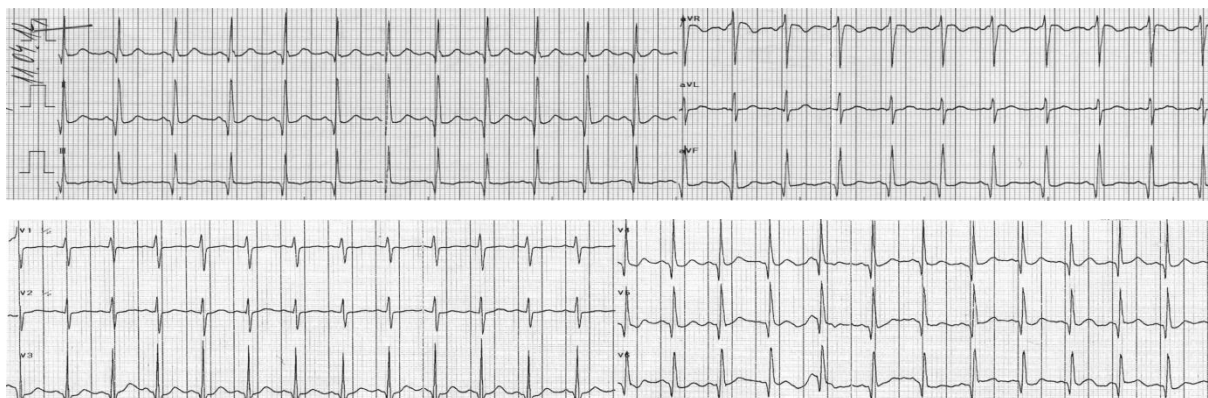
**Таблица 2.** Демографски и клинични данни при пациенти с ПМД тип Дюшен.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>Възраст, год</b>	11,5±4,3	
<b>Мъже/жени</b>	45/0	
<b>Ръст (см)</b>	141,8 ±19,6	112-178
<b>Тегло (кг)</b>	42,6 ±17,3	20-75
<b>СЧ (уд/мин)</b>	97,02±15,61	68-138
<b>САН/mmHg</b>	113,8± 10,5	100-130
<b>ДАН/mmHg</b>	75± 5,4	70-80
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Невъзможност за самостоятелна походка</b>	23	51,1
<b>СН</b>	2	4.4
<b>ДН</b>	5	11,1

#### **4.1.2. 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.

**Фигура 9.** ЕКГ при пациент с ДМД.



#### **4.1.3. Резултати от ехокардиографското изследване**

От таблица 4 се вижда, че при изследвания контингент пациенти с ДМД са налице нормални размери, обеми, ФИ и ФС на ЛК. Установен е увеличен теледиастолен размер ( $z\text{-score} > 2$ ) на ЛК при един и увеличен телесистолен размер при шест (13,3%) пациенти (табл. 4). 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. (фиг.10, 11, табл. 5). Установена е нормална ФС и ФИ при групата пациенти като цяло, което може да се обясни с по-голям брой пациенти под 15 год. – 34 (75,6%). При 11 (24,4%) от пациентите е установена ФС < 30% и ФИ < 55%, т.е. е налице изявена ЛК систолна дисфункция - лекостепенна дисфункция (ФИ 45%-55%) при 8, при двама - умерена (ФИ 35%-45%) и при един - тежка (ФИ < 35%) систолна дисфункция. Установено е понижение на ФС и ФИ при всички изследвани пациенти след 15 годишна възраст (фиг. 12, 13, табл.5). Изключение прави един пациент на 20 год, при който е установена ЛК хипертрофия с намалени размери на ЛК и запазена систолна функция. При един пациент на 10 год е установена гранична ЛК систолна функция (ФИ 55%, ФС 28%), което не е наблюдавано при останалите пациенти в същата възрастова група. При петима от пациентите (1,1%) са регистрирани сегментни нарушения в кинетиката – долно-латерална хипокинезия- при един пациент на 15 год. и четирима на 16 год.

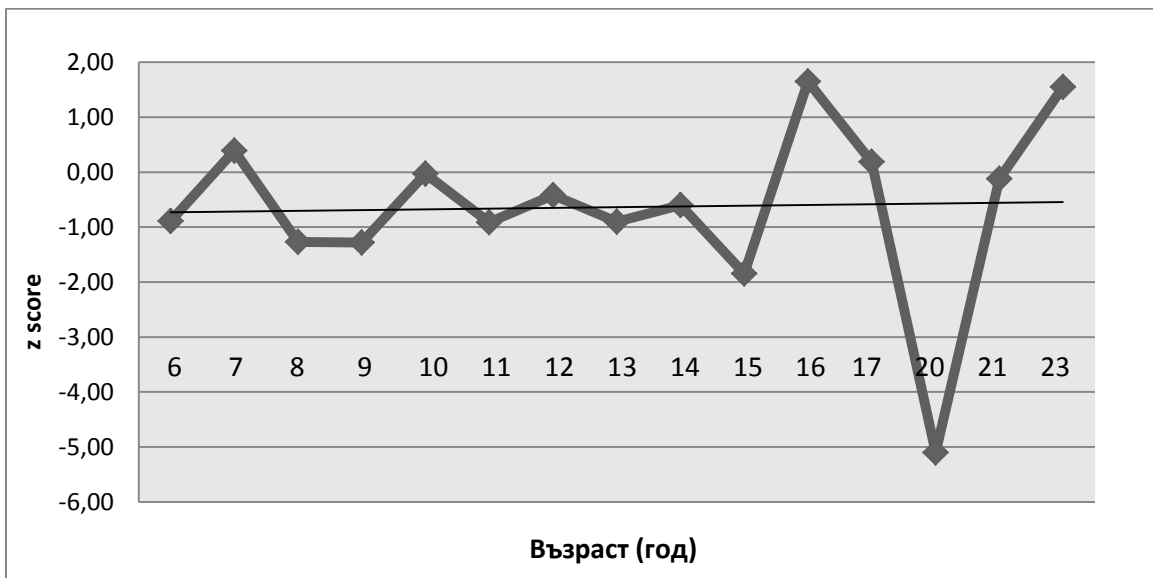
**Таблица 4.** Ехокардиографски данни за ЛК систолна функция при пациенти с ДМД.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>ЛКДР, мм</b>	39,8±6,69	28-51
<b>z-score</b>	-0,36±1,59	-5,10-2,06
<b>ЛКСР, мм</b>	27,27±7,06	17-43
<b>z-score</b>	0,38±1,97	-3,79-4,72
<b>ТДО Sim, мл</b>	67,51±29,90	31-136
<b>ТСО Sim, мл</b>	29,71±21,99	7-77
<b>ФИ Sim, %</b>	59,33±9,33	43-74
<b>ФС Teih, %</b>	32,16±6,67	18-43

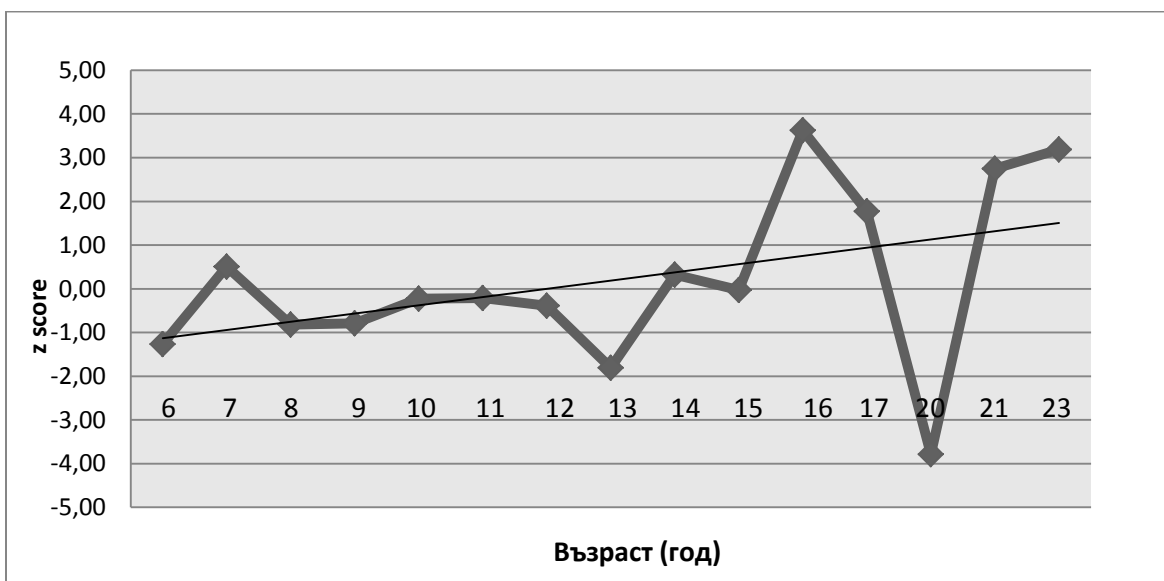
**Таблица 5.** Ехокардиографски данни за ЛК систолна функция при пациенти с ДМД според възрастта.

възраст (год)	Брой	СЧ	ЛКДР	z-score ТДР	ЛКСР	z-score ТСР	ФС Teih	ТДО Sim	ТСО Sim	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	54,00
20	2	107	38,0	-2,4	26,5	-0,93	33,5	69,5	30,50	62,00
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

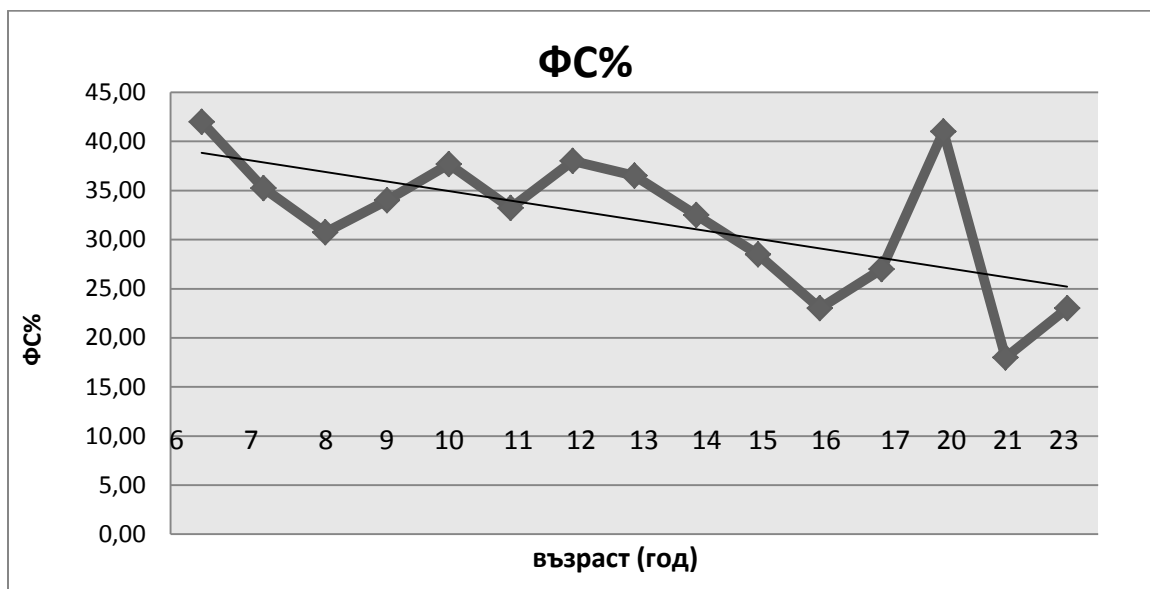
**Фигура 10.** Диастолен размер (Z-score) при различните възрастови групи.



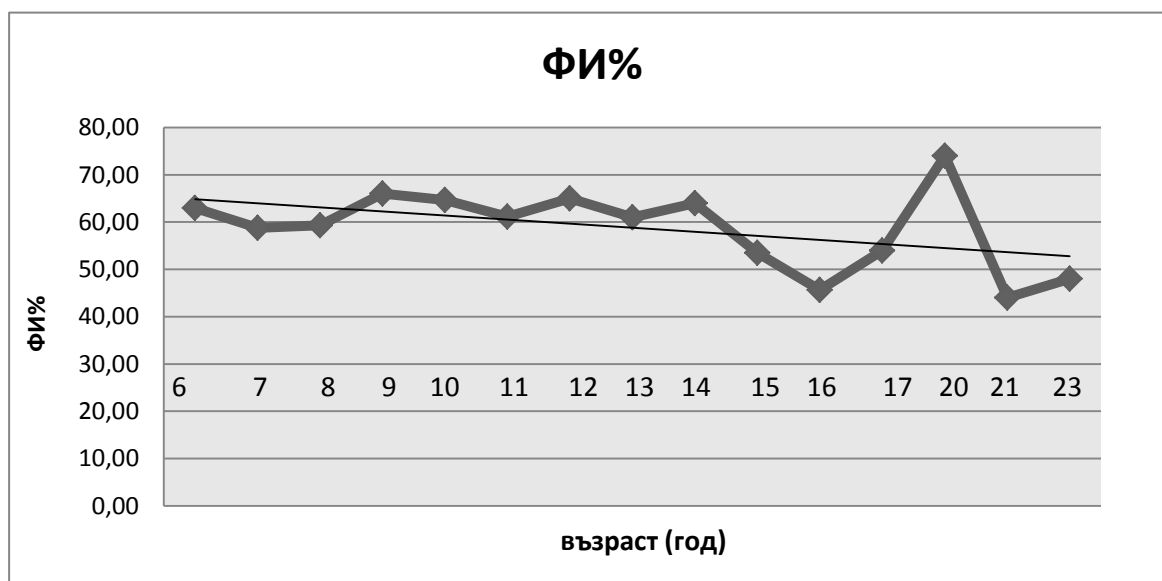
**Фигура 11.** Систолен размер (Z-score) при различните възрастови групи.



**Фигура 12.** Фракция на скъсяване при различните възрастови групи.



**Фигура 13.** Фракция на изтласкване при различните възрастови групи.



От таблица 6 се вижда, че при показателите за диастолна функция при групата изследвани пациенти като цяло не е установено отклонение от нормата. Но 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 в някои от показателите за ЛК диастолна функция при 24 (53,3%) от пациентите (табл. 7). Установено е намаление на отношението Е/А във 3 и 4 група (28,9%). В 4 група е установено намаление на скоростта на митралния кръвоток в началото на диастолата (Е вълна). 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. Наличието на патологично променени показатели при оценка на диастолната функция се увеличават с възрастта и появата им предшества изявата на систолната дисфункция.

**Таблица 6.** ЕхоКГ резултати за оценка на ЛК диастолна функция при пациенти с ДМД.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>E (см/сек)</b>	89,60±14,65	44,00 - 117,00
<b>A (см/сек)</b>	56,90±14,27	43,00 - 86,00
<b>E/A</b>	1,67±0,52	0,76 - 2,34
<b>DT (мсек)</b>	160,18±28,58	110,00 - 224,00
<b>e'septum (см/сек)</b>	12,64±3,72	6,00 – 18,00
<b>a'septum (см/сек)</b>	6,99±3,05	5,00 - 16,00
<b>e'lat (см/сек)</b>	15,93±4,95	6,00 - 22,70
<b>a'lat (см/сек)</b>	7,56±2,89	5,00 - 11,60
<b>E/e'</b>	6,75±1,99	3,57 - 11,83

**Таблица 7.** ЕхоКГ резултати от оценката на ЛК диастолна функция разделени според възрастта при пациенти с ДМД.

възраст (год)	6-9	Рефер. стойнос ти	10-13	Рефер. стойнос Ти	14-18	Рефер. стойнос Ти	20-23	Рефер. стойнос Ти
<b>Брой</b>	17		15		9		4	
<b>Е</b> (см/сек)	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
<b>А</b> (см/сек)	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
<b>Е/А</b>	1,9±0,4	1,99±0,5	1,5±0,2	2,0±0,58	1,6±0,1	2,1±0,7	1,2±0,5	1.5 ± 0.4
<b>DT</b> (мсек)	147,4±9,0		185,3±28		166,3± 23,8		194,7± 33,6	166 ± 14
<b>e' sep</b> (см/сек)	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
<b>a' sep</b> (см/сек)	7,8±1,9	5,9±1,9	7,5±1,0	6,1±2,3	6,7±0,4	6,2±1,5	9,7±2,1	
<b>e' lat</b> (см/сек)	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
<b>a' lat</b> (см/сек)	7,4±0,8	6,7±2,1	8,3±2,7	6,4±1,8	8,4±1,8	6,7±1,6	9,0±1,0	
<b>Е/е'</b>	6,6±0,9	6,5±1,75	7,2±1,4	5,8±1,4	7,0±2,1	5,6±1,4	8,2±3,7	

От таблица 8 се вижда, че 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 понижаване 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 8.** Резултати от оценка на ДК.

Показатели	Резултати	min/max
ДК, мм	18,39 ±4,74	13-35
Своб. стена на ДК, мм	4,11±0,78	3-5
ДП- размер, мм	32,16±5,42	19-42
TAPSE мм	22,38±3,50	18-25
s см/сек (ДК)	13,75±2,42	9,3-21

#### **4.1.4. Анализ на връзката между някои от показателите за сърдечна функция с демографски и клинични показатели като възраст, физическото състояние и мускулна сила, вентилаторна функция и когнитивна функция.**

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. С други думи, целта е да се установи дали тежестта на увреждане на сърцето зависи от възрастта и дали съответства на тежестта на увреждане на мускулите, белодробната функция и когнитивни възможности - развива се по-късно или ги изпреварва.

#### 4.1.4.1. Анализ на връзката между ТСП на ЛК (z-score) и изследваните показатели - възраст, физическото състояние и мускулна сила, вентилаторна функция и когнитивна функция

От табл. 9 става ясно, че съществува **гранична по сигнификантност връзка (p<0,1)** между z-score и вентилаторна функция изразяваща се в значимо по-висок процент на нарушение във вентилаторните показатели при наличие на увеличен ТСП (z-score).

**Таблица 9.** Анализ на връзката между z-score и вентилаторна функция.

Вентилаторна функция	z-score				P
	Не		Да		
	N	%	N	%	
0	16	66,67	0	0	0,056
1	8	33,33	3	100,00	

От табл. 10 се вижда, че:

- При наличие на увеличен ТСП (z-score), възрастта и когнитивната функция имат по-високи средни стойности, а останалите показатели – по-ниски;
- Малкият брой случаи с увеличен ТСП (z-score) не дава възможност за направата на достоверни статистически изводи.

**Таблица 10.** Сравнителен анализ на количествените показатели според z-score.

Показател	z-score						P
	Не			Да			
	N	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
Възраст	31	10,35	3,30	4	17,25	2,50	-
North star ambulatory assessment score .../34	26	10,00	12,33	4	0,50	0,58	-
MRC m. Deltoideus	25	3,72	1,34	3	2,00	1,73	-
MRC m. quadriceps femoris	25	2,84	1,37	3	1,00	1,73	-
IQ	25	86,88	16,49	3	87,67	5,69	-

**4.1.4.2. Анализ на връзката между ФС и изследваните показатели - възраст, физическото състояние и мускулна сила, вентилаторна функция и когнитивна функция**

От табл. 11 става ясно, че съществува сигнификантна връзка между ФС Teih и вентилаторната функция изразяваща се в значимо по-висок процент на нарушена вентилаторна функция при наличие на понижена ФС.

**Таблица 11.** Анализ на връзката между ФС Teih и вентилаторна функция.

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

От табл. 12 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 12.** Сравнителен анализ на количествените показатели според ФС.

Показател	ФС						P
	Не			Да			
	N	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Възраст	27	10,04	3,12	7	14,71	4,39	-
North star ambulatory assessment .../34	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	-
IQ	21	86,86	16,60	6	88,00	14,55	-

#### 4.1.4.3. Анализ на връзката между ФИ и изследваните показатели - възраст, физическото състояние и мускулна сила, вентилаторна функция и когнитивна функция

От табл. 13 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 13.** 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.14 се вижда, че:

- При наличие на понижена ФИ, възрастта има по-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 14.** Сравнителен анализ на количествените показатели според ФИ.

Показател	ФИ Sim						P
	Не			Да			
	N	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Възраст	23	9,96	3,10	9	14,00	4,64	0,030
North star ambulatory assessment score .../34	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 m. quadriceps femoris	18	3,11	1,23	8	1,88	1,81	0,100
IQ	18	89,72	15,16	8	84,63	13,84	0,425

**4.1.4.4. Анализ на връзката между е' септум и изследваните показатели - възраст, физическото състояние и мускулна сила, вентилаторна функция и когнитивна функция.**

От табл. 15 става ясно, че няма сигнификантна връзка между по-ниски стойности на е' септум и вентилаторната функция, макар че в алгебричен план при наличие на по-ниски стойности на е' септум относителният дял на понижена вентилаторна функция е по-голям.

**Таблица 15.** Анализ на връзката между е' септум и вентилаторна функция.

Вентилаторна функция	е' септум				P
	Не		Да		
	n	%	N	%	
0	11	73,33	5	41,67	0,130
1	4	26,67	7	58,33	

От табл. 16 се вижда, че:

- При наличие на по-ниски стойности на е' 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 16.** Сравнителен анализ на количествените показатели според е' септум.

Показател	е' septum						P
	Не			Да			
	N	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	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

**4.1.4.5. Анализ на връзката между е' лат. и изследваните показатели - възраст, физическото състояние и мускулна сила, вентилаторна функция и когнитивна функция.**

От табл. 17 става ясно, че няма сигнификантна връзка между е' лат. и вентилаторната функция, макар че в алгебричен план при наличие на по-ниски стойности на е' лат. относителният дял на намалена вентилаторна функция е по-голям.

**Таблица 17.** Анализ на връзката между е' лат. и вентилаторна функция.

Вентилаторна функция	е' лат.				P
	Не		Да		
	n	%	N	%	
0	10	76,92	6	46,15	0,226
1	3	23,08	7	53,85	

От табл. 18 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 18.** 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 изявена сърдечна недостатъчност са установени при двама (4,4%) от пациентите. Синусова тахикардия е установена при 35,6% от пациентите.
2. Типични за заболяването патологични 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 над 19 год.
5. При 53,3% от пациентите има данни за отклонение в 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 -  $e'$ .

6. Установена е статистически значима зависимост между показателите за мускулна сила (NSA score and MRC scale) и стойностите на  $e'$  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 ( $e'$ ) 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 пациенти с ДМД, като честотата и тежестта се увеличават с възрастта. Увреждането засяга миокарда и води до развитие на кардиомиопатия. Една от първите клинични прояви е синусова тахикардия, като пациентите се оплакват от сърцебиене и палпитации. Синусовата тахикардия вероятно е компенсаторен механизъм при наличие на ЛК дисфункция и сърдечна недостатъчност, но също така може да бъде резултат на дихателна недостатъчност и дисфункция на автономната нервна система [130]. Клинично изявена сърдечна недостатъчност при изследваните от нас пациенти се среща рядко. Това вероятно се дължи от една страна на факта, че по-голямата част от пациентите 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. Вероятно 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.

Златният стандарт за оценка на ЛК систолна функция при пациенти с ДМД са ФИ и ФС, измерени с конвенционалната ЕхоКГ. В значителен брой от пациентите с ДМД, особено при по-напреднал стадий на заболяването, ехокардиографското изследване е затруднено поради причини като деформация на гръдния кош, изразена сколиоза, изразена подкожна мастна тъкан, невъзможност да заемат легнало положение. По тази причина, при един от изследваните пациенти ехокардиографското изследване беше осъществено в седнало положение в инвалидната количка. При останалите пациенти изследването беше осъществено в положение на гръб, поради невъзможност за заемане на ляво странично положение. 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. Установяването на понижени стойности на ФИ и ФС е показател за наличие на ЛК систолна дисфункция. Както се вижда и от промените в ЕКГ, субклинично засягане на сърцето настъпва значително по-рано. Друг ехокардиографски метод за изследване на ЛК систолна и диастолна функция е TDI, чрез който се измерват тъканни миокардни скорости. Предимство на този метод е, че не изисква много добра 2D резолюция. В литературата има данни за понижени тъканни миокардни скорости при безсимптомни пациенти с ДМД на възраст 8,8 год [87], като на базата на този резултат авторите предсказват по-лоша прогноза при тези пациенти с 85% достоверност. Други автори също намират значително намалени лонгитудинални и радиални тъканни скорости в долно и предно-латералната стена на ЛК при пациенти с ДМД (средна възраст 7,9 год) при запазена ЛК систолна функция в сравнение с контроли [145, 151]. Тези проучвания показват наличие на субклинична миокардна дисфункция преди установяване на понижени ФИ и ФС.

При изследваните от нас пациенти беше установено, че първите белези на ЛК засягане са намалени ранни диастолни скорости на пръстена на митралната клапа след 10 год. възраст. По-ранни промени се установяват на латералната част на митралния пръстена. 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 [162]. Тези данни са потвърдени и при изследвания при

пациенти с ДМД с МРТ [159]. 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.

При изследваните от нас пациенти с ДМД, изявена ЛК систолна дисфункция се установява след 15 годишна възраст, което потвърждава наличието на субклинична ЛК дисфункция години преди понижението на ФИ и ФС. Има проучвания, при които пациенти, при които е започнато лечение с АСЕ инхибитори преди установяване на понижена ФИ имат по-добра прогноза в сравнение с пациенти, при които лечението е започнато при наличие на систолна дисфункция [64]. При пациентите с ДМД важна роля по отношение на ранното откриване на субклинична ЛК систолна дисфункция може да има изследването на миокардната деформация със Speckle tracking ЕхоКГ, но използването на този метод може да бъде затруднено при някои от тези пациенти поради субоптималния акустичен прозорец, тъй като е известно, че при този метод на изследване е необходима много добра 2D резолюция.

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. Връзката между ФС и ФИ и показателите за мускулно засягане (NSA score and MRC scale) е положителна, но не достига статистическа значимост, докато с е'септум и е'лат е статистически значима. Също така беше установена положителна корелационна връзка между понижената вентилаторна функция и влошените показатели за нарушена сърдечна функция. При показателите ФС и ФИ е достигната статистическа значимост, а при показателите е'септум и е'лат., не е достигната статистическа значимост ( $p > 0,05$ ). 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.

Известно е че при пациентите с ДМД се наблюдават когнитивни нарушения [8]. Беше изследвана връзката между IQ като показател за когнитивна функция и показателите за сърдечно засягане. Беше установен по-висок IQ при пациенти с по-висок z-score, по-ниска ФС и по-ниски стойности на e' лат. и с увеличаване на възрастта. На този етап сме затруднени в интерпретацията на този резултат.

#### **4.1.5. ПРОГРЕСИВНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ ТИП БЕКЕР**

Изследвани са осем пациента от мъжки пол на средна възраст  $27,6 \pm 10,3$  (табл. 19). 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 -  $73,4 \pm 11,6$  уд/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. 20). (табл. 21). 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.). Установена е по-висока скорост на митралния кръвоток в края на диастолата – А вълна, без това да дава отражение на комплексната оценка на диастолната функция (табл. 22). Няма данни за засягане на ДК (табл. 23).

**Таблица 19.** Демографски и клинични данни при пациенти с ПМД тип Бекер.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>Възраст, год</b>	27,6±10,3	25-47
<b>Мъже/жени</b>	8/0	
<b>Ръст, см</b>	173,4±4,6	172-180
<b>Тегло, кг</b>	68,0±9,8	59-85
<b>BSA m<sup>2</sup></b>	1,81±0,14	1,73-2,00
<b>СЧуд/мин</b>	73,4±11,6	50-90
<b>САН mmHg</b>	120,0±12,3	110-140
<b>ДАН mmHg</b>	78,0±8,3	70-90

**Таблица 20.** Ехокардиографски данни за оценка на ЛК систолна функция при пациенти с ПМД тип Бекер.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>ЛКДР, мм</b>	50,8±5,1	47-53
<b>ЛКСР, мм</b>	37,8±6,8	33-38
<b>ТДО Sim, мл</b>	122,1±26,0	97-117
<b>ТСО Sim, мл</b>	60,9±32,5	37-59
<b>ФИ Sim, %</b>	52,4±14,0	50-68
<b>ФС Teih, %</b>	26,4±6,3	29-33
<b>s' septal</b>	8,9±1,6	7-12
<b>s' lateral</b>	11,8±3,1	7-16

**Таблица 21.** ФИ при отделните пациенти с ПМД тип Бекер.

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

**Таблица 22.** Резултати от оценката на ЛК диастолна функция при пациенти с ПМД тип Бекер.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>E (см/сек)</b>	<b>78,88±17,98</b>	<b>49,00-103,00</b>
<b>A (см/сек)</b>	<b>44,00±8,59</b>	<b>35,00 - 59,00</b>
<b>E/A</b>	<b>1,82±0,43</b>	<b>1,2 - 2,18</b>
<b>DT (мсек)</b>	<b>180,50±34,97</b>	<b>148,00 - 224,00</b>
<b>Septal e' (см/сек)</b>	<b>12,00±3,21</b>	<b>9,0 – 17,00</b>
<b>Lat e' (см/сек)</b>	<b>18,50±6,46</b>	<b>12,0 - 25,00</b>
<b>E/e'</b>	<b>5,42±1,84</b>	<b>3,89 - 5,33</b>

**Таблица 23.** Резултати от оценката на ДК

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>ДК, мм</b>	25,88 ±2,95	24-32
<b>Своб. стена на ДК, мм</b>	4,40±0,55	4-5
<b>ДП- размер, мм</b>	35,00±3,52	32-40
<b>ТАРСЕ мм</b>	21,35±2,51	18-23
<b>s см/сек (ДК)</b>	11,75±1,28	10-13
<b>FAC</b>	42,7±3,71	38-47

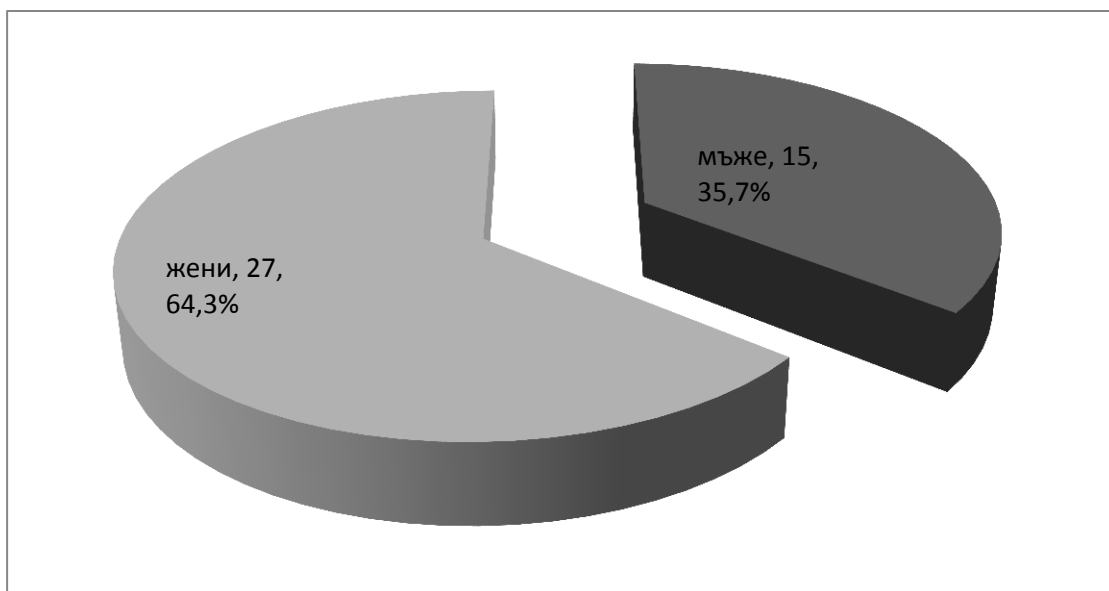
От получените резултати е видно наличието на КМП при половината от изследваните пациенти с БМД. Ограниченият контингент болни не позволява търсене на зависимости между отделни показатели.

## **4.2. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИОТОНИЧНА ДИСТРОФИЯ ТИП 1 (STEINERT)**

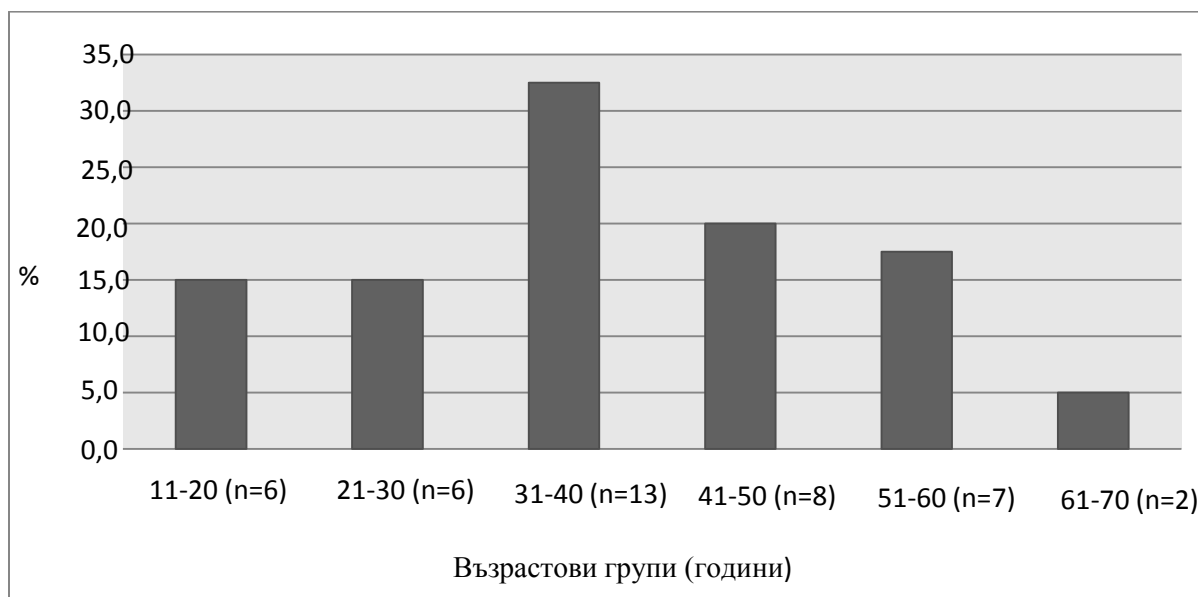
### **4.2.1. Клиничен контингент и клинична характеристика при миотонична дистрофия тип 1 (Steinert)**

Изследваният клиничен контингент включва 42 пациенти с Миотонична дистрофия тип 1, от които 15 (35,7%) мъже и 27 (64,3%) жени (фигура 14). Средната възраст на участниците в проучването е  $37,6 \pm 13,3$  години в диапазона от 15 до 62 години. С най-голям относителен дял са пациентите във възрастова група до 31-40 години (31%), следвани от 41-50 години (19%), а с най-малък – 61-70 години с (5%) (фигура 15). Възрастта на начало на заболяването по анамнестични данни е от 0 до 59-годишна възраст, средно  $25,2 \pm 13,3$  г. Средната продължителност на заболяването е  $11,8 \pm 8,1$  г. Установената средна сърдечна честота е  $73,8 \pm 14,7$ , средно систолно АН -  $111,9 \pm 13,4$ , средно диастолно АН -  $67,7 \pm 10,1$  (табл.24). При трима от пациентите има данни за лекостепенна, контролирана АХ. При останалите пациенти няма данни за придружаващи ССЗ.

**Фигура 14.** Разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност



**Фигура 15.** Разпределение на пациентите по възрастови групи.



**Таблица 24.** Клинични и демографски данни при пациенти с Миотонична дистрофия тип 1.

Показатели	Резултати	min/max
Възраст, год	37,67±14,72	15-64
Мъже/жени	15/27	
Ръст, см	167,88±7,70	156-190
Тегло, кг	63,19±10,72	43-75
BSA m <sup>2</sup>	1,71±0,17	1,39-1,95
СЧ	73,83±14,72	50-90
САН	111,94±13,41	90-140
ДАН	67,78±10,18	50-90

#### 4.2.2. ЕКГ промени и ритъмно-проводни нарушения

Патологични промени в ЕКГ са регистрирани при 23 (55%) от изследваните пациенти (табл 25). Синусов ритъм е установен при 41 пациенти и предсърдно мъждене

при една пациентка на 64 г без анамнестични и клинични данни за придружаващо сърдечно заболяване. Синусова брадикардия (СЧ<60) е установена при 3 (7,1%) пациентите. При 7 пациенти (16,7%) е установен А-V блок I степен, при 4 (9,5%) - пълен ЛББ, при други четирима – ЛПХБ, при един пациент – НДББ и при 10 (23,8%) – неспецифично удължена вътрекамерна проводимост. При 4 (9,5%) пациенти са регистрирани неспецифични реполаризационни промени – при първия пациент - отрицатели Т вълни във III, AVF, V1-V3, при втория пациент – Q зъбец в III и AVF, отр. Т вълни във V1-V3 и при третия пациент – СТ елевация във II, III, AVF, V5, V6, при четвъртия – СТ елевация във V2-V6 с негативни Т вълни. Наблюдавано е повече от едно нарушение при един и същи пациент.

**Таблица 25.** ЕКГ промени при пациенти с Миотонична дистрофия тип 1.

<b>ЕКГ промени</b>	<b>Брой пациенти</b>	<b>%</b>
<b>Синусов ритъм</b>	41	97,6
<b>Синусова брадикардия</b>	3	7,1
<b>Предсърдно мъждене – хронично</b>	1	2,4
<b>А-V блок I степен</b>	7	16,7
<b>ЛББ</b>	4	9,5
<b>НДББ</b>	1	2,4
<b>ЛПХБ</b>	4	9,5
<b>Неспецифично нарушена вътрекамерна проводимост</b>	10	23,8
<b>Реполаризационни промени</b>	4	9,5
<b>Нормална ЕКГ</b>	19	45,2

При 25 от пациентите е регистриран 24 часов запис с Холтер ЕКГ (табл. 26). Най-често регистрираните ритъмни нарушения са редки надкамерни и камерни Ех при 14 (56%) от изследваните пациентите. При един пациент е регистрирано хронично предсърдно мъждене и при един - краткотраен пристъп от предсърдно мъждене. При един пациент е регистрирана минимална СЧ от 16 уд/мин с паузи от 4,5 сек. и е

имплантиран постоянен електрокардиостимулатор. При други трима пациенти е регистрирана синусова брадикардия при основна честота между 50 и 60 уд/мин и минимална СЧ 32 уд/мин. При трима пациенти (12,5%) са регистрирани несигнификантни паузи (под 3 сек). Регистрирано е повече от едно нарушение при един и същи пациент.

**Таблица 26.** Ритъмно-проводни нарушения от 24-часов Холтер ЕКГ при пациенти 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

#### 4.2.3. Ехокардиографски промени

Ехокардиографските показатели за оценка на ЛК систолна функция са представени в табл. 27. За групата като цяло са установени нормални размери, обеми и ФИ ( $64,1 \pm 6,1\%$ ). При двама пациенти (5%) е установена лекостепенна ЛК систолна дисфункция с  $ФИ < 55\%$ , при първия пациент – 51%, при втория 50%. Посредством TDI са установени 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%), а 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%) (табл. 28). 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 (табл 29).

**Таблица 27.** Ехокардиографски резултати от оценката на ЛК систолна функция при пациенти с Миотонична дистрофия тип 1.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>ЛКДР, мм</b>	44,57±4,45	37-52
<b>ЛКСР, мм</b>	28,31±3,95	31-34
<b>ТДО Sim, мл</b>	80,71±17,65	53-113
<b>ТСО Sim, мл</b>	29,40±9,13	16-56
<b>ФИ Sim, %</b>	64,05±6,06	51-76
<b>ФС Teih, %</b>	35,93±5,89	25-48
<b>s вълна септ., см/сек</b>	9,80±2,16	5-14
<b>s вълна лат., см/сек</b>	11,14±3,07	5-19

**Таблица 28.** ЕхоКГ показатели за оценка на ЛК диастолна функция при пациенти с Миотонична дистрофия тип 1.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>Септум, мм</b>	9,32±1,53	7,00-12,00
<b>Лат. стена, мм</b>	9,23±1,55	7,00-12,00
<b>М.маса/И/ g/m<sup>2</sup></b>	85,25±28,35	66,00 - 122,00
<b>ЛП мм</b>	28,83±6,69	14,00 - 39,00
<b>E (cm/s)</b>	69,46±20,20	42,90-137,00
<b>A (cm/s)</b>	51,58±9,90	38,00 - 73,00
<b>E/A ratio</b>	1,40±0,46	0,63 - 2,85
<b>DT (ms)</b>	208,5±40,32	152,00 - 295,00
<b>IVRT (ms)</b>	69,30±12,68	51-85
<b>Septal e' (cm/s)</b>	12,56±4,45	5,00 – 26,00
<b>Lat e' (cm/s)</b>	14,54±4,54	7,23 - 25,00
<b>E/e'av ratio</b>	5,30±1,23	3,36 - 9,71

**Таблица 29.** Ехокардиографски резултати от оценката на ДК при пациенти с Миотонична дистрофия тип 1.

Показатели	Резултати	min/max
ДК, мм	21,31 ±3,26	15-26
Своб. стена на ДК, мм	4,11±0,78	3-5
ДП- размер, мм	32,16±5,42	19-42
TAPSE мм	22,38±3,50	18-25
s см/сек (ДК)	13,75±2,42	9,3-21
FAС	43,6±43,71	38-49

#### **4.2.4. Анализ на зависимост между тежестта на увреждането на сърцето и възрастта и давността на заболяването, тежестта на мускулно увреждане, броя на СТG повтори, белодробната функция и когнитивните възможности.**

При 24 от пациентите е осъществено функционално изследване на дишането (ФИД), изследване на двигателните функции и когнитивните функции. Пациентите са разделени на две групи в зависимост от броя СТG повтори (до и над 400). Потърсена е зависимост между някои от показателите за сърдечно засягане (ЕКГ промени, ФИ, диастолна функция като цяло, DT, E/A, e' септум, e' лат., s септум, s лат., индекс на мускулна маса) от една страна и възрастта на пациентите, давността на заболяването, генетичната мутация, физическо състояние и мускулна сила, когнитивна функция и вентилаторни показатели от друга. С други думи потърсена е зависимост между тежестта на увреждане на сърцето и възрастта, давността на заболяването, тежестта на мускулно увреждане, броя на СТG повтори, белодробната функция и когнитивните възможности.

#### 4.2.4.1. Анализ на връзката между ЕКГ промени и изследваните показатели

От табл. 30 става ясно, че **не съществува** сигнификантна връзка между ЕКГ и показателите, СТГ/ССТГ повторите и вентилаторната функция.

**Таблица 30.** Анализ на връзката между ЕКГ, СТГ/ССТГ и вентилаторните показатели.

Показатели	ЕКГ				P
	Норма		Патология		
	n	%	N	%	
СТГ/ССТГ					1,000
<b>0</b>	5	41,7	6	50,0	
<b>1</b>	7	58,3	6	50,0	
Вентилаторни показатели					1,000
<b>0</b>	5	55,6	5	45,5	
<b>1</b>	4	44,4	6	54,5	

От табл. 31 се вижда, че няма статистически значима връзка между състоянието на ЕКГ и показателите възраст, давност, двигателни функции MIRS, TOL - Total move score, TOL - Total move score- percentile и FSIQ.

**Таблица 31.** Анализ на връзката между ЕКГ и разглежданите количествените показатели.

Показател	ЕКГ						P
	Норма			Патология			
	N	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
<b>Възраст (години)</b>	12	34,00	11,81	12	36,42	15,48	1,000
<b>Давност (години)</b>	12	11,83	7,32	12	13,33	9,53	0,670
<b>Двигателни функции MIRS</b>	12	3,58	0,90	12	3,08	1,00	0,210
<b>TOL -Total move score</b>	12	42,67	17,46	12	39,92	15,77	0,689
<b>TOL -Total move score- percentile</b>	12	26,67	20,17	12	35,00	27,26	0,452
<b>FSIQ</b>	12	75,83	15,75	12	84,00	17,87	0,248

#### 4.2.4.2. Анализ на връзката между диастолната функция и изследваните показатели

От табл. 32 става ясно, че не съществува сигнификантна връзка между диастолната дисфункция и показателите: CTG/CCTG повтори и вентилаторна функция.

**Таблица 32.** Анализ на връзката между нарушена релаксация, CTG/CCTG и вентилаторните показатели.

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

От табл. 33 се вижда, че диастолната дисфункция е сигнификантно свързана със значимо по-ниски стойности на TOL - Total move score и по-високи на TOL - Total move score-percentile и FSIQ.

**Таблица 33.** Анализ на връзката между диастолната дисфункция и разглежданите количествените показатели.

Показател	Нарушена релаксация						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
TOL -Total move score	14	47,00	16,90	10	33,30	12,14	0,040
TOL -Total move score-percentile	14	21,64	21,14	10	43,70	22,16	0,031
FSIQ	14	73,07	19,10	10	89,50	5,99	0,026

#### 4.2.4.3. Анализ на връзката между DT и изследваните показатели

От табл. 34 става ясно, че не съществува сигнификантна връзка между DT и показателите: CTG/CCTG и вентилаторна функция.

**Таблица 34.** Анализ на връзката между DT, CTG/CCTG и вентилаторните показатели.

Показатели	DT				P
	Норма		Патология		
	N	%	N	%	
<b>CTG/CCTG</b>					<b>0,682</b>
<b>0</b>	6	54,5	5	38,5	
<b>1</b>	5	45,5	8	61,5	
<b>Вентилаторни показатели</b>					<b>1,000</b>
<b>0</b>	4	50,0	6	50,0	
<b>1</b>	4	50,0	6	50,0	

От табл. 35 се вижда, че DT е статистически достоверно свързана със значимо по-ниски стойности на възрастта и двигателни функции MIRS. Връзката с възрастта е с гранична сигнификантност ( $p < 0,1$ ).

**Таблица 35.** Анализ на връзката между DT и разглежданите количествените показатели.

Показател	DT						P
	Не			Да			
	n	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
Възраст (години)	11	40,55	11,84	13	30,69	13,61	0,074
Давност (години)	11	14,45	8,89	13	11,00	7,85	0,277
Двигателни функции MIRS	11	3,91	0,83	13	2,85	0,80	0,011
TOL -Total move score	11	39,64	14,08	13	42,69	18,48	0,658
TOL -Total move score-percentile	11	33,55	26,05	13	28,54	22,61	0,619
FSIQ	11	80,00	13,60	13	79,85	19,98	0,733

#### 4.2.4.4. Анализ на връзката между E' SEPTUM и изследваните показатели

От табл. 36 става ясно, че **не съществува сигнификантна връзка** между E' SEPTUM и показателите: CTG/CCTG и вентилаторна функция.

**Таблица 36.** Анализ на връзката между E' SEPTUM, CTG/CCTG и вентилаторните показатели.

Показатели	E' SEPTUM				P
	Норма		Патология		
	n	%	N	%	
CTG/CCTG					1,000
<b>0</b>	5	41,7	6	50,0	
<b>1</b>	7	58,3	6	50,0	
Вентилаторни показатели					0,656
<b>0</b>	4	40,0	6	60,0	
<b>1</b>	6	60,0	4	40,0	

От табл. 37 се вижда, че E' SEPTUM е статистически достоверно свързана със значимо по-високи стойности на FSIQ. Връзката е с гранична сигнификантност ( $p < 0,1$ ).

**Таблица 37.** Анализ на връзката между E' SEPTUM и разглежданите количествените показатели.

Показател	E' SEPTUM						P
	Не			Да			
	n	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
Възраст (години)	12	29,83	12,84	12	40,58	12,42	0,160
Давност (години)	12	9,83	5,44	12	15,33	9,98	0,112
Двигателни функции MIRS	12	3,33	0,89	12	3,33	1,07	0,713
TOL -Total move score	12	45,92	18,13	12	36,67	13,51	0,170
TOL -Total move score- percentile	12	23,33	22,50	12	38,33	23,64	0,178
FSIQ	12	73,17	20,74	12	86,67	8,62	0,055

#### 4.2.4.5. Анализ на връзката между E' LAT и изследваните показатели

От табл. 38 става ясно, че не съществува сигнификантна връзка между E' LAT и показателите: CTG/CCTG и вентилаторна функция.

**Таблица 38.** Анализ на връзката между E' LAT, CTG/CCTG и вентилаторните показатели.

Показатели	E' LAT				P
	Норма		Патология		
	n	%	N	%	
CTG/CCTG					1,000
<b>0</b>	5	45,5	6	50,0	
<b>1</b>	6	54,5	6	50,0	
Вентилаторни показатели					0,656
<b>0</b>	4	44,4	6	60,0	
<b>1</b>	5	55,6	4	40,0	

От табл. 39 се вижда, че E' LAT е статистически достоверно свързана със значимо по-ниски стойности на TOL - Total move score и по-високи на TOL - Total move score-percentile и FSIQ. Връзката с последните два показателя е с гранична сигнификантност ( $p < 0,1$ ).

**Таблица 39.** Анализ на връзката между E' LAT и разглежданите количествените показатели.

Показател	E' LAT						P
	Не			Да			
	n	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
Възраст (години)	11	33,18	16,26	12	38,50	9,95	0,350
Давност (години)	11	12,45	8,25	12	13,58	8,51	0,750
Двигателни функции MIRS	11	3,55	0,82	12	3,25	1,06	0,695
TOL -Total move score	11	45,91	12,93	12	33,67	13,05	0,035
TOL -Total move score-percentile	11	22,27	22,59	12	41,17	21,29	0,079
FSIQ	11	74,36	20,48	12	87,08	8,91	0,079

**4.2.4.6. Анализ на връзката между DT, e' septum, e' lat, индекс на мускулна маса, ФИ Sim, s septum, s lat. и E/A с CTG/CCTG**

От табл. 40 се вижда, че CTG/CCTG е статистически достоверно свързано със значимо по-високи стойности на E/A.

**4.2.4.7. Анализ на връзката между DT, e' septum, e' lat, индекс на мускулна маса, ФИ Sim, s septum, s lat. и E/A с вентилаторните показатели**

От табл. 41 се вижда, че вентилаторните показатели са статистически достоверно свързани със значимо по-високи стойности на ФИ Sim. Връзката е с гранична сигнификантност ( $p < 0,1$ ).

**Таблица 40.** Анализ на връзката между зависимите количествени признаци и CTG/CCTG.

Показател	CTG/CCTG						P
	0			1			
	n	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
DT	11	212,82	39,07	13	214,38	29,43	0,912
e' septum	11	11,37	3,15	13	13,34	4,47	0,234
e' lat	11	14,71	4,90	13	15,14	4,59	0,826
Индекс на мускулна маса	11	79,58	29,06	13	80,98	25,80	0,569
ФИ Sim	11	61,27	4,82	13	63,00	6,79	0,488
s septum	11	9,45	2,01	13	9,83	1,95	0,639
s lat.	11	11,12	2,97	13	12,56	3,23	0,269
E/A	11	1,26	0,31	13	1,59	0,41	0,039

**Таблица 41.** Анализ на връзката между зависимите количествени признаци и вентилаторните показатели.

Показател	Вентилаторните показатели						P
	0			1			
	N	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
DT	10	219,10	39,65	10	209,00	27,70	0,517
e' septum	10	11,59	3,53	10	13,40	4,56	0,334
e' lat	10	14,69	5,72	10	15,43	4,20	0,744
м.маса И	10	80,00	30,35	10	76,02	15,29	0,739
ФИ Sim	10	60,30	5,31	10	65,00	6,24	0,086
s septum	10	9,68	2,20	10	9,05	1,76	0,489
s lat.	10	11,65	2,13	10	12,09	4,09	0,765
E/A	10	1,34	0,47	10	1,54	0,40	0,333

#### 4.2.4.8. Анализ на зависимостта между DT (в количествен вид) и изследваните количествени показатели

Проведеният линеен и нелинеен регресионен анализ **не установи** наличие на зависимост между DT и разглежданите количествени показатели, възраст, давност, MIRS, TOL, TOL% и FSIQ.

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

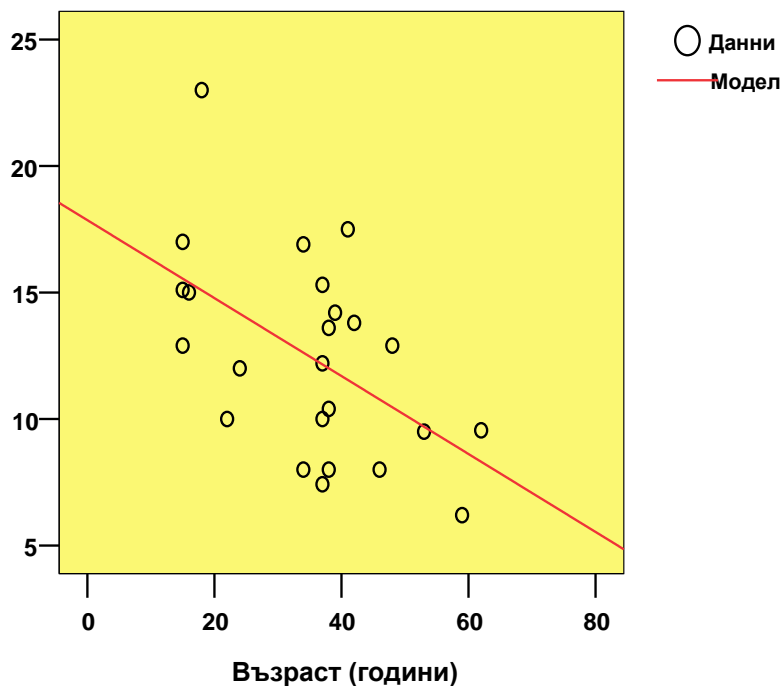
Проведеният статистически анализ **установи** наличие на зависимост между E/A и показателите: възраст, давност на заболяването, TOL, TOL% и FSIQ.

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. 16 се вижда, че увеличението на възрастта с една година води до средностатистическо намаление на e' septum с 0,154 единици.

e\_septum



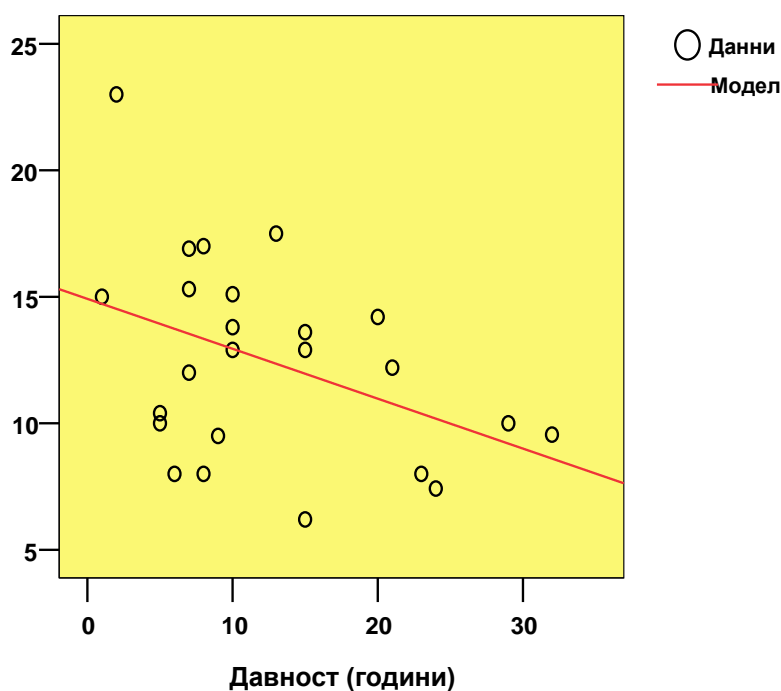
**Фигура 16.** Линеен регресионен модел на зависимостта между e' septum и възрастта.

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. 17 се вижда, че увеличението на давността с една година води до средностатистическо намаление на  $e'$  septum с 0,197 единици.

**e\_septum**



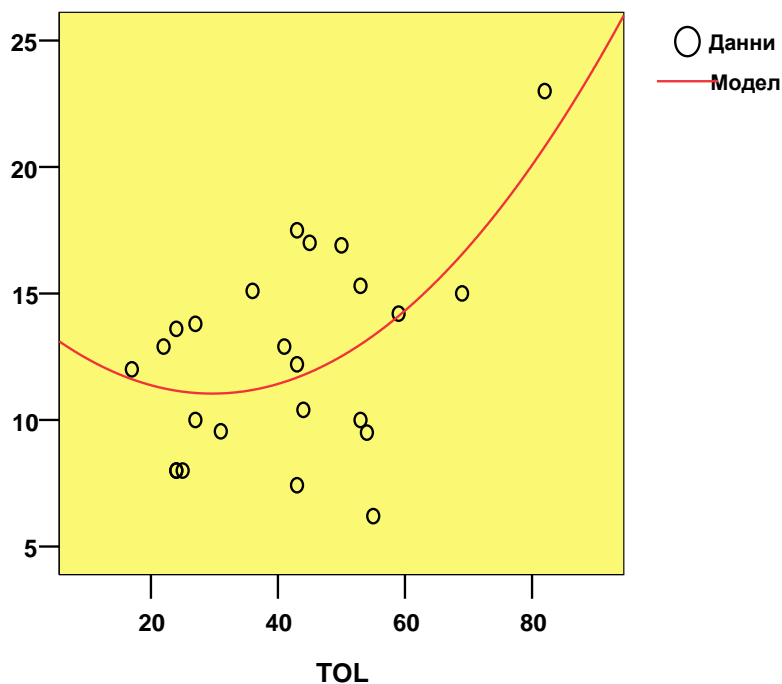
**Фигура 17.** Линеен регресионен модел на зависимостта между  $e'$  septum и давността.

Проведеният регресионен анализ установи наличие на квадратична зависимост ( $p=0,022$ ,  $R^2=0,306$ ) между  $e'$  septum и TOL описвана чрез следното уравнение:

$$e' \text{ septum} = 14,173 - 0,211 \text{TOL} + 0,004 \text{TOL}^2$$

От фиг. 18 се вижда, че с увеличението на TOL до към 30 се наблюдава спад в стойностите на  $e'$  septum, а след това увеличение.

e' septum



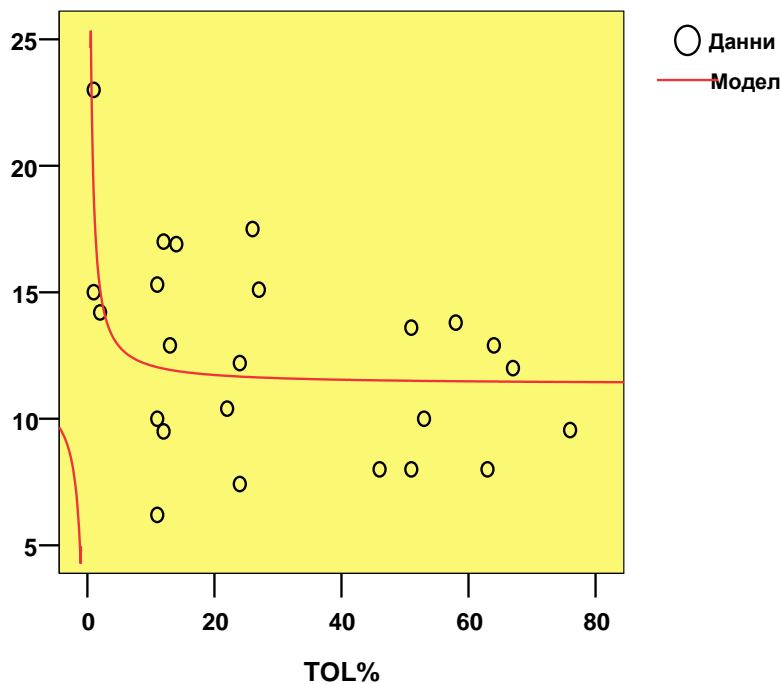
**Фигура 18.** Квадратичен регресионен модел на зависимостта между e' septum и TOL.

Проведеният регресионен анализ установи наличие на реципрочна зависимост ( $p=0,007$ ,  $R^2=0,283$ ) между e' septum и TOL%, описвана чрез следното уравнение:

$$e' \text{ septum} = 11,355 + 7,526/TOL\%$$

от уравнението и фиг. 19 се вижда, че с увеличението на TOL% до към 5 e' septum спада рязко, след което спадът продължава, но значително по-бавно.

e\_septum



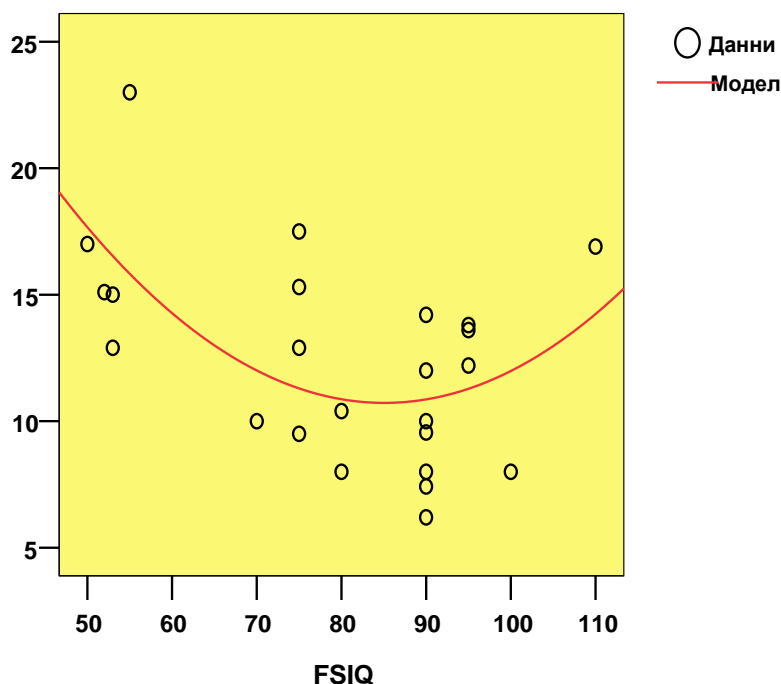
**Фигура 19.** Реципрочен регресионен модел на зависимостта между e' septum и TOL%.

Проведеният регресионен анализ установи наличие на квадратична зависимост ( $p=0,011$ ,  $R^2=0,351$ ) между e' septum и FSIQ описвана чрез следното уравнение:

$$e' \text{ septum} = 51,577 - 0,961FSIQ + 0,006FSIQ^2$$

От фиг. 20 се вижда, че с увеличението на FSIQ до към 75 се наблюдава спад в стойностите на e' septum, а след това увеличение.

e\_septum



**Фигура 20.** Квадратичен регресионен модел на зависимостта между e' septum и FSIQ.

#### **4.2.4.10. Анализ на зависимостта между e' lat (в количествен вид) и изследваните количествени показатели**

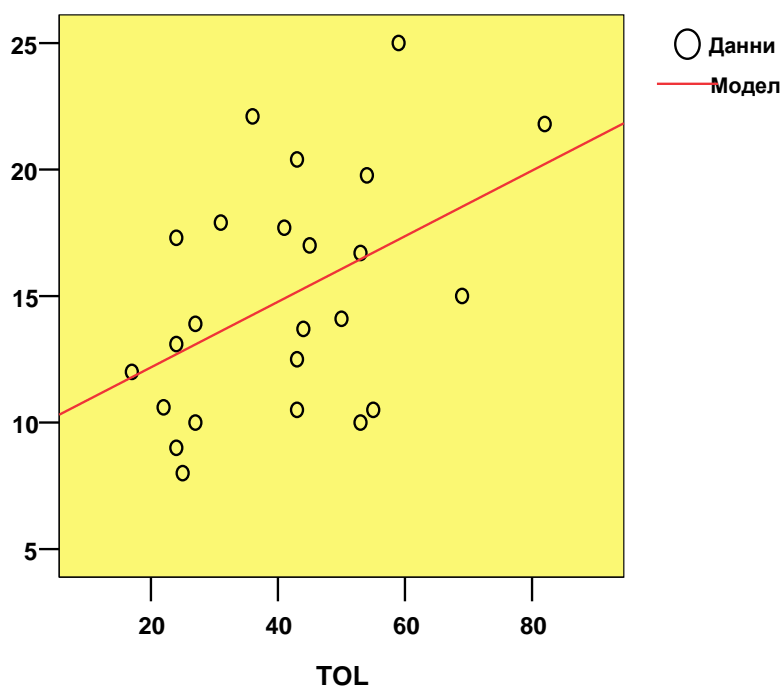
Проведеният статистически анализ установи наличие на зависимост между e' lat и показателите: TOL, TOL% и FSIQ.

Проведеният регресионен анализ установи наличие на линейна зависимост ( $p=0,025$ ,  $R^2=0,209$ ) между e' lat и TOL описвана чрез следното уравнение:

$$e' \text{ lat} = 9,589 + 0,130TOL$$

От фиг. 21 се вижда, че с увеличението на TOL с една единица увеличава среднестатистически e' lat с около 0,13 единици.

**e' lat**



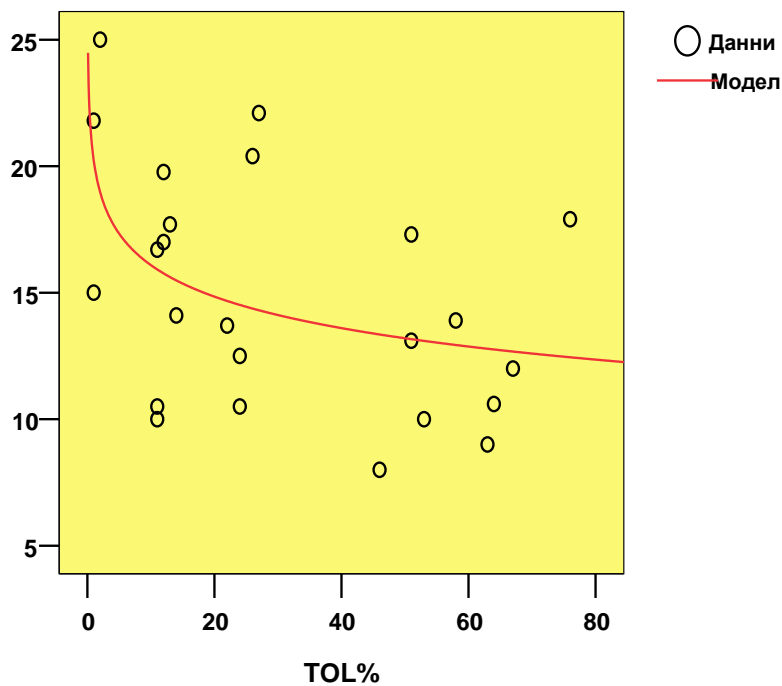
**Фигура 21: Линеен регресионен модел на зависимостта между e' lat и TOL**

Проведеният регресионен анализ установи наличие на логаритмична зависимост ( $p=0,017$ ,  $R^2=0,234$ ) между e' lat и TOL%, описвана чрез следното уравнение:

$$e' \text{ lat} = 20,224 - 1,796 \cdot \ln(\text{TOL}\%)$$

от уравнението и фиг. 22 се вижда, че с увеличението на TOL% до към 10 e' lat спада рязко, след което спадът продължава значително по-бавно.

**e' lat**



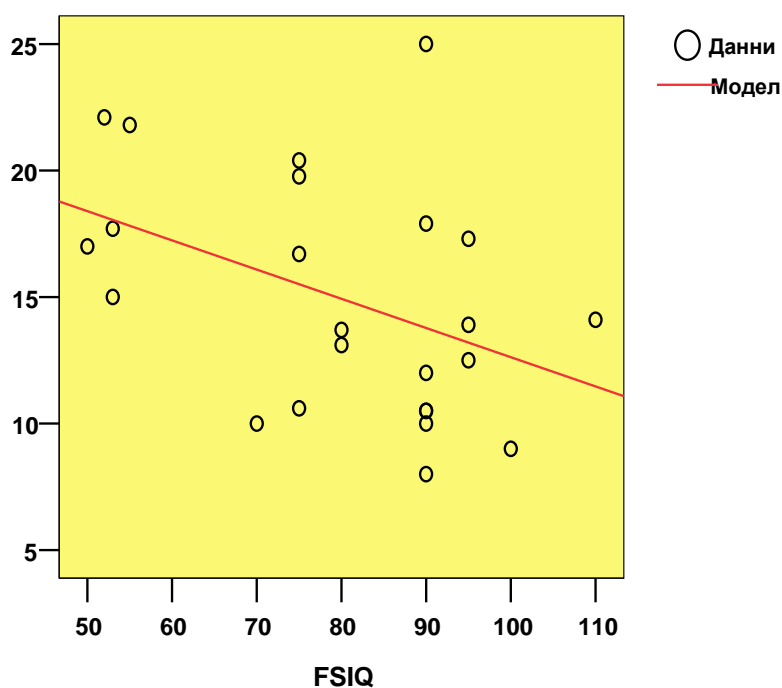
**Фигура 22.** Логаритмичен регресионен модел на зависимостта между e' lat и TOL%.

Проведеният регресионен анализ установи наличие на линейна зависимост ( $p=0,039$ ,  $R^2=0,179$ ) между e' lat и FSIQ описвана чрез следното уравнение:

$$e' \text{ lat} = 24,165 - 0,115\text{FSIQ}$$

От фиг. 23 се вижда, че с увеличението на FSIQ с една единица води до средностатистическо намаляване на e' lat с около 0,12.

e' lat



**Фигура 23.** Линеен регресионен модел на зависимостта между e' lat и FSIQ.

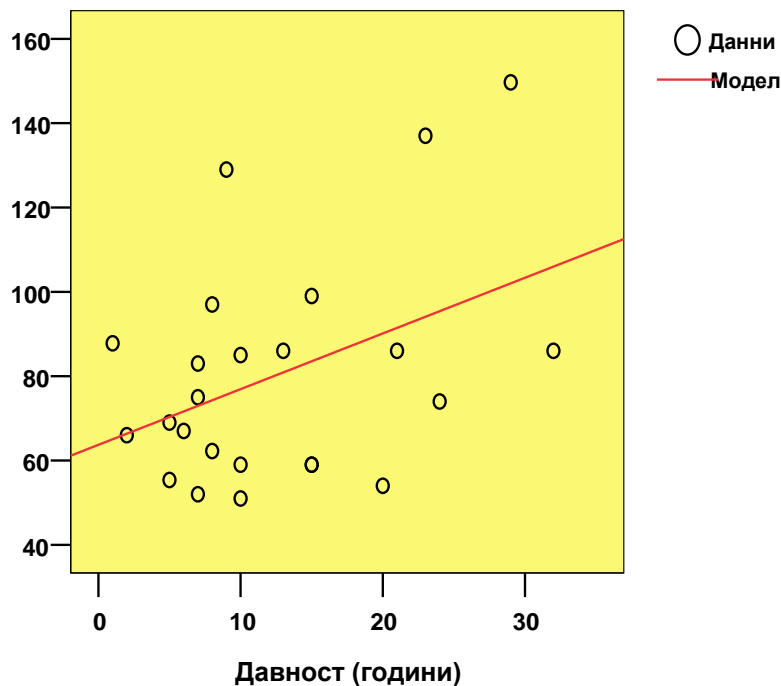
**Анализ на зависимостта между м.маса индекс и изследваните количествени показатели**

Проведеният регресионен анализ установи наличие на линейна зависимост ( $p=0,045$ ,  $R^2=0,17$ ) между м.маса индекс и показателя давност описвана чрез следното уравнение:

$$\text{Индекс на м.маса} = 63,720 + 1,321\text{давност}$$

от уравнението и фиг. 24 се вижда, че увеличението на давността с една година води до средностатистическо увеличение на индекса на м.маса с 1,32 единици.

## Индекс на мускулна маса



**Фигура 24.** Линеен регресионен модел на зависимостта между индекса на мускулната маса и давността на заболяването.

### 4.2.4.11. Анализ на зависимостта между FI Sim и изследваните количествени показатели

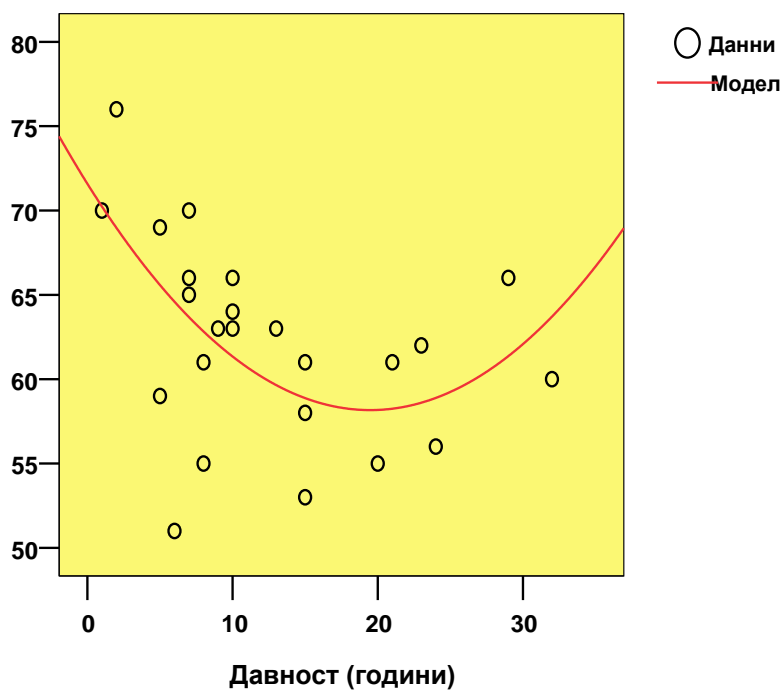
Проведеният статистически анализ установи наличие на зависимост между FI Sim и показателите: давност на заболяването, MIRS, TOL и TOL%.

Проведеният регресионен анализ установи наличие на квадратична зависимост ( $p=0,021$ ,  $R^2=0,307$ ) между FI Sim и давността на заболяването, описвана чрез следното уравнение:

$$\text{FI Sim} = 71,583 - 1,377\text{давност} + 0,035\text{давност}^2$$

от уравнението и фиг. 25 се вижда, че увеличението на давността на заболяването до около 20 години води до намаление на FI Sim, след което следва увеличение.

## FI Sim



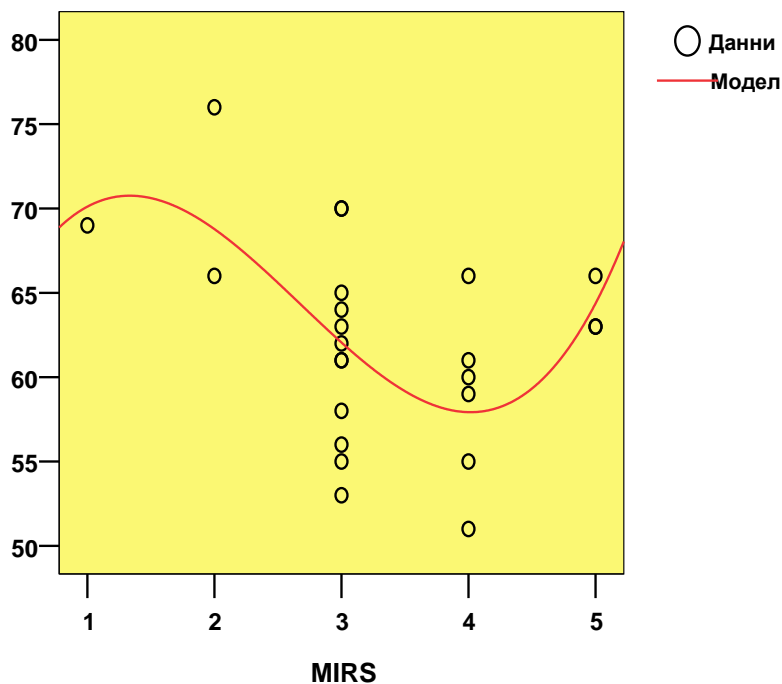
**Фигура 25.** Квадратичен регресионен модел на зависимостта между FI Sim и давността.

Проведеният регресионен анализ установи наличие на кубична зависимост ( $p=0,037$ ,  $R^2=0,340$ ) между FI Sim и MIRS описвана чрез следното уравнение:

$$\text{FI Sim} = 58,074 + 21,383\text{MIRS} - 10,676\text{MIRS}^2 + 1,330\text{MIRS}^3$$

от уравнението и фиг. 26 се вижда, че увеличението на MIRS до около 4 води до намаление на FI Sim, след което следва увеличение.

FI Sim



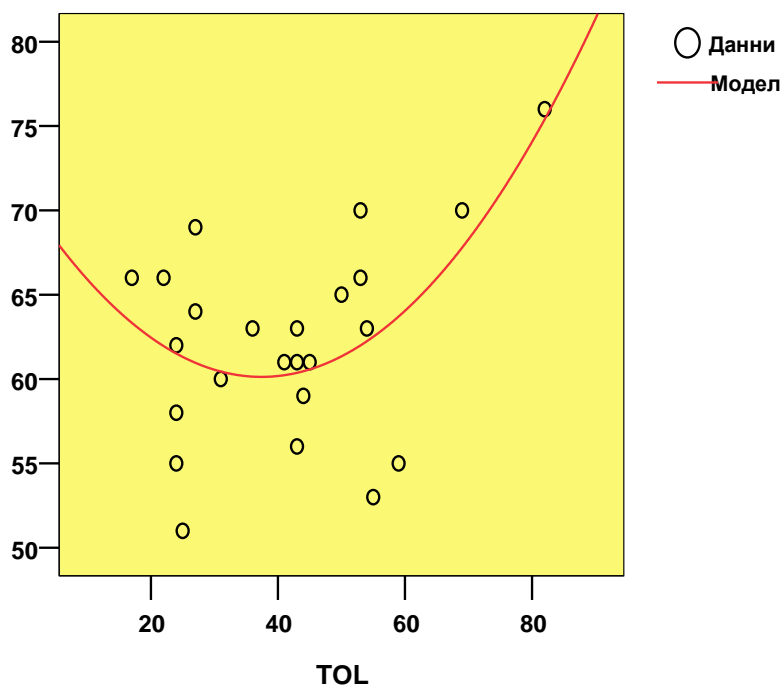
**Фигура 26.** Кубичен регресионен модел на зависимостта между FI Sim и MIRS.

Проведеният регресионен анализ установи наличие на квадратична зависимост ( $p=0,023$ ,  $R^2=0,301$ ) между FI Sim и TOL описвана чрез следното уравнение:

$$\text{FI Sim} = 70,883 - 0,575\text{TOL} + 0,008\text{TOL}^2$$

от уравнението и фиг. 27 се вижда, че увеличението на TOL до около 35 води до намаление на FI Sim, след което следва увеличение.

FI Sim



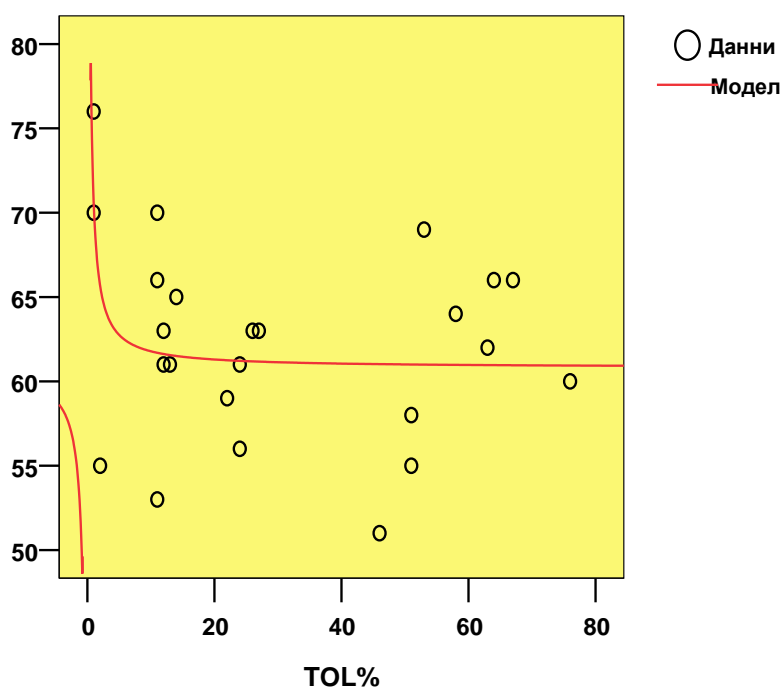
**Фигура 27.** Квадратичен регресионен модел на зависимостта между FI Sim и TOL.

Проведеният регресионен анализ установи наличие на реципрочна зависимост ( $p=0,023$ ,  $R^2=0,213$ ) между FI Sim и TOL%, описвана чрез следното уравнение:

$$\text{FI Sim} = 60,811 + 9,721/\text{TOL}\%$$

от уравнението и фиг. 28 се вижда, че с намаляването на TOL% до към 5 FI Sim спада рязко, след което спадът продължава, но значително по-бавно.

## FI Sim



**Фигура 28.** Реципрочен регресионен модел на зависимостта между FI Sim и TOL%.

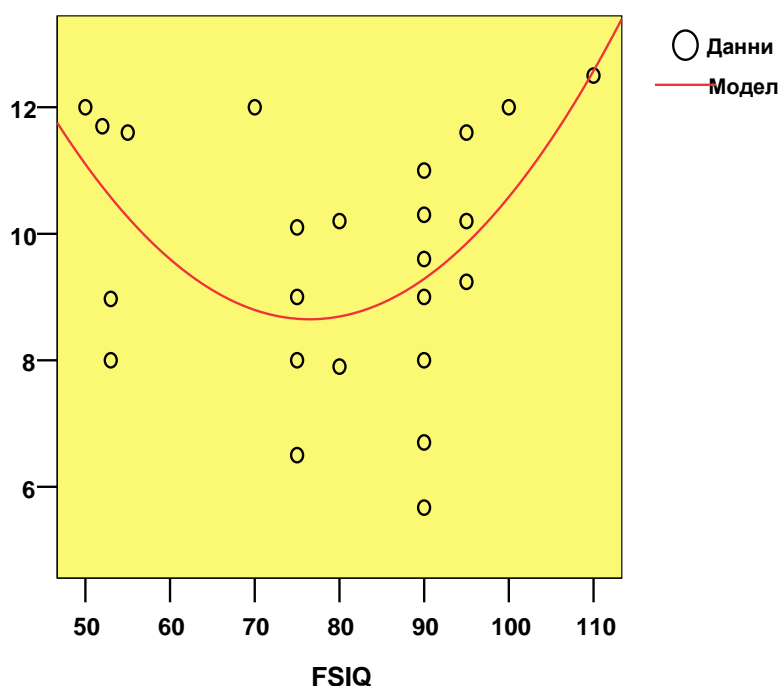
### 4.2.4.12. Анализ на зависимостта между s septum и изследваните количествени показатели

Проведеният регресионен анализ установи наличие на квадратична зависимост ( $p=0,044$ ,  $R^2=0,258$ ) между s septum и FSIQ описвана чрез следното уравнение:

$$s \text{ septum} = 29.102 - 0,535FSIQ + 0,003FSIQ^2$$

От фиг. 29 се вижда, че с увеличението на FSIQ до към 75 се наблюдава спад в стойностите на s septum, а след това увеличение.

s septum



**Фигура 29.** Квадратичен регресионен модел на зависимостта между s septum и FSIQ.

#### 4.2.4.13. Анализ на зависимостта между s lat. и изследваните количествени показатели

Проведеният линеен и нелинеен регресионен анализ не установи наличие на зависимост между s lat. и разглежданите количествени показатели, възраст, давност, MIRS, TOL, TOL% и FSIQ.

#### 4.2.3.14. Анализ на зависимостта между Е/А и изследваните количествени показатели

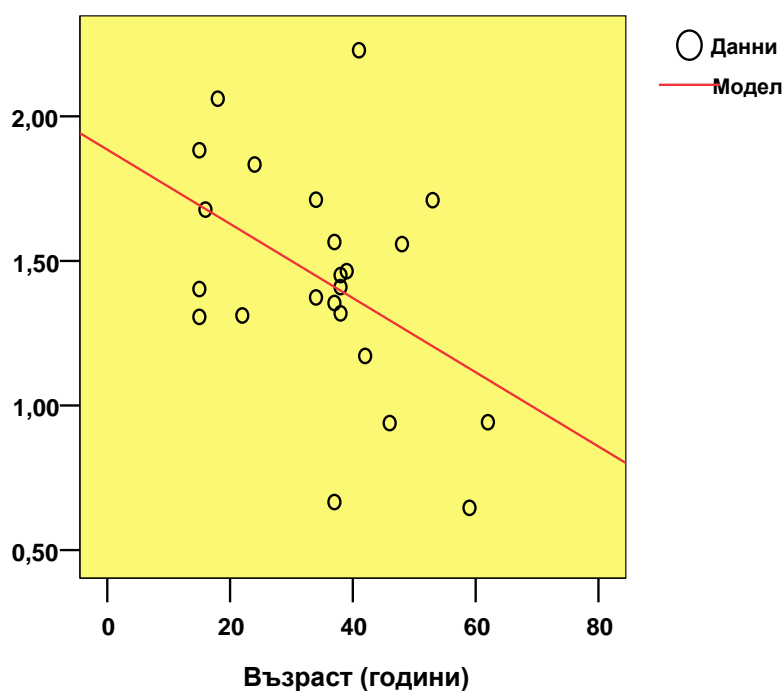
Проведеният статистически анализ установи наличие на зависимост между Е/А и показателите: възраст, давност на заболяването и FSIQ.

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

$$E/A = 1,885 - 0,013Age$$

от уравнението и фиг. 30 се вижда, че увеличението на възрастта с една година води до среднестатистическо намаление на Е/А с 0,013 единици.

**E/A**



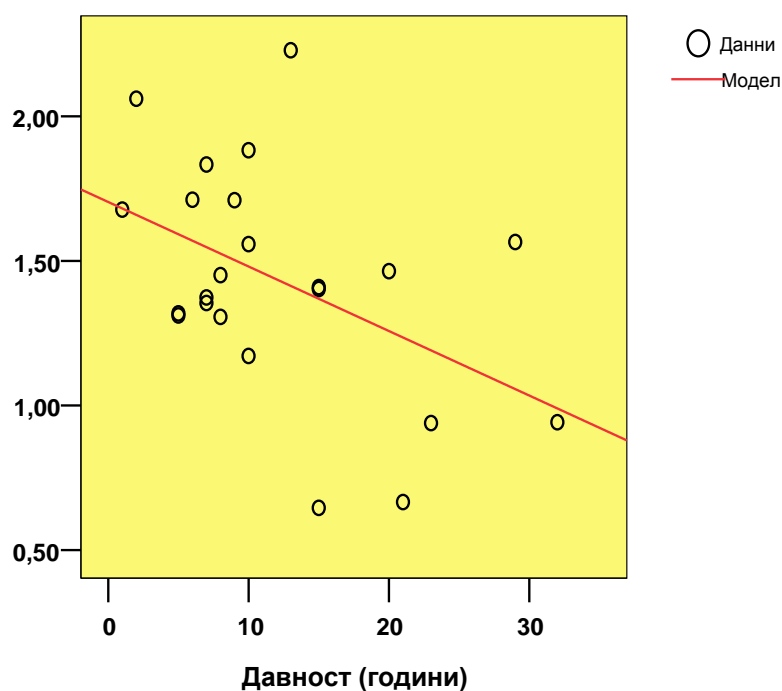
**Фигура 30.** Линеен регресионен модел на зависимостта между E/A и възрастта.

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. 31 се вижда, че увеличението на давността на заболяването с една година води до средностатистическо намаление на E/A с 0,022 единици.

**E/A**



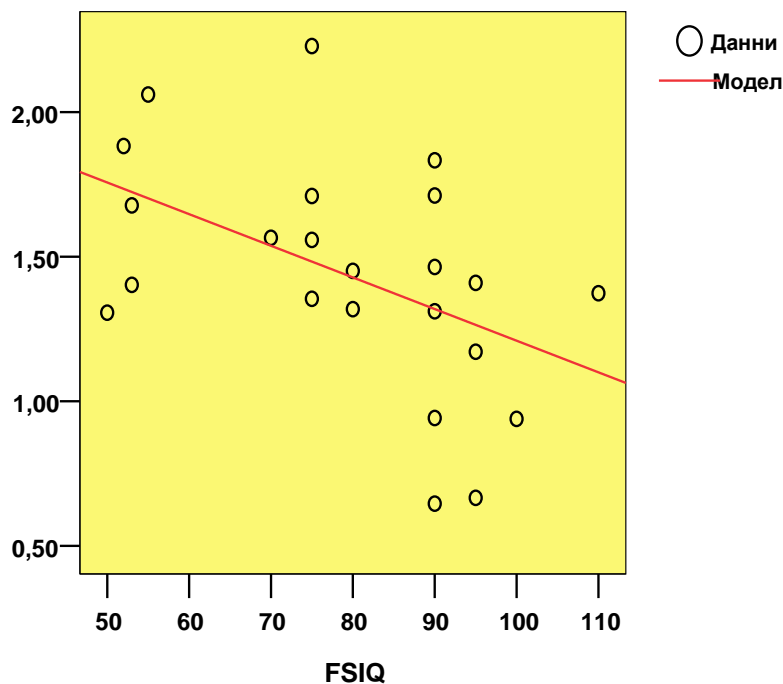
**Фигура 31.** Линеен регресионен модел на зависимостта между E/A и давността на заболяването.

Проведеният регресионен анализ установи наличие на линейна зависимост ( $p=0,022$ ,  $R^2=0,227$ ) между E/A и FSIQ, описвана чрез следното уравнение:

$$E/A = 2,304 - 0,011FSIQ$$

от уравнението и фиг. 32 се вижда, че увеличението на FSIQ с една единица води до среднестатистическо намаление на E/A с 0,011 единици.

Е/А



Фигура 32. Линеен регресионен модел на зависимостта между Е/А и FSIQ.

### Заклучение

1. Установена е висока честота на ритъмно-проводни нарушения – при 60% от изследваните пациенти (данни от Холтер ЕКГ).
2. Лекостепенна ЛК систолна дисфункция е установена при 5% от пациентите.
3. Субклинична ЛК систолна дисфункция (намалена систолна миокардна скорост-s) е установена при 28,6% от пациентите.
4. ЛК диастолна дисфункция е установена при 26,2% от пациентите.
5. Не е установено ангажиране на ДК.
6. При двама пациенти има данни за пролапс на митралната клапа с минимална инсуфициенция.
7. Не е установена зависимост между тежестта на увреждането на сърцето и тежестта на мускулно увреждане, броя на СТГ повтори, белодробната функция и когнитивните възможности.
8. Установена е линеен зависимост между Е/А и  $e^{\epsilon}$  септум и възрастта, и давността на заболяването.

## Обсъждане

Пациентите включени в нашето изследване са разнообразни по пол, възраст, начало на заболяването, продължителност на заболяването и генетични промени. Преобладаващият контингент болни са във възрастта между 30 и 40 години и по-голям е броят на жените. Срещат се придружаващи заболявания като катаракта, струма, хипогонадизъм, лека умствена изостаналост, депресивен синдром.

Подобно на данните в литературата, данните от нашето проучване показват висока честота на ЕКГ промени и ритъмно-проводни нарушения [15, 50, 80, 81, 93, 176, 189]. Безсимптомни ЕКГ промени са установени при 55% от пациентите. Ритъмно-проводни нарушения, регистрирани на Холтер ЕКГ се срещат в 60% от изследваните пациенти, но без изявена клинична симптоматика. От проводните нарушения преобладават удължен PR интервал в 16,7% от пациентите и разширен QRS комплекс при 45,2% от пациентите, общо при 61,9% от пациентите. По отношение на разширения QRS комплекс, по равен дял заемат неспецифичното удължаване на вътрекамерната 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% [179]. При изследваните от нас пациенти е установена по-висока честота на удължено вътрекамерно проводно време в сравнение с резултати от други проучвания. Установено е и засягане на синусовия възел. При 19% от пациентите е 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% [81, 168, 183]. При една пациентка, при която бяха установени сигнификантни паузи от 4,5 сек на Холтер ЕКГ беше имплантиран постоянен електрокардиостимулатор. Наблюдавана е висока честота на камерни и надкамерни екстрасистоли – при 58,33% от изследваните с Холтер ЕКГ пациенти, но надкамерните екстрасистолите са редки и камерните екстрасистоли са нисък клас по класификацията на Lown. 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 са регистрирани камерни тахикардии. 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 [150] Merino JL и сътр. установяват риентри тахикардия във връзка с бедерен блок, при която е възможен успешна аблация [133, 150]. Други възможни механизми за

възникване на камерни тахикардии са ригидни механизъм около фиброзни участъци в миокарда и тригерирана активност. 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%) [179]. 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 [179]. Проявите на сърдечна неостатъчност също не са често явление, като това в известна степен може да се дължи на ограничената физическа активност, а също така при някои от тези пациенти е налице различна по степен умствена изостаналост и те имат затруднения в интерпретацията и съобщаването на симптомите [179]. При изследваните от нас пациенти също не е установено клинично значимо засягане на миокардната функция. Двама от пациентите са с леко понижена ФИ, но трябва да се има предвид асинхронното съкращение на ЛК в резултат на наличния при тези пациенти ЛББ. Установена е понижена систолна миокардна скорост на пръстена на митралната клапа (s) при 29% от пациентите, което е показател за субклинична ЛК систолна дисфункция, вероятно във връзка с фиброза на миокарда. Изследване с МРТ може да даде допълнителна информация по отношение наличието на миокардна фиброза и мастна дегенерация. Speckle tracking EchoКГ би имала по-големи възможности за установяване на субклинична ЛК систолна дисфункция. При 26% от пациентите е установена ЛК диастолна дисфункция, което може да се дължи също на развитие на фиброза в миокарда, но при това заболяване е възможно да е налице нарушена миокардна релаксация в резултат на миотония [82]. Има описани случаи на пациенти с МД1 с ИБС, дори миокарден инфаркт, но по-често се установява малкосъдова дисфункция [101]. 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. В едно проучване при 32 пациенти с МД1, при които е проведен МРТ и ЕФИ са установени промени в ДК при пациентите, при които е индуцирана камерна тахикардия. Наблюдаваните промени са мастна дегенерация и изтъняване на свободната стена на ДК, нарушения в кинетиката, намалена ФИ на ДК и увеличен размер на изходния тракт на ДК [231]. Честотата на митрален клапен пролапс при изследваните от нас пациенти е по-ниска от описаната в литературата [183, 214].

При 24 пациенти, при които разполагаме с резултати от изследвания на вентилаторната, двигателната и когнитивната функция, както и на броя на CTG повторите от 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 CTG повтори. Установено е, че колкото по-голям е този брой, толкова по-рано започва и по-тежко протича заболяването. Тъй като тринуклеотидните CTG повтори в DMPK гена са нестабилни по време на митозата и се увеличават в следващите поколения, много типично явление е антиципацията - по-ранно начало и по-тежка клинична изява във всяко следващо поколение [98, 155]. Съществуват данни, че има зависимост между броя на CTG повторите и тежестта на сърдечно засягане и по-специални с честотата на ЕКГ промените [47]. От проведените анализ при изследваните от нас пациенти не беше установена сигнификантна връзка между промените в ЕКГ, като един от показателите за сърдечно увреждане и броя на CTG повторите. Също така не беше установена статистически значима връзка между ЕКГ промените и показателите възраст, давност на заболяването, двигателни функции (MIRS), TOL - Total move score, TOL - Total move score- percentile, FSIQ и вентилаторната функция.

При изследване на връзката между отделни показатели за диастолната функция на ЛК, като DT, e' septum, e' lat, както и диастолната функция като цяло не беше установена зависимост на тези показатели от броя на CTG повторите.

От табл. 3 става ясно, че не съществува сигнификантна връзка между диастолната дисфункция и показателите: CTG/CCTG повтори и вентилаторна функция.

От литературните данни и от резултатите от нашето проучване става ясно, че водещото сърдечно засягане при МД1 са ритъмно-проводните нарушения. При много от пациентите проводните нарушения прогресират с времето. Проведени електрофизиологични изследвания (ЕФИ) показват значително по-разпространени проводни нарушения от регистрираните на ЕКГ и с ЕФИ могат да се установят пациенти с повишен риск от тежка аритмия. При пациентите с МД 1 може би е оправдано по-ранното имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор преди появата на симптоми. Въпреки че са описани малигнени тахиаритмии при тези пациенти, не е прието едновременно поставяне на ICD. При установяване на

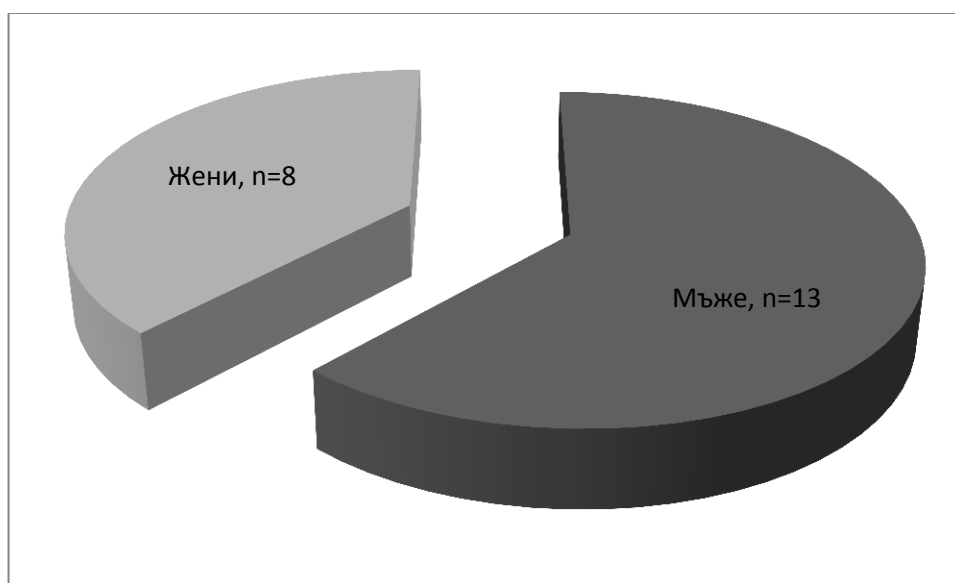
тахикардии, лечението с антиаритмични медикаменти трябва да се провежда внимателно поради повишен риск от проводни нарушения.

При поставяне на диагноза МД 1 е необходимо да се направи внимателна оценка на сърдечния статус, което включва рутинно провеждане на ЕКГ, 24-часов Холтер ЕКГ и ехокардиография. Необходима е насочена анамнеза за синкопи, палпитации и недостиг на въздух, както от пациентите, така и от техните близки.

#### **4.3. СЪРДЕЧНО УВРЕЖДАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИСТАЛНИ МИОПАТИИ**

Изследвани са 21 пациенти с дистални миопатии – 12 с GNE миопатия (Хередитарна миопатия с телца на включвания, дистална миопатия тип Нонака), 6 пациенти с дистална миопатия с дефицит на филамин С, двама с дистална миопатия с гласова и фарингеална слабост с дефицит на матрикс 3, един с дезминопатия. Средната възраст на групата пациенти с дистални миопатии е  $47,2 \pm 15,5$  год. от 24 до 63 год., от тях – 13 мъже и 8 жени (фигура 33). Средната възраст на пациентите с Филамин С дистална миопатия е  $57,8 \pm 15,2$  г, а на пациентите с тип Нонака е  $35,8 \pm 8,9$  год. Установената средна СЧ е  $77,1 \pm 16,2$  уд/мин. Средното систолно АН е  $128,3 \pm 16,0$  mmHg, средното диастолно АН е  $82,5 \pm 11,7$  mmHg. Девет от пациентите имат анамнестични данни за АХ и един за ЗД тип 2 (табл. 42). Пациентите с АХ са по-възрастни, 4 от групата пациенти с Филамин С, 2 с миопатия с дефицит на Матрикс 3 и двама с дистална миопатия тип Нонака – средна възраст –  $59 \pm 11,1$  год.

**Фигура 33.** Разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност.



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

**Таблица 42.** Демографски и клинични данни при пациенти с Дистални миопатии.

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

Резултатите от проведената ЕхоКГ показват нормални размери, обеми, ФС и ФИ на ЛК, т.е запазена ЛК систолна функция (табл. 43) при групата пациенти като цяло. Разглеждайки резултатите при отделните пациенти е установена лекостепенна ЛК систолна дисфункция с понижена ФИ<55% - средно- 50,5±1,29% при трима (14,3%) пациенти. При 5 пациенти (23,81%) е установена понижена систолна септална миокардна скорост и при осем (38,10%) - понижена систолна скорост на латералната страна на митралния клапен пръстен, измерени с TDI.

**Таблица 43.** Ехокардиографски резултати от оценката на ЛК систолна функция при пациенти с Дистални миопатии.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>ЛКДР, мм</b>	48,00±5,00	30-55
<b>ЛКСР, мм</b>	32,08±5,66	22-42
<b>ТДО Sim, мл</b>	96,21±23,37	60-135
<b>ТСО Sim, мл</b>	38,22±15,32	19,9-69
<b>ФИ Sim, %</b>	61,54±8,17	51-72
<b>ФС Teih, %</b>	33,85±6,32	35-45
<b>s вълна септ. пръстен</b>	9,50±2,86	7-18,8
<b>s вълна лат. пръстен</b>	10,34±4,18	6-21,4

При анализ на показателите за диастолна функция е установена увеличена максималната скорост на пълнене в теледиастола (А вълна), намалено отношение на Е/А, удължено време на децелерация (DT) и време на изоволуметрична релаксация (IVRT), намалена ранна миокардна диастолна скорост (e') (табл. 44). При трима пациенти с придружаваща АХ е установена симетрична ЛК хипертрофия. При четирима пациенти е налице намалена диастолна септална миокардна скорост e' и при шест пациенти – намалена диастолна миокардна скорост e' на латералната част на митралния клапен пръстен. Не е установено повишено налягане на ЛК пълнене. При единнадесет пациенти (52,38%) е установена лекостепенна ЛК диастолна дисфункция по типа на нарушена релаксация. Размерите на ЛП са в референтни граници. 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, което може да има отражение върху ЛК релаксация и комплајнс.

**Таблица 44.** Показатели за оценка на ЛК диастолна функция при пациенти с Дистални миопатии.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>Септум-диаст дебелина, мм</b>	10,69±2,10	7-15
<b>ЗСЛК- диаст дебелина, мм</b>	10,15±1,63	8-12
<b>ЛК маса, гр/м<sup>2</sup></b>	102,89±31,39	69-162
<b>ЛП – диаметър, мм</b>	32,86±3,53	28-39
<b>ЛП – площ, мм<sup>2</sup></b>	15,54±3,90	11-23,69
<b>Е, см/сек</b>	68,02±10,73	47,00-85,00
<b>А, см/сек</b>	67,40±15,92	35-89,10
<b>Е/А</b>	1,07± 0,33	0,57-1,73
<b>DT, msec</b>	220,54± 40,16	160-329
<b>IVRT, msec</b>	82, 23±12,5	68-95
<b>e' септум(cm/s)</b>	11,03±2,48	7-14
<b>e' лат. (cm/s)</b>	13,11±4,19	8,41-22,2
<b>Е/e'</b>	5,79±1,06	4,75-7,65

Не са установени отклонения в показателите за ДК функция (табл. 45).

**Таблица 45.** Ехокардиографски данни за ДК функция при пациенти с Дистални миопатии.

Показатели	Резултати	min/max
ДК, мм	23,45± 5,05	17-31
Своб. стена на ДК, мм	4,89± 0,66	4-5
ДП- размер, мм	35,17± 4,36	30-41
TAPSE мм	21,09±2,95	18-25
s cm/сек (ДК)	13,00±1,07	12-15

#### **Заклучение**

1. ЕКГ промени са установени при 23,80% от пациентите
2. Лекостепенна ЛК систолна дисфункция е установена при 3 (14,29%) от изследваните пациенти.
3. Белези за намалена лонгитудинална ЛК систолна функция са установени при осем (38,10%) от изследваните пациенти.
4. Лекостепенна ЛК диастолна дисфункция е установена при 11 (52,38%) от пациентите – шест от тях с АХ, като един от тях е и със Захарен диабет тип 2 .
5. Не е установено ДК засягане.

Разполагаме с амбулаторно проведени клинични и ехокардиографски изследвания при 33 пациенти с дистална миопатия тип Нонака. При 12 от пациентите разполагаме с ЕКГ. Средната възраст на изследваната група е 32,06±8,52 год. Петима пациенти са с придружаваща артериална хипертония и един със захарен диабет 2 тип. При 16 от пациентите са налице патологични ЕКГ и/или ЕхоКГ промени. При 3-ма пациенти е установена лекостепенна ЛК систолна дисфункция (ФИ<55%), при 6 – ма пациенти е установена ЛК хипертрофия (5-ма от тях са с АХ, която може да бъде причина за ЛК хипертрофия), 8 - с данни за диастолна дисфункция по типа на нарушена релаксация (5 с АХ, 1 със ЗД). При петима пациенти е установен пролапс на митралната клапа, а при

2-ма от пациентите е описана лека фиброза на митрална клапа, При някои пациенти има повече от едно нарушение. При 7 пациенти има патологични ЕКГ промени - трима с реполаризационни промени в долно-латералните отвеждания, един с камерна екстрасистолна аритмия и 3-ма с неспецифични нарушения във вътрекамерната проводимост. При 5 от пациентите без придружаващи заболявания, са установени нарушения в ЛК функция – при двама лекостепенна диастолна дисфункция по типа на нарушена ЛК релаксация и при трима лекостепенни систолна и диастолна дисфункция с ФИ около 50% и септална хипокинезия.

### **Обсъждане**

Дисталните миопатии са хетерогенна група заболявания, както по отношение на типа унаследяване – автозомно-доминантно или автозомно-рецесивно, така и по отношение на възрастта на поява на първите симптоми и началното засягане на дисталните мускули на долните или горните крайници. 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.

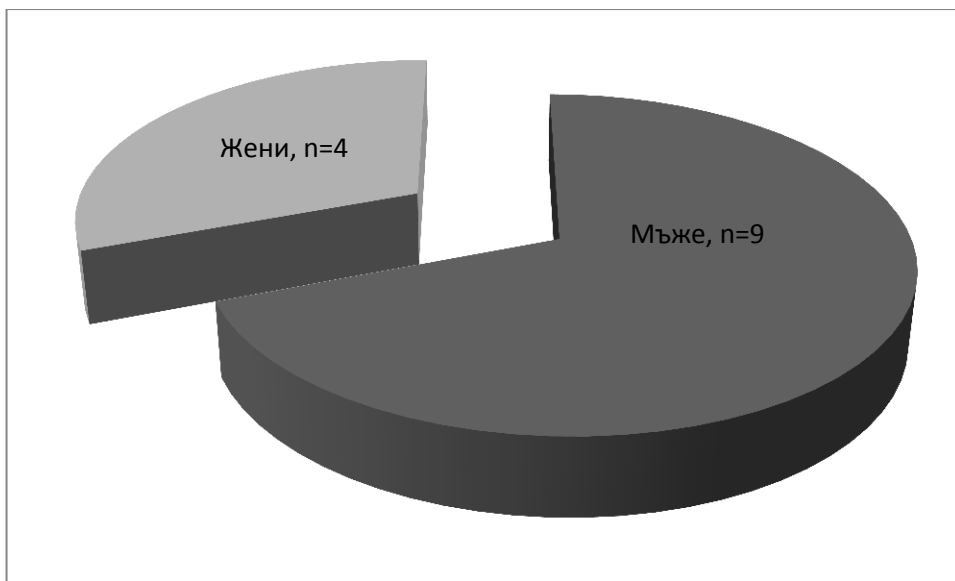
При групата изследвани пациенти с дистални миопатии, особено групата с дефицит на филамин С, която включва по-възрастни пациенти с придружаваща артериална хипертония е трудно да се разграничи доколко установените нарушения се дължат единствено на мускулното заболяване. При 4 пациенти е установена нарушена ЛК релаксация, но всичките имат придружаваща АХ и ЛК хипертрофия. При един пациент има данни за понижена ФИ, без придружаващи заболявания. Другата по-голяма група е тази с дистална миопатия тип Нонака. Преглеждайки литературата не откриваме 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 вътрекамерната проводимост, ЛПХБ и А-V блок I ст. ЕхоКГ изследване показва нарушения в систолната и диастолната ЛК функция. Общо при петима от изследваните болни с миопатия тип Нонака е налице 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 е 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 [45,87,152]. Тези резултати показват потенциалната полза от изследване на ЛК функция със speckle tracking ехокардиография с цел установяване на субклинични промени, както в глобалната, така и в регионалната ЛК функция. Наличието на малък брой пациенти в групите с различни мутации не позволява да се правят обобщаващи изводи за сърдечната патология при тези пациенти.

#### **4.4. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПОЯС-КРАЙНИК МУСКУЛНИ ДИСТРОФИИ**

Изследвани са 13 пациенти с пояс-крайник мускулни дистрофии 9 мъже и 4 жени на средна възраст  $28,31 \pm 8,91$  години (табл. 46), (фигура 34). Седем пациенти са с телетонинопатия (ПКМД 2G) и шест с гамасаркогликанопатия (ПКМД 2C). Няма анамнестични данни за придружавщи заболявания и рискови фактори за ССЗ.

**Фигура 34.** Разпределение на изследвания контингент с ПКМД по полова принадлежност.



**Таблица 46.** Демографски и клинични данни при пациенти с ПКМД.

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

Средната измерена СЧ е 83,4±15,3 уд/мин, средното систолно АН е 118,0±8,4 mmHg, средното диастолно АН е 76,0±5,5 mmHg. При трима от пациентите (23,1%) се установяват 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. 47). При един пациент е установена понижена ЛК систолна миокардна скорост на септалната част на митралния клапен пръстен и при трима на латералната част.

**Таблица 47.** Ехокардиографски данни за оценка на ЛК систолна функция при пациенти с ПКМД.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>ТДРЛК, мм</b>	44,15±4,02	38-53
<b>ТСРЛК, мм</b>	27,54±3,02	24-33
<b>ФС %</b>	37,49±5,02	26-43
<b>ТДО, мл</b>	87,31±17,96	58-122
<b>ТСО, мл</b>	29,54±8,36	17-48
<b>ФИ %</b>	66,69±3,33	61-71
<b>s вълна септ., см/сек</b>	9,92±1,56	9-12
<b>s вълна лат., см/сек</b>	11,52±2,40	7-15

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 миталния пръстен и при трима на латералната страна (табл. 48).

Таблица 48. Показатели за оценка на ЛК диастолна функция при пациенти с ПКМД.

Показатели	Резултати	min/max
Септум-диаст дебелина, мм	9,31±1,18	7-11
ЗСЛК-диаст дебелина, мм	9,38±1,19	7-11
ЛК маса, гр/м <sup>2</sup>	83,14±16,08	56-108
ЛП – диаметър, мм	28,08±5,16	20-38
ЛП – площ, мм <sup>2</sup>	13,07±2,94	9,15-16,69
Е, см/сек	78,34±16,12	61-99
А, см/сек	51,25±11,84	33-62
Е/А	1,61±0,47	1,07-2,12
DT, msec	186,15±24,64	156-309
IVRT, msec	72,23±10,31	61-84
Septal e' (cm/s)	13,47±2,26	12-17
Lat e' (cm/s)	15,14±3,01	13-20
Е/е'	5,53±1,00	3,83-7,04

Не са установени отклонения в ДК показатели (табл. 49).

**Таблица 49.** Ехокардиографски данни за ДК функция при пациенти с ПКМД.

Показатели	Резултати	min/max
ДК, мм	23,17±3,71	18-32
Своб. стена на ДК, мм	4,50± 0,71	3-5
ДП- размер, мм	32,80±3,19	27-39
TAPSE мм	23,09±3,95	18-27
s см/сек (ДК)	12,21±2,34	10-16

#### **Заклучение**

1. Патологични ЕКГ промени са установени при 23,1% от пациентите.
2. Не е установена понижена ФИ.
3. При трима пациенти са установени нарушения в ЛК лонгитудинална систолна функция.
4. При един пациент е установена лекостепенна ЛК диастолна дисфункция.
5. 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 [196]. При 5 от пациентите с установена миокардна фиброза е налице диастолна дисфункция [159]. 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 предхождащо проучване с МРТ при 9 пациенти с ПКМД 2I е установена понижена ФИ при 6 от тях, увеличена мускулна маса при един и увеличен теледиастолен обем при двама. С ЕхоКГ патологични промени са установени при 4 от пациентите, като при двама има

отклонения в диастолната функция [85]. 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 [234].

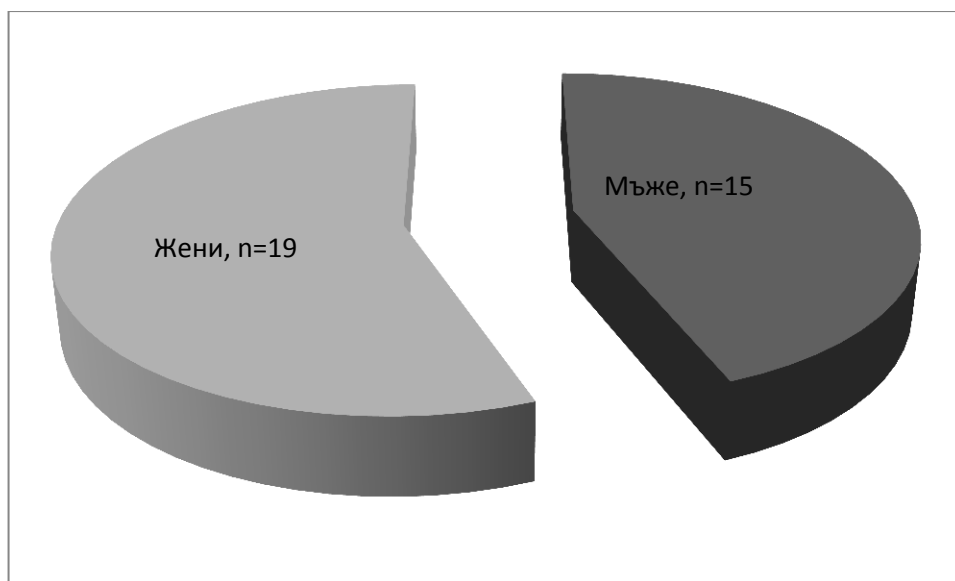
В проучване от 1998 г при 97 пациенти с ПКМД са установени патологични ЕКГ и ЕхоКГ промени при 10% от пациентите. ДКМП е установена при 4 пациенти, при трима има данни за ЛК хипертрофия и при 4 – парадоксално движение на септума. Не са наблюдавани симптоми на сърдечна недостатъчност.

Всички изследвани от нас пациенти с ПКМД имат нормални размери, обеми и глобална систолна функция на ЛК. Не са 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 пациентите, което не позволява да се правят категорични изводи. 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 прогресия 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 [23,33,115,125, 237].

#### **4.5. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ФАЦИОСКАПУЛОХУМЕРАЛНА МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ**

Изследваният клиничен контингент включва 34 пациенти с фацио-скапуло-хумерална мускулна дистрофия (15 мъже) на средна възраст  $37,1 \pm 14,8$  години, от 10 до 67 (табл. 50), (фигура 35). Четирима пациенти имат анамнестични данни за артериална хипертония. Няма данни за други сърдечно-съдови заболявания.

**Фигура 35.** Разпределение на изследвания контингент с ФСХМД по полова принадлежност.



**Таблица 50.** 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 <sup>2</sup>	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

Средната измерена СЧ е 75,8±11,8 уд/мин, средното систолно АН е 116±8,9 mmHg, средното диастолно АН е 74±8,9 mmHg. При десет от пациентите (29,4%) са установени ЕКГ промени. При 7 пациенти има данни за нарушена вътркамерна проводимост QRS - 100 – 120 msec, при един пациент - отрицателни Т вълни във V1-V3, при двама – надкамерни екстрасистоли и при един камерни Ех (табл. 54).

При ехокардиографското изследване не са установени отклонения в показателите за глобалната ЛК систолна функция при групата пациенти с ФСХ мускулна дистрофия (табл. 51). Само при един пациент е установена понижена ФИ – 40%, без сегментни нарушения в кинетиката, с дифузна хипокинезия. При осем пациенти е установена понижена ЛК систолна миокардна скорост на септалния митрален клапен пръстен и при десет на латералния. Тези данни са белег за субклинично нарушение на ЛК систолна функция. Симетрична ЛК хипертрофия е установена при 6 от пациентите, трима от тях с известна АХ. Установена е лекостепенна ЛК диастолна дисфункция при девет от пациентите (26,47%), трима с АХ. При седем от пациентите са установени понижени диастолни миокардни скорости на септалната страна на миталния пръстен и при петнадесет на латералната страна (табл.

52). При един пациент е установен пролапс на митрална клапа без значима регургитация. Не са установени отклонения в размерите и функцията на ДК (табл. 53).

**Таблица 51.** Ехокардиографски данни за оценка на ЛК систолна функция при пациенти с Фациоскапулохумерална МД.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>ТДРЛК, мм</b>	46,12±4,38	37-54
<b>ТСРЛК, мм</b>	29,21±4,13	26-39
<b>ФС %</b>	36,56±4,88	28-47
<b>ТДО, мл</b>	95,88±23,90	63-143
<b>ТСО, мл</b>	35,79±13,41	21-67
<b>ФИ %</b>	63,18±6,21	55-71
<b>s вълна септ., см/сек</b>	9,24±1,32	6-11,3
<b>s вълна лат., см/сек</b>	11,39±3,14	5-17

**Таблица 52.** Показатели за оценка на ЛК диастолна функция при пациенти с Фациоскапулохумерална МД.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>Септум-диаст дебелина, мм</b>	10,09±1,75	8-13
<b>ЗСЛК-диаст дебелина, мм</b>	9,74±1,60	8-13
<b>ЛК маса, гр/м<sup>2</sup></b>	98,82±27,59	60-176
<b>ЛП – диаметър, мм</b>	29,85±5,14	26-42
<b>ЛП – площ, мм<sup>2</sup></b>	15,28±2,97	11,74-22,00
<b>Е, см/сек</b>	71,36±14,38	55-98
<b>А, см/сек</b>	58,46±14,81	41-84
<b>Е/А</b>	1,30±0,43	0,65-2,16
<b>DT, msec</b>	201,21± 39,57	156-309
<b>IVRT, msec</b>	68,34± 5,91	63-72
<b>Septal e' (cm/s)</b>	12,39±3,11	7-18,6
<b>Lat e' (cm/s)</b>	15,14±4,53	8-25,3
<b>Е/e'</b>	5,32±0,98	4,2-8,27

**Таблица 53.** Ехокардиографски данни за ДК функция при пациенти с Фациоскапулохумерална МД.

Показатели	Резултати	min/max
ДК, мм	22,50 ± 3,19	18-28
Своб. стена на ДК, мм	4,17 ± 0,72	3-5
ДП- размер, мм	35,13 ± 5,12	29-45
TAPSE мм	21,25 ± 2,31	19-27
s см/сек (ДК)	13,16±1,70	10-17

**Таблица 54.** ЕКГ промени при пациенти с ФСХМД.

ЕКГ промени	Брой пациенти
Синусов ритъм	34
Надкамерни Ех	2
Камерни Ех	1
Нарушена вътркамерна проводимост	7
Реполаризационни промени	1
Нормална ЕКГ	27

#### **Заклучение**

1. Патологични ЕКГ промени са установени при 29,4% от пациентите.
2. Понижена ФИ е установена при един пациент.
3. При 29,4% от пациентите е установена намалена ЛК лонгитудинална систолна функция.
4. При 26,47% от пациентите е установена лекостепенна ЛК диастолна дисфункция.
5. 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 [213]. 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.

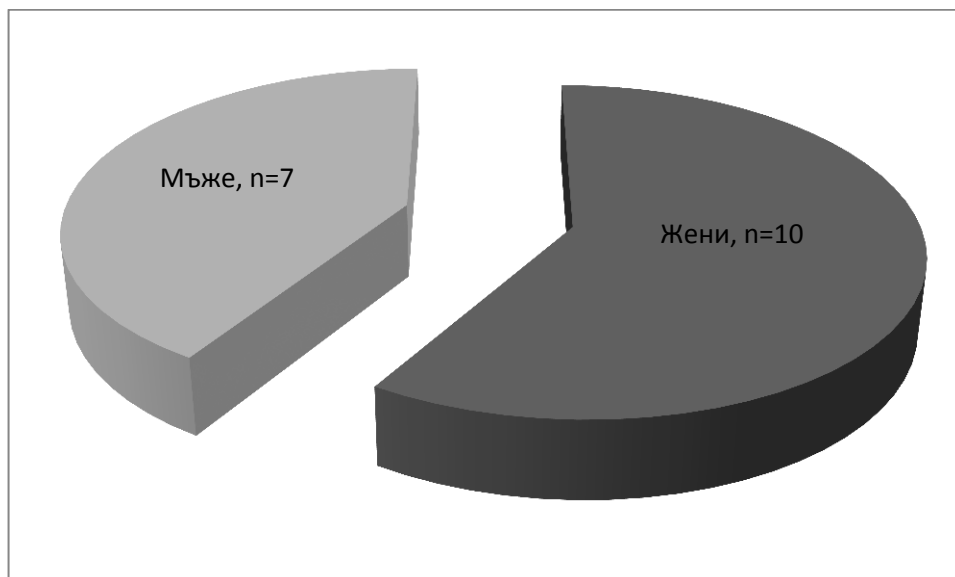
При изследваните от нас пациенти левокамерната систолна функция е запазена. Само при един пациент на 67 год. беше установена ЛК систолна дисфункция с ФИ 40% без прояви на сърдечна недостатъчност. При същия пациент на ЕКГ и Холтер ЕКГ бяха регистрирани политопни камерни екстрасистоли-IV клас по Lown. 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 е установена относително висока честота на субклинично сърдечно засягане. При около една четвърт от пациентите има данни, както за субклинична ЛК систолна функция, така и за нарушена ЛК релаксация. Тези промени вероятно се дължат на миокардна фиброза, в резултат на дегенерация на кардиомиоцитите. В литературата не срещнахме проучване при пациенти с ФСХМД, при което подробно да са изследвани тези показатели.

#### **4.6. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИТОХОНДРИАЛНИ МИОПАТИИ**

Изследвани са 17 пациенти с митохондриални миопатии на средна възраст  $41,7 \pm 16,3$  год. от 13 до 67 год., седем мъже и десет жени (табл. 55), (фигура 36). Двама от пациентите имат анамнестични данни за АХ. Останалите пациенти не съобщават за придружаващи заболявания или рискови фактори за ССЗ. Установена е средна СЧ от  $73,2 \pm 13$  уд/мин при изследваната група пациенти, средно систолно АН -  $120 \pm 12,3$  mmHg, средно диастолно АН -  $80 \pm 7,1$  mmHg.

**Фигура 36.** Разпределение на изследвания контингент с ММ по полова принадлежност.





**Таблица 56.** Ехокардиографски данни за оценка на ЛК систолна функция при пациенти с Митохондриални миопатии.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
<b>ЛКДР, мм</b>	46,00±4,57	38-54
<b>ЛКСР, мм</b>	28,94±4,85	21-35
<b>ТДО Sim, мл</b>	84,47±20,33	64-102
<b>ТСО Sim, мл</b>	28,47±9,98	15-41
<b>ФИ Sim, %</b>	66,76±5,74	58-77
<b>ФС Teih, %</b>	37,77±5,99	35-45
<b>s вълна септ. пръстен</b>	9,07±1,75	7-14
<b>s вълна лат. пръстен</b>	10,59±2,49	8-14

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') (табл. 57). Отклонения в показателите за диастолната функция са установени при девет (52,94%) от пациентите.

**Таблица 57.** Показатели за оценка на ЛК диастолна функция при пациенти с Митохондриални миопатии.

Показатели	Резултати	min/max
<b>E (cm/s)</b>	70,34±18,55	42,00-110,00
<b>A (cm/s)</b>	51,86±18,09	33,00 - 97,00
<b>E/A ratio</b>	1,55±0,80	0,76 - 2,50
<b>DT (ms)</b>	205,53±49,28	136,00 - 350,00
<b>Septal e' (cm/s)</b>	11,12±2,43	8,0 – 15,00
<b>Lat e' (cm/s)</b>	13,74±4,48	9,10 - 21,00
<b>E/e' av ratio</b>	5,87±1,56	4,67 - 9,14

Установени са нормални показатели за дясната камера (табл. 58).

**Таблица 58.** Ехокардиографски данни за ДК функция при пациенти с Митохондриална МД.

Показатели	Резултати	min/max
<b>ДК, мм</b>	24,18±2,64	19-29
<b>Своб. стена на ДК, мм</b>	4,28 ± 0,82	3-5
<b>ДП- размер, мм</b>	31,67±4,13	25-36
<b>TAPSE мм</b>	23,35 ± 3,21	19-26
<b>s cm/сек (ДК)</b>	12,73±3,07	9-18

### **Заклучение**

1. Патологични ЕКГ промени са установени при 23,5% от пациентите.
2. Не е установена понижена ФИ.
3. Субклинична ЛК систолна дисфункция е установена при 47,1% от пациентите.
4. Лекостепенна ЛК диастолна дисфункция е установена при 52,9% от пациентите.
5. 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 [167].

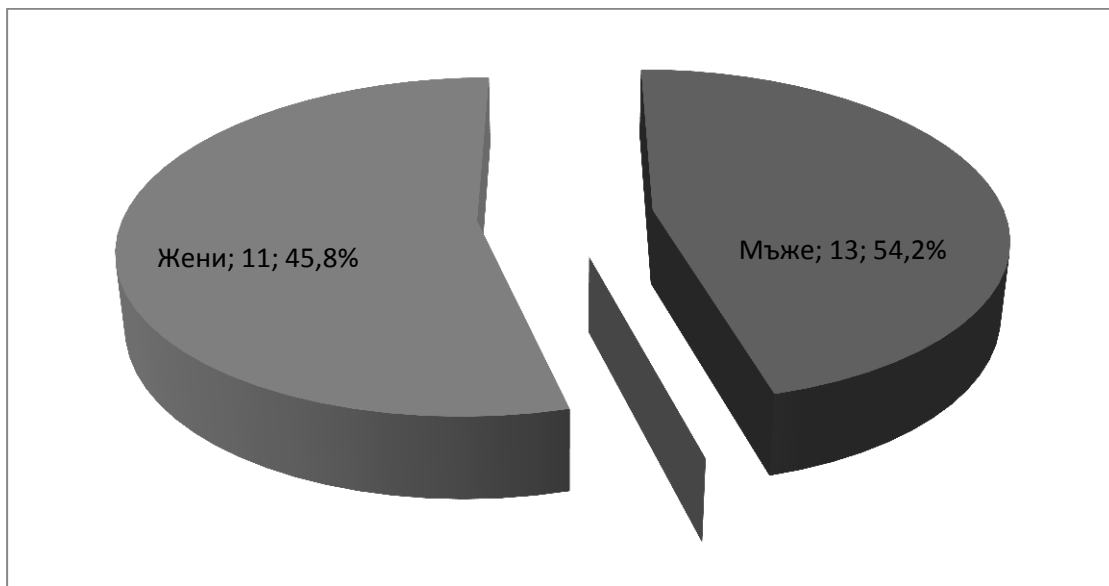
Данните в литературата показват разнообразно засягане на сърцето – ЛК хипертрофия, дилатация, хипокинезия, систолна и диастолна дисфункция, ритъмно-проводни нарушения. При изследваните от нас пациенти с Митохондриални миопатии не беше установено клинично значимо сърдечно засягане. Беше установено предимно 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 [134]. От регистрираните ЕКГ промени, най-честа находка е нарушена вътрекамерна проводимост, но без да има клинична значимост.

#### **4.7. СЪРДЕЧНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ТРАНСТИРЕТИНОВА ФАМИЛНА АМИЛОИДНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ**

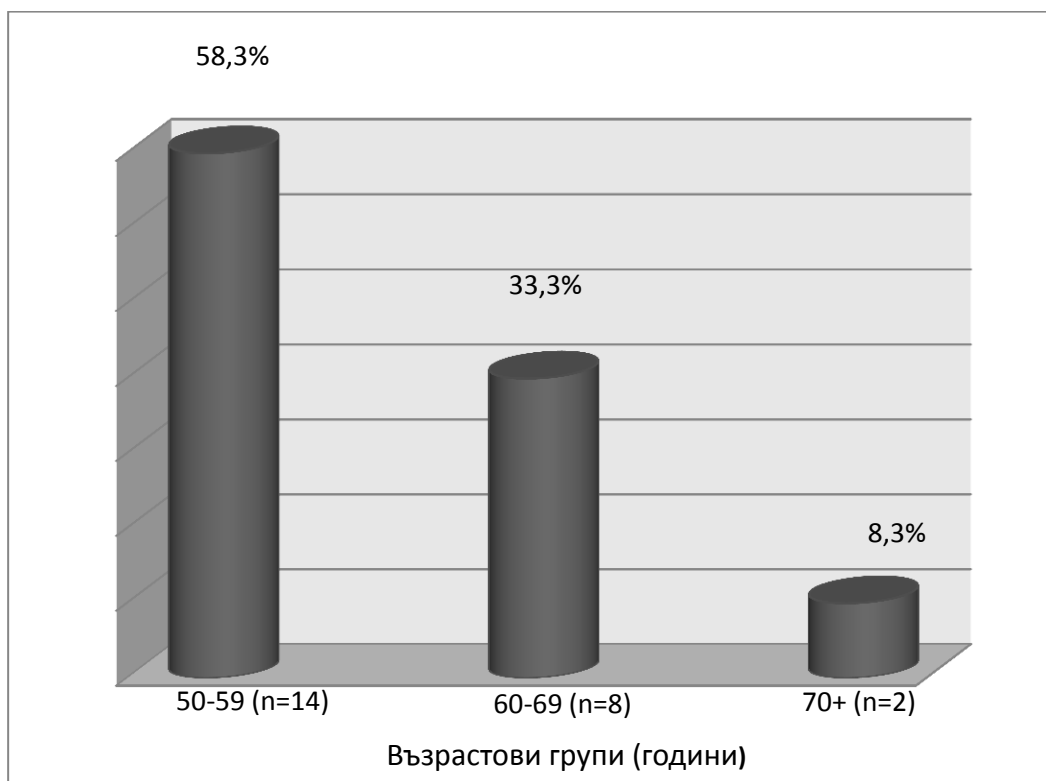
##### **КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ**

Изследваният клиничен контингент включва 24 пациенти, от които 13 (54,2%) мъже и 11 (45,8%) жени (фигура 37). Средната възраст на участниците в проучването е  $58,83 \pm 5,95$  години в диапазона от 50 до 72 години. С най-голям относителен дял са пациентите във възрастова група 50-59 години (58%), следвани от 60-69 години (33%), а с най-малък – 70+ години (8%) (фигура 38). Всички пациенти са генетично верифицирани. Седемнадесет от пациентите са с Glu89Gln мутация, трима с Val30Met, трима с Ser77Phe и един с Ser52Pro (фигура 39).

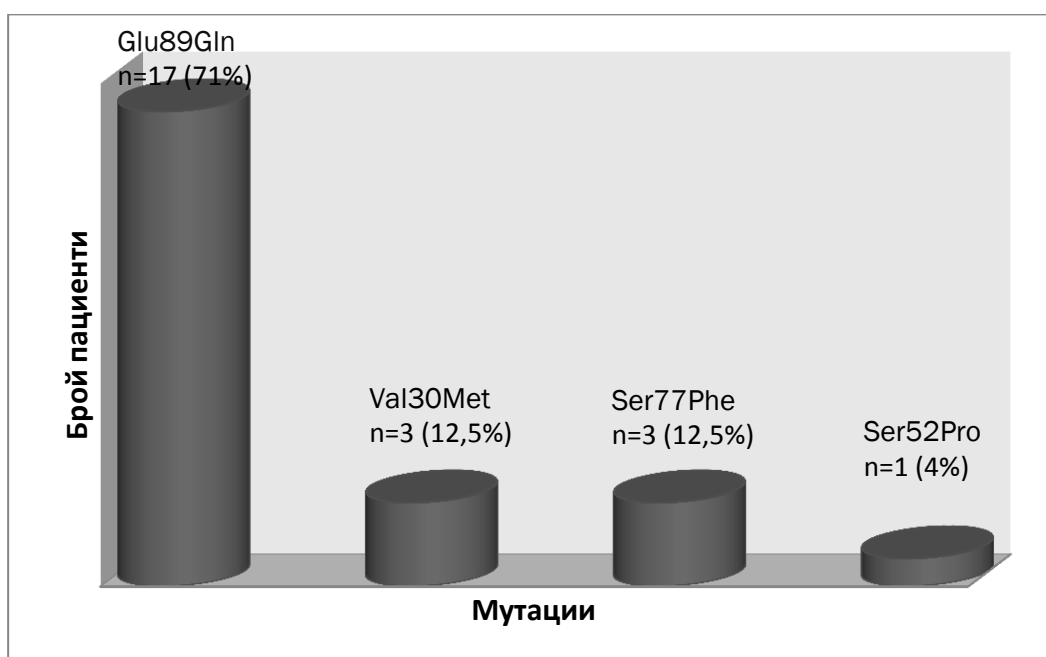
**Фигура 37.** Разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност.



**Фигура 38.** Разпределение на пациентите по възрастови групи.



**Фигура 39.** Разпределение на изследваните пациентите по вида мутация.



Средната възраст на поява на първите симптоми е  $53,5 \pm 7,0$  год. в диапазона 41-70 год. Средната продължителност на изява на заболяването е  $5 \pm 2,7$  год. от 1 до 11 год. При всички изследвани пациенти има клинични и инструментални данни за сензомоторна полиневропатия, както и за засягане на сърцето. При 21 (87,5%) от пациентите първите прояви са от страна на периферната нервна система, като при 8 (33,3%) са от карпал тунел синдром. При двама пациенти първите прояви са от страна на сърцето (ритъмно-проводни нарушения) и при един от гастро-интестиналния тракт (Фиг. 40). При осемнадесет пациенти (75%) е установена автономна полиневропатия, като при седемнадесет (70,8%) има прояви от гастро-интестиналния тракт (редуване на запек и диария), пет (20,8%) от пациентите имат микционни нарушения (Фиг. 41). При нито един от пациентите няма данни за бъбречно засягане. Седем (31,8%) от пациентите имат анамнестични данни за АХ и един за исхемична болест на сърцето (диагнозата е поставена със селективна коронарна ангиография и е проведена перкутанна интервенция). При девет (37,5%) от пациентите има данни за изявена сърдечна недостатъчност ФК III по NYHA. При дванадесет от пациентите (50%) има данни за артериална хипотония със  $САН \leq 90$  mmHg. Един от изследваните пациенти е починал. Един пациент беше с имплантиран постоянен електрокардиостимулатор и при един беше имплантиран такъв, в резултат на установен от нас пълен А-V блок. Демографските и клинични показатели са отразени в табл. 59.

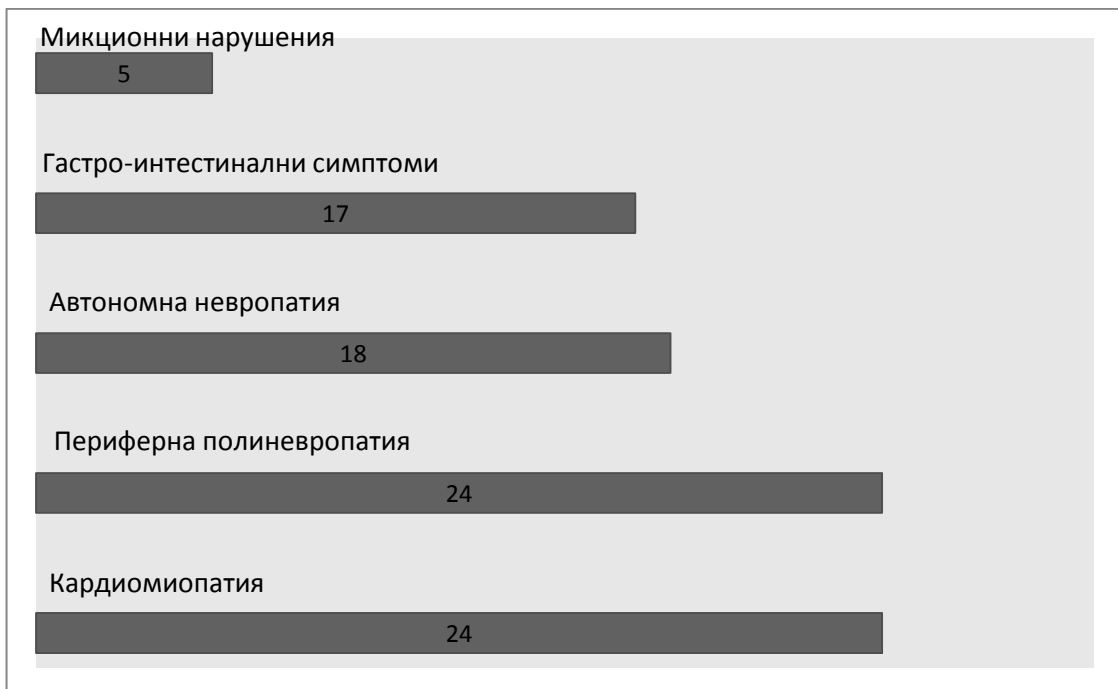
**Таблица 59.** Демографски и клинични данни при пациенти с ФАП.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
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 <sup>2</sup>	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 от първи симптоми г.	4,96±2,74	1-11
	<b>Брой пациенти</b>	
Периферна полиневропатия	24	
Кардиомиопатия	24	
Автономна невропатия	18	
Карпал тунел	8	
Гастро-интестинални симптоми	17	
Микционни нарушения	5	
АХ	6	
Артериална хипотония	12	
ИБС	1	
NYHA class III	9	

**Фигура 40.** Разпределение на изследваните пациенти въз основа на първите прояви на болестта.



**Фигура 41.** Разпределение на изследваните пациенти въз основа на органно засягане.



Пациентите са разделени в три групи според стадия на заболяването, определен въз основа на тежестта на засягане на периферната нервна система. Осем пациенти са в първи стадий, трима пациенти са във втори стадий и тринадесет пациенти в трети стадий (Фиг. 42).

**Фигура 42.** Разпределение на пациентите въз основа на неврологичния стадий.



Патологични промени в ЕКГ са регистрирани при всички изследвани пациенти (табл. 60). Регистриран е нисък волтаж на QRS комплекса в периферните отвеждания при 11 (45,8%) пациенти, средно за групата -  $0,44 \pm 0,16$  mV, но не и в прекордиалните -  $1,93 \pm 0,57$  mV. При 21 от пациентите е регистриран синусов ритъм, при двама - хронично предсърдно мъждене и при един пациент - ритъм от имплантиран постоянен електрокардиостимулатор. Най-често срещаното проводно нарушение е А-V блок I степен при 8 (33,3%) от пациентите. Други чести ЕКГ промени са ЛПХБ, ЛББ, ДББ, псевдоинфарктен образ.

Таблица 60. ЕКГ промени при пациенти 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

При 20 пациенти е проведено 24-часов Холтер ЕКГ изследване. Редки камерни и надкамерни екстрасистоли при около 40% от пациентите, както и краткотрайни пристъпи от предсърдно мъждене при 30% от пациентите са най-често срещаната находка (табл. 62). При един и същи пациент е регистрирано повече от едно ритъмно-проводно нарушение.

**Таблица 62.** Ритъмно-проводни нарушения от 24-часов Холтер ЕКГ при пациенти 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

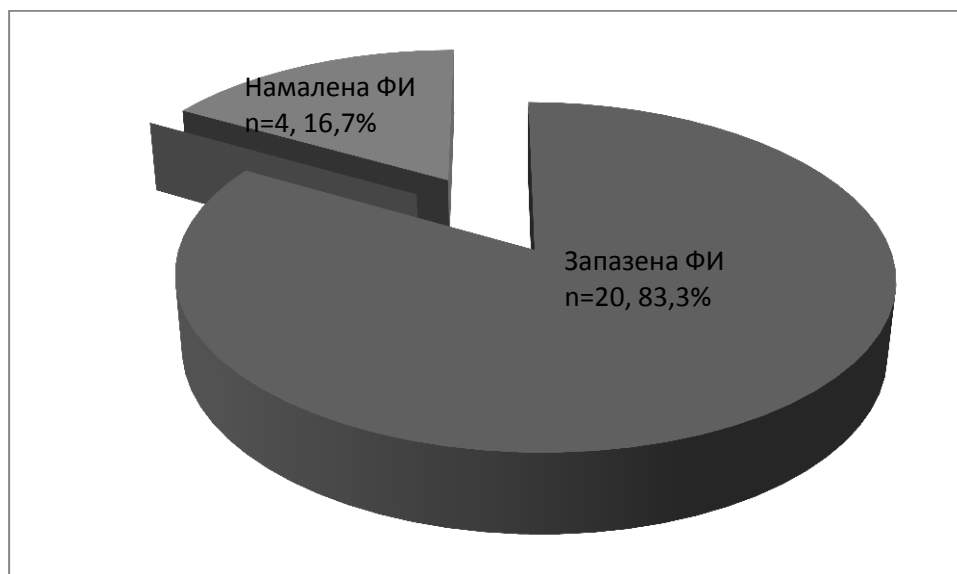
Ехокардиографските показатели са представени в табл. 63,64,65. Промени са установени при всички изследвани пациенти. Установено е значително задебеляване на септум и ЗСЛК на ЛК, увеличена мускулна маса и различна по степен диастолна дисфункция. Единадесет от пациентите (45,8%) са с III (тежка) степен на диастолна дисфункция, девет (37,5%) са с I степен (лекостепенна) диастолна дисфункция. Четирима пациенти (16,7%) са с умерена ЛК диастолна дисфункция (фигура 44). 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 е установена нарушена ЛК лонгитудинална систолна функция (фигура 43). Понижени систолни миокардни скорости на митралния клапен пръстен ( $s$  септ.  $5,5 \pm 1,5$ ;  $s$  лат.  $6,1 \pm 1,9$  см/сек) са установени с TDI. 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 (табл. 66). От пациентите с тежка диастолна дисфункция осем са с мутация Glu89Gln, един е с Val30Met и двама са с Ser77Phe. От пациентите с лекостепенна диастолна дисфункция, пет са с мутация Glu89Gln, двама с Val30Met, един с Ser77Phe и един с Ser52Pro. Малкият брой пациенти не позволява да се направи корелация между тежестта на ЛК дисфункция и генетичната мутация. Перикарден излив се установява при 12 (50%) от пациентите. При пет пациенти има известно задебеляване на клапните платна. При всички пациенти миокардът има хиперехогенен и зърнист вид. При осем от

пациентите е установена лекостепенна (до II степен) митрална инсуфициенция и при един – умерена аортна инсуфициенция.

**Таблица 63.** Показатели за оценка на ЛК систолна функция при пациенти с ФАП.

Показатели	Резултати	min/max
ТДРЛК, мм	46,54±5,76	37-62
ТСРЛК, мм	32,58±6,39	22-51
ФС %	30,46±8,18	13-43
ТДО, мл	93,58±30,03	71-204
ТСО, мл	398,04±23,39	24-138
ФИ %	58,58±9,64	32-70
s вълна септ., см/сек	5,53±1,56	3-8
s вълна лат., см/сек	6,01±1,77	3-9

**Фигура 43.** Разпределение на пациентите според ФИ.

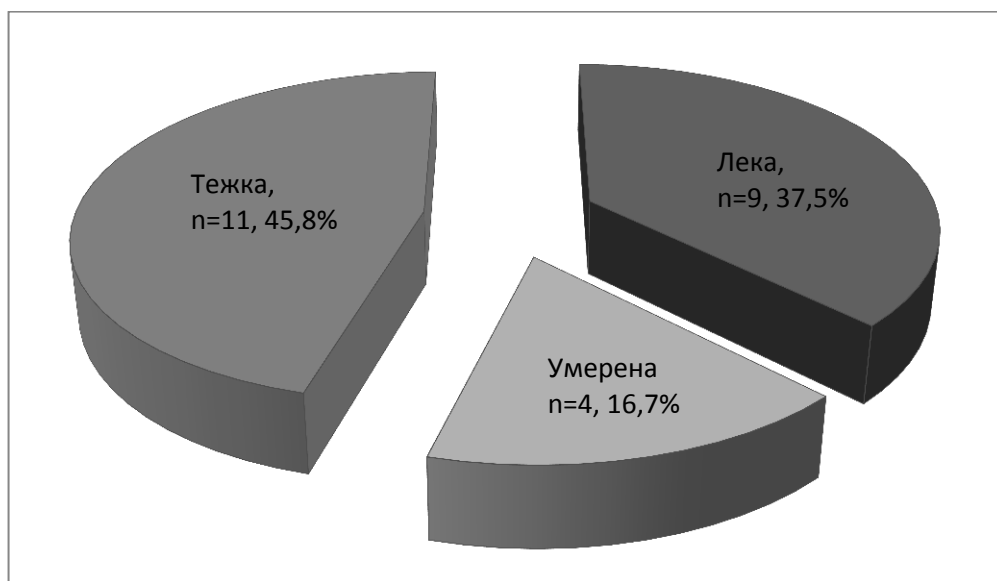


**Таблица 64.** Показатели за оценка на ЛК диастолна функция при ФАП

† диастолна дебелина.

<b>Показатели</b>	<b>Резултати</b>	<b>min/max</b>
Септум <sup>†</sup> , мм	17,96±3,39	13-24
ЗСЛК <sup>†</sup> , мм	17,13±2,47	13-24
ЛК маса, гр/м <sup>2</sup>	243,37±60,17	119-346
ЛП – диаметър, мм	40,83±5,27	30-50
ЛП – обем, мл/м <sup>2</sup>	39,97±17,04	11,73-60,7
Е, см/сек	75,26±22,99	31-123
А, см/сек	62,76±24,04	19-101
Е/А	1,51±1,08	0,34-4,58
DT, msec	202,48±69,85	116-377
IVRT, msec	76,25±18,79	53-116
e'септум, см/сек	5,01 ± 1,57	2,0-8,2
e'лат, см/сек	6,68 ± 1,85	3,0-10,2
Е/e'	13,27±4,26	6,79-23,67

**Фигура 44.** Разпределение на пациентите според диастолната функция.



**Таблица 64.** Показатели за ДК функция при пациенти с ФАП.

Показатели	Резултати	min/max
ДК, мм	25,33±4,90	15-34
Своб. стена, мм	7,54±1,41	6-10
ДП- площ, мм <sup>2</sup>	19,70±4,04	11,74-25
TAPSE мм	17,45±3,03	10-21
s см/сек (ДК)	10,93±3,93	8-20

**Таблица 65.** Основни клинични и ехокардиографски показатели според тежестта на диастолната дисфункция при пациенти с ФАП.

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 <sup>2</sup>	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 мсек	271,11±54,50	173,5±60,1	164,7±40,8
e' septum см/сек	5,7±1,5	4,5±1,7	4,7±1,6
e'lat см/сек	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 <sup>2</sup>	26,8±15,8	41,9±7,7	46,4±17,1
ДП площ мм <sup>2</sup>	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 шестнадесет пациенти и шестнадесет здрави контроли, съответни по пол и възраст, е осъществена speckle tracking ЕхоКГ за оценка на глобалния и сегментен лонгитудинален стрейн. При двете групи пациенти ФИ е в референтни граници, като по ниски стойности се измерват в групата пациенти - 58±8,6% в сравнение с контролната група - 66±5,4%. Всички ехокардиографски параметри в контролната група са в референтни граници.

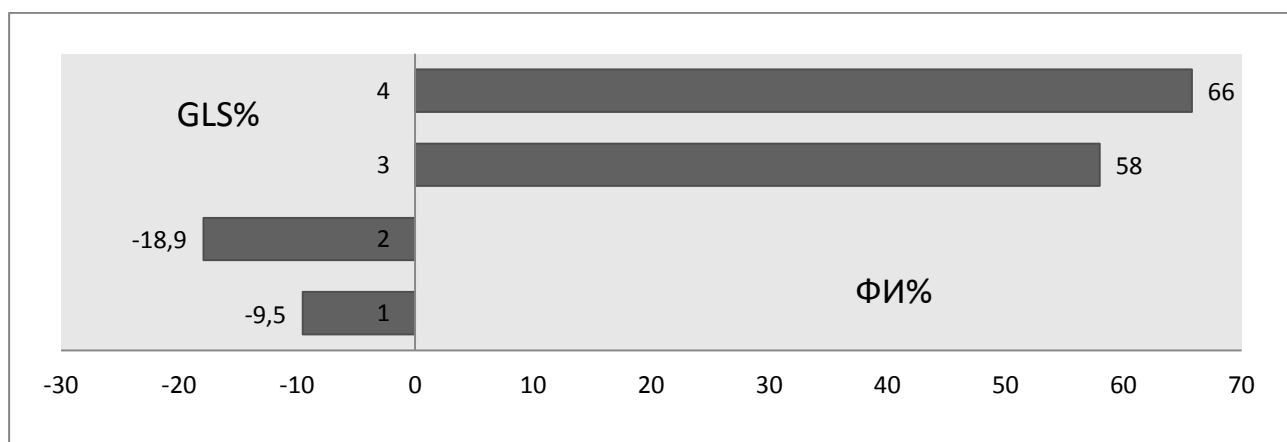
При всички изследвани пациенти е установен значително намален глобален лонгитудинален стрейн в сравнение с контролната група (съответно -9,5±2,6%; -17,9±2,5%, p<0,0001) (табл. 66). Стойностите на сегментния лонгитудинален стрейн, също са по-ниски в групата пациенти в сравнение с контролната група, като се установява значителен градиент от основата към върха (-2,7±2,0; -7,9±0,9; -13,3±2,36; -

20.) със запазване на сегментния стрейн във върховите сегменти (табл. 67). (фиг 45, 46, 48). В контролната група стойностите на различните нива са съответно -17,3±1,8; -16,5±1,4; -19,4±1,5; -19,6 (табл.67, фиг.47).

**Таблица 66.** Глобален лонгитудинален стрейн и ФИ при пациенти и контроли.

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

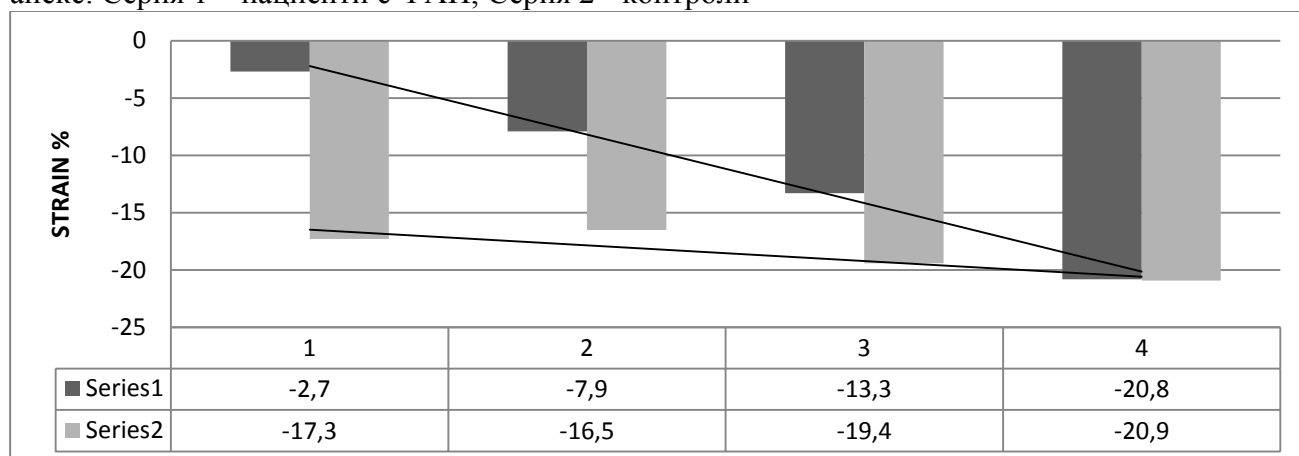
**Фигура 45.** Глобален лонгитудинален стрейн и ФИ при пациенти и контроли.



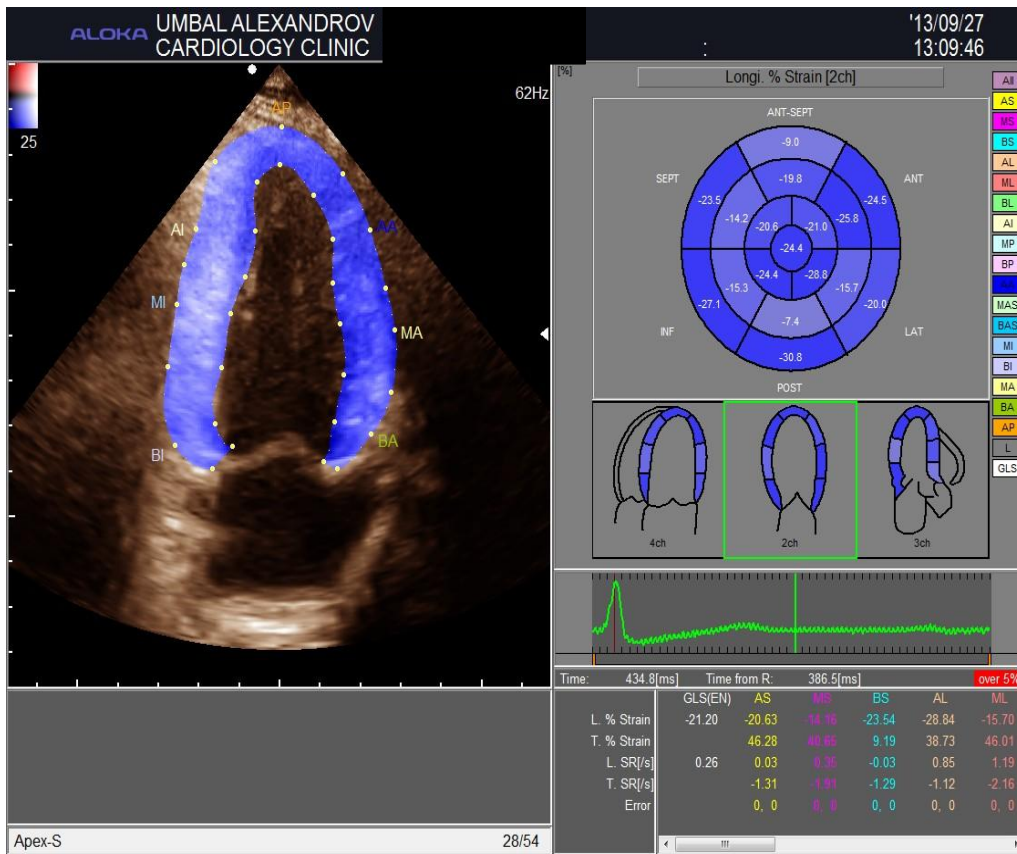
**Таблица 67.** Сегментен лонгитудинален стрейн при пациенти и контроли.

Сегменти		Пациенти n 16	Контроли n 10
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
Апикален17 сегмент		-20,77	-24,4

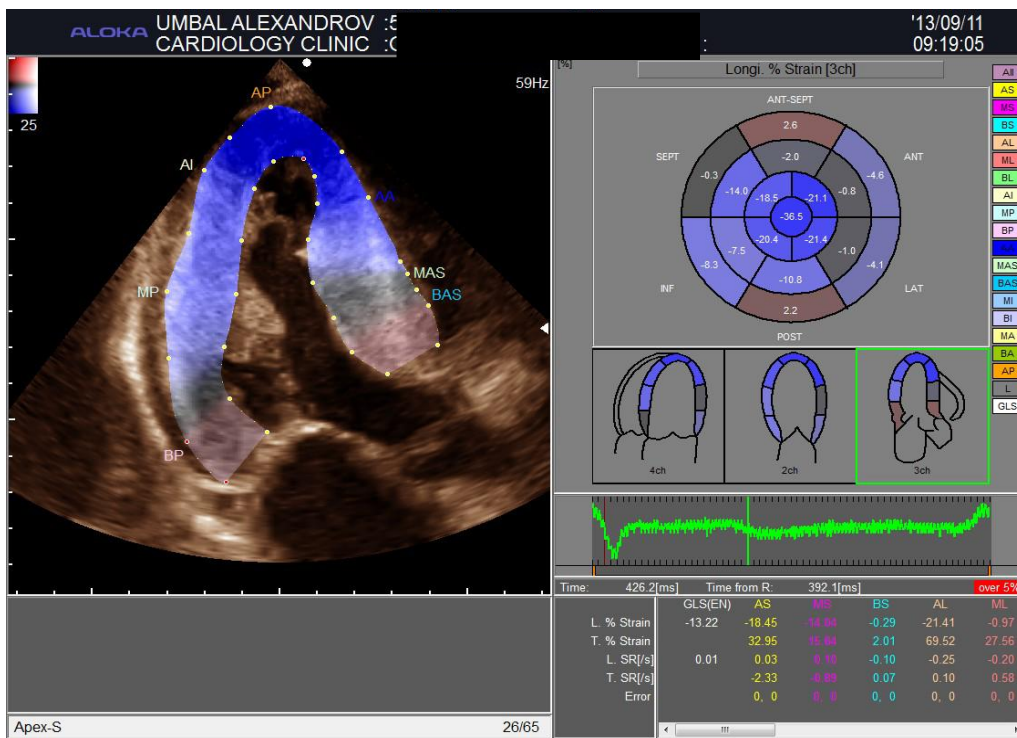
**Фигура 46.** Лонгитудинален стрейн на базално, средно, върхово ниво и дисталния апекс. Серия 1 – пациенти с ФАП; Серия 2 - контроли



**Фигура 47.** ЛК лонгитудинален стрейн при пациент от контролната група.



**Фигура 48.** ЛК лонгитудинален стрейн при пациент с ФАП.



След обобщаване на получените резултати е потърсена зависимост между някои клинични и демографски показатели като възраст, пол, стадий на заболяването, време от първите симптоми, ВМІ, генетичната мутация и някои от по-значими показатели за сърдечна функция. Освен това е 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 дебелина на септума и изследваните показатели**

Не бе установена връзка между дебелината на септума и показателите пол, стадий на заболяването, генетична мутация, сърдечна недостатъчност и артериална хипертония (табл. 68).

От табл. 69 става ясно, че няма сигнификантна корелация между дебелината на септума, възрастта, времето от първите симптоми и ИТМ.

Допълнително проведеният нелинеен регресионен анализ също установи липса на зависимост между тези показатели.

**Таблица 68.** Анализ на връзката между дебелината на септума и показателите пол, стадий на заболяването, генетична мутация, сърдечна недостатъчност и артериална хипертония.

Показател	Категория	N	$\bar{X}$	SD
Пол	Мъж	13	18,46 <sup>a</sup>	3,93
	Жена	11	17,36 <sup>a</sup>	2,69
Стадий на заболяването	1	8	17,00 <sup>a</sup>	1,85
	2	3	15,67	2,08
	3	13	19,08 <sup>a</sup>	4,01
Генетична мутация	Ser77Phe	3	15,33	2,52
	Glu89Gln	17	18,06	3,33
	Val30Met	3	20,00	4,58
	Ser52Pro	1	18,00	.
Сърдечна недостатъчност	Не	14	17,64 <sup>a</sup>	2,87
	Да	10	18,40 <sup>a</sup>	4,14
Артериална хипертония	Не	16	17,75 <sup>a</sup>	3,62
	Да	8	18,38 <sup>a</sup>	3,07

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

\*\* - в анализа не участват категориите с недостатъчна статистическа представителност

**Таблица 69.** Корелационни коефициенти между дебелината на септума, възрастта, времето от първите симптоми и ИТМ.

Показател	Дебелина на септума
Възраст	-0,052 (n.s.)
Време от от първите симптоми	0,115 (n.s.)
ВМІ	0,114 (n.s.)

\* -  $p < 0,05$

#### **Анализ на връзката между мускулна маса и изследваните показатели**

От табл. 70 става ясно, че **няма сигнификантна корелация** между мускулната маса, възрастта, времето от първите симптоми и ИТМ.

Допълнително проведеният нелинеен регресионен анализ също установи липса на зависимост между тези показатели.

**Не бе установена връзка** между мускулната маса и показателите пол, генетична мутация, сърдечна недостатъчност и артериална хипертония. Единствено средната стойност на мускулната маса при стадий 3 на заболяването е с гранична сигнификантност ( $p < 0,1$ ) по-голяма от тази на имащите стадий 1 (табл. 71).

**Таблица 70.** Корелационни коефициенти между мускулна маса, възрастта, времето от първите симптоми и ИТМ.

Показател	Мускулна маса
Възраст	-0,057 (n.s.)
Време от от първите симптоми	0,181 (n.s.)
ВМІ	0,054 (n.s.)

**Таблица 71.** Анализ на връзката между мускулна маса и показателите пол, стадий на заболяването, генетична мутация, сърдечна недостатъчност и артериална хипертония.

Показател	Категория	N	$\bar{X}$	SD
Пол	Мъж	13	254,37 <sup>a</sup>	63,60
	Жена	11	230,37 <sup>a</sup>	55,95
Стадий на заболяването	1	8	219,31 <sup>a</sup>	35,37
	2	3	198,00	26,81
	3	13	268,65 <sup>b</sup>	67,06
Генетична мутация	Ser77Phe	3	232,00	98,08
	Glu89Gln	17	241,23	55,30
	Val30Met	3	271,67	77,57
	Ser52Pro	1	228,95	.
Сърдечна недостатъчност	Не	14	237,08 <sup>a</sup>	46,41
	Да	10	252,17 <sup>a</sup>	77,42
Артериална хипертония	Не	16	240,59 <sup>a</sup>	64,53
	Да	8	248,93 <sup>a</sup>	54,05

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,1$ )

\*\* - в анализа не участват категориите с недостатъчна статистическа представителност

#### **Анализ на връзката между систолна дисфункция и изследваните показатели**

При систолната дисфункция имащите патология са само четири случая, поради което не може да се извърши статистически достоверен анализ на зависимостта между изследваните показатели.

#### **Анализ на връзката между диастолна дисфункция и изследваните показатели**

От табл. 72 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.

На табл. 73 се вижда, че няма сигнификантна разлика между леката и тежка диастолна дисфункция при показателите възраст, време от първите симптоми и ИТМ. Умерената не участва в анализа поради малкия брой случаи.

**Таблица 72.** 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 <sup>a</sup>	1	25,0 <sup>a</sup>	6	54,5 <sup>a</sup>
	Жена	3	33,3 <sup>a</sup>	3	75,0 <sup>a</sup>	5	45,5 <sup>a</sup>
Стадий на заболяването	1	3	33,3 <sup>a</sup>	3	75,0 <sup>a</sup>	2	18,2 <sup>a</sup>
	2	3	33,3 <sup>a</sup>	0	0,0 <sup>b</sup>	0	0,0 <sup>b</sup>
	3	3	33,3 <sup>a</sup>	1	25,0 <sup>a</sup>	9	81,8 <sup>b</sup>
	Ser77Phe	1	11,1 <sup>a</sup>	0	0,0 <sup>a</sup>	2	18,2 <sup>a</sup>
Генетична мутация	Glu89Gln	5	55,6 <sup>a</sup>	4	100,0 <sup>bc</sup>	8	72,7 <sup>ac</sup>
	Val30Met	2	22,2 <sup>a</sup>	0	0,0 <sup>a</sup>	1	9,1 <sup>a</sup>
	Ser52Pro	1	11,1 <sup>a</sup>	0	0,0 <sup>a</sup>	0	0,0 <sup>a</sup>
Сърдечна недостатъчност	Не	6	66,7 <sup>a</sup>	2	50,0 <sup>a</sup>	6	54,5 <sup>a</sup>
	Да	3	33,3 <sup>a</sup>	2	50,0 <sup>a</sup>	5	45,5 <sup>a</sup>
Артериална хипертония	Не	7	77,8 <sup>a</sup>	1	25,0 <sup>a</sup>	8	72,7 <sup>a</sup>
	Да	2	22,2 <sup>a</sup>	3	75,0 <sup>a</sup>	3	27,3 <sup>a</sup>

**Таблица 73.** Сравнителен анализ на показателите възраст, времето от първите симптоми и ИТМ според диастолната дисфункция.

Показател	Диастолна дисфункция									P
	Лека			Умерена			Тежка			
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
Възраст	9	58,44	7,26	4	59,00	4,90	11	59,09	5,65	0,209
Време от първите симптоми	9	5,00	3,61	4	4,50	2,65	11	5,00	2,28	0,435
ВМІ	9	21,36	2,28	4	23,05	5,91	11	21,37	3,61	0,990

\* - в сравнението не участва умерената дисфункция, поради недостатъчната статистическа представителност на групата.

**Анализ на връзката между половата принадлежност, сърдечната недостатъчност, стадия на заболяването, възрастта и времето от появата на първите симптоми, и изследваните показатели - E/A, ДТ, s septum, e' septum, s lat., e' lat, E/e', EF.**

От табл. 74 става ясно, че единствено при e' lat се наблюдава гранична по сигнификантност ( $p < 0,1$ ) разлика между двата пола. С по-висока средна стойност са мъжете.

На табл. 75 се вижда, че сърдечна недостатъчност се свързва със статистически значимо по-ниски средни стойности на показателите ДТ и s. При ДТ разликата е с гранична сигнификантност ( $p < 0,1$ ).

**Таблица 74.** Сравнителен анализ на изследваните показатели на сърдечната функция при двата пола.

Показател	Мъже			Жени			P
	N	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
E/A	11	1,45	1,33	11	1,43	0,88	n.s.
ДТ	12	207,08	90,80	11	197,45	40,13	n.s.
S	13	5,73	1,43	11	5,30	1,73	n.s.
e' septum	13	5,07	1,72	11	4,95	1,45	n.s.
S	11	6,45	1,82	11	5,58	1,69	n.s.
e' lat	13	7,32	1,64	11	5,93	1,88	0,065
E/e'	13	12,85	4,27	11	13,76	4,40	n.s.
ФИ Sim	13	58,69	11,51	11	58,45	7,41	n.s.

**Таблица 75.** Сравнителен анализ на изследваните показатели на сърдечната функция според СН.

Показател	СН – 0			СН – 1			P
	N	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
E/A	13	1,39	0,81	9	1,52	1,48	n.s.
ДТ	14	204,36	62,54	9	199,56	83,94	0,093
S	14	5,99	1,52	10	4,90	1,45	0,035
e' septum	14	5,57	1,26	10	4,22	1,68	n.s.
S	14	6,33	1,64	10	5,56	1,94	n.s.
e' lat	14	6,80	1,73	10	6,52	2,11	n.s.
E/e'	14	13,15	3,71	10	13,44	5,14	n.s.
ФИ Sim	13	61,21	5,59	9	54,90	12,91	n.s.

За търсене на зависимост между възраст, време от първите симптоми и изследваните показатели на сърдечната функция бе проведен корелационен анализ, който не установи наличие на статистически достоверна линейна зависимост между тях (табл. 76).

**Таблица 76.** Корелационни коефициенти между възраст, време от първи симптоми и изследваните показатели на сърдечната функция.

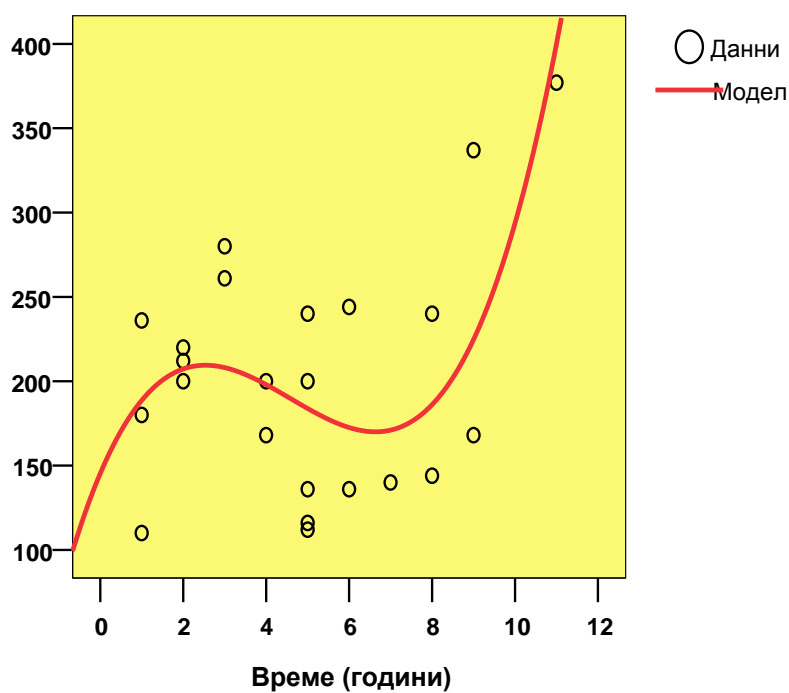
Показатели	Възраст	Време от първите симптоми
E/A	0,164	0,089
ДТ	-0,115	0,287
S	-0,040	0,180
e' septum	0,039	0,108
S	-0,007	-0,254
e' lat	0,121	-0,166
E/e'	-0,070	-0,117
ФИ Sim	0,012	0,251

Допълнително бе проведен нелинеен регресионен анализ, който установи наличие на статистически достоверна кубична зависимост ( $p=0,013$ ,  $R^2=0,427$ ) между ДТ и времето от първите симптоми, описвана чрез следното уравнение:

$$DT = 145.347 + 57.955time - 15.790time^2 + 1.148time^3$$

На фиг. 49 се вижда, че с увеличението на времето от първите симптоми до към 2 години се наблюдава нарастване на стойностите на ДТ, лек спад до 7-мата година и значително увеличение след това.

ДТ



**Фигура 49.** Кубичен регресионен модел на зависимостта между ДТ и време от първите симптоми.

Проведеният анализ на връзката между стадия на заболяването и изследваните показатели на сърдечната функция не установи наличие на такава (табл. 77). Единствено при ДТ разликата между първи и трети стадий е с гранична сигнификантност ( $p < 0,1$ ).

**Таблица 77.** Анализ на връзката между стадия на заболяването и изследваните показатели на сърдечната функция.

Показател	Стадий 1			Стадий 2			Стадий 3		
	N	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD
E/A	8	1,05 <sup>a</sup>	0,76	3	0,64	0,12	11	1,94 <sup>a</sup>	1,24
ДТ	8	206,88 <sup>a</sup>	70,45	3	233,67	30,99	12	191,75 <sup>a</sup>	77,58
S	8	5,69 <sup>a</sup>	1,79	3	6,00	2,00	13	5,33 <sup>a</sup>	1,41
e' septum	8	4,85 <sup>a</sup>	1,56	3	4,67	0,58	13	5,19 <sup>a</sup>	1,78
S	8	6,53 <sup>a</sup>	1,90	3	7,33	1,53	12	5,28 <sup>a</sup>	1,50
e' lat	8	6,45 <sup>a</sup>	1,41	3	6,33	1,53	13	6,90 <sup>a</sup>	2,22
E/e'	8	13,59 <sup>a</sup>	2,71	3	9,39	2,47	13	13,97 <sup>a</sup>	5,01
ФИ Sim	8	58,00 <sup>a</sup>	9,89	3	62,00	6,08	13	58,15 <sup>a</sup>	10,57

\* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика

\*\* - групата на имащите стадий 2 не участва в анализа поради липса на статистическа достатъчност

### Заклучение

1. Симптоматична сърдечна недостатъчност е установена при 41,67%.
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. Неврологично и сърдечно засягане е установено при всички изследвани от нас пациенти, като обикновено първо се извяват симптомите от страна на периферната нервна система.
10. Симптомите на сърдечна недостатъчност се извяват по-късно вероятно в резултат на инвалидизацията на пациентите от периферната невропатия.
11. Установен е известен паралелизъм между прогресията на КМП и периферната полиневропатия, но не и с възрастта, пола, ИТМ и времето от първите симптоми.
12. Предшестващата АХ не води до сигнификантно по-голяма мускулна маса и тежест на диастолната дисфункция.
13. Други фактори освен тежестта на ЛК дисфункция допринасят за клиничната изява на СН.

### **Обсъждане**

Нашите изследвания установяват амилоидна КМП при всички изследвани пациенти. Преобладаващата мутация при пациентите с ФАП в България е Glu89Gln, която се среща спорадично по света. Другата голяма група пациенти с тази мутация е описана в Италия [191]. При нашите пациенти, болестта най-често се проявява във възрастта между 50-60 год и има относително бърза прогресия. При повечето пациенти първите прояви са от страна на периферната нервна система, много често заболяването започва с карпал тунел синдром [223]. Тези резултати са подобни на резултатите съобщени от италианските автори при техните пациенти с тази мутация. Клиничните прояви при нашите пациентите с Val30Met мутация (първата описана и най-широко разпространена в света) имат сравнително късно начало в сравнение с португалските пациенти, при които болестта се проявява значително по-рано, под 30 год. и има засягане предимно на периферната нервна система и в по-малка степен на сърцето [202]. Протичането на заболяването при нашите пациенти е близко до това на шведските пациенти, където е другата по-голяма ендемична група с тази мутация, с по-

късно начало и по-често засягане на сърцето в сравнение с португалската мутация [175,215]. Не установяваме разлики при засягането на двата пола.

Изследванията ни показват значителна честота на засягане на автономната нервна система с чести прояви от страна на гастро-интестиналния тракт, артериална хипотония и по-рядко от уро-гениталния тракт. Не установяваме засягане на бъбреците и на стъкловидното тяло. Типична проява е немотивираната редукция на телло.

Сърдечното засягане, което установихме при пациентите с ФАП е под формата на КМП с или без прояви на изявена сърдечна недостатъчност, патологични промени на ЕКГ и ритъмно-проводни нарушения. Патологични промени в ЕКГ се наблюдават при 91,7% от изследваните пациенти, като само при двама е регистрирана нормална ЕКГ. С най-висока честота са ниският волтаж в периферните отвеждания, А-V блок I ст. и ЛПХБ. Установяваме висока честота на ритъмно-проводни нарушения при около 60% от изследваните пациентите. От ритъмно-проводните нарушения клинично значение имат нарушенията в А-V проводимостта, които могат да наложат имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор, както е случаят при двама пациенти. Предсърдното мъждене е другото ритъмно нарушение с клинично значение, поради повишения риск от емболичен мозъчен инсулт и необходимост от антикоагулантна профилактика. Високата камерна честота при този вид ритъмно нарушение може допълнително да влоши хемодинамиката, сърдечната функция и да доведе до прояви на сърдечна недостатъчност, както при един от изследваните пациенти.

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 се наблюдава при всички изследвани пациенти.

Изследването на сърцето при нашите пациенти показва различни степени на диастолна дисфункция – от нарушена релаксация, през псевдонормализация до тежка диастолна дисфункция с рестриктивен тип ЛК пълнене. Тези степени отразяват прогресията на заболяването. При извършените анализи се установява сигнификантно по-висока честота на тежката 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 леката и тежка диастолна дисфункция при

показателите възраст, време от първите симптоми и ИТМ. Вероятно това се дължи на различна пенетрантност на болеста.

Изявена систолна дисфункция с понижена фракция на изтласкване (ФИ < 50%) се среща по-рядко и то при пациенти с тежка диастолна дисфункция. Прави впечатление, че при всички пациенти е установена понижена систолна миокардна скорост, измерена с тъканен доплер на пръстена на митралната клапа, което е показател за субклинична ЛК дисфункция (намалена лонгитудинална ЛК систолна функция) при запазена ФИ. Този показател може да бъде използван като ранен белег за нарушена систолна функция, преди понижаването на ФИ. По отношение установяването на субклинична ЛК дисфункция най-перспективни на този етап са показателите за миокардна деформация и най-вече миокардният strain [136]. При нашите пациенти, нарушението в лонгитудиналната ЛК систолна функция беше потвърдено чрез измерване на лонгитудиналния ЛК стрейн със speckle tracking ехокардиография. При това изследване използвахме контролна група, поради недостатъчната валидация на получените резултати с този метод при различните ехокардиографски апарати и съответни програми за анализ. Установи се значително понижен глобален систоличен 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 миофибриите имат лонгитудинално разположение [141,204]. Установи се също наличие на градиент на сегментния лонгитудинален стрейн от базата към върха. В базалните сегменти се установи значително по-нисък лонгитудинален стрейн в сравнение с апикалните сегменти. Тази находка е описана в литературата и може да послужи за диференциална диагноза с ХКМП и друг вид ЛК хипертрофия [17].

При всички пациенти установихме задебеляване на свободната стена на ДК, като при около една трета от пациентите има редуция на някои от показателите за ДК систолна функция [42]. Не регистрирахме повишение на белодробното артериално налягане. Въпреки че имаме данни за едновременно натрупване на амилоид в миокарда на двете камери, имаме по-изразено засягане на ЛК функция, независимо от неизменното ангажиране на ДК. Това най-вероятно се дължи на по-голямото следнатоварване на ЛК. 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. При около половината от пациентите се установи перикарден излив.

Прояви на сърдечна недостатъчност се наблюдават при 37,5% от пациентите. При пациентите с ТТРА, поради наличието на периферна полиневропатия, физическата активност е значително ограничена, повечето пациенти ползват помощни средства, някои са в инвалидна количка. При изследване на връзката на сърдечна недостатъчност и тежестта на диастолната дисфункция и ЛК хипертрофия не се установява зависимост. Други фактори освен тежестта на ЛК дисфункция допринасят за клиничната изява на СН. Сърдечната недостатъчност се свързва със статистически значимо по-ниски средни стойности единствено с показателите ДТ и s. При ДТ разликата е с гранична сигнификантност ( $p < 0,1$ ). Наличието на предшестваща АХ не води до по-голяма диастолна дебелина на ЛК и по-тежка диастолна дисфункция.

## 5. 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 ЕхоКГ 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.

## **6. 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 пояс-крайник 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.

**7. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ 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. Guergeltcheva; 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 – 7<sup>th</sup> 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 - ttg) 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. Guerguelcheva 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. 9-13<sup>th</sup> 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. – преиета за публикация в сп. MEDICAL Magazine.
6. Гергелчева, В, Т. Чамова, Михайлова В, Тодорова А, Бичев С, Генова Ж, Георгиева Б, Господинова, 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 Ротре 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, Генов 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. 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. *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.

## 8. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Георгиев, И., Е. Цветанова, Т. Божинова, Д. Ванева. Откриване на носители на наследствеността при прогресивна мускулна дистрофия. – Педиатрия, 1971, 10, 264-269.
2. Търнев, И. Неврология, Клинична неврология, 2007, 462-470.
3. Цачева, М., Д. Балдаранов, А. Годорова, И. Търнев, В. Цанков, Д. Димитров, И. Кременски. Експресия на мускулна дистрофия тип Дюшен у жена хетерозиготен носител. - *Neurorlogia Balkanica*, 2004, 8, 11-16.
4. Чамова, Т., В. Гергелчева, С. Чернинкова, М. Господинова, В. Бориславова, А. Йорданова, Р. Хорват, И. Търнев. Клиничен спектър и алгоритъм на диагностика при митохондриалните цитопатии. Хронична външна офталмопареза (СРЕО) и СРЕО плюс синдроми. - *Неврология и психиатрия*, 2012, 2, 59-63.
5. Янков, Я. Дистрофична миотония. София, Издателство на МА, 1977, 656. - Дисертация за присъждане на степен кандидат на медицинските науки..
6. Янков, Я. Клинични и биохимични проучвания за откриване на носителство при X-рецесивна мускулна дистрофия.. – София, 1981. - Дисертация за присъждане на научна степен доктор на медицинските науки..
7. Aartsma-Rus, A. G. et Van Ommen. Antisense-mediated exon skipping: A versatile tool with therapeutic and research applications. – *RNA*, 2007, 13, 1609–1624.
8. Anderson, J. L. Brain function in Duchenne muscular dystrophy. - *Brain.*, Vol. 125, 2002, № 1, 4-13.
9. Ando, Y., M. Nakamura et S. Araki. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. - *Arch. Neurol.*, 2005, 62, 1057–1062.
10. Ando, Y. et M. Ueda. Novel methods for detecting amyloidogenic proteins in transthyretin related amyloidosis. - *Front Biosci.*, 2008, 13, 5548-58.
11. Andrade, C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. - *Brain*, 1952, 75, 408-427.
12. Antozzi, C. et Z. Massimo. Cardiomyopathies in disorders of oxidative metabolism. - *Cardiovascular Research*, 1997, 35, 184–199.
13. Arbustini, E., M. Pasotti et A. Pilotto. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. - *Eur J Heart Fail.*, 2006, 5, 8, 477-83.

14. Aslandis, C. et al. Cloning of the essential myotonic dystrophy region: mapping of the putative defect. - *Nature*, 1992, № 335, 548–551.
15. Babuty, D. et al. Is it possible to identify infrahisian cardiac conduction abnormalities in myotonic dystrophy by non-invasive methods? – *Heart*, 1999, 82, 634–637.
16. Badano, L. P. et al. Left ventricular myocardial function in myotonic dystrophy. - *Am J Cardiol.* 1993. 71. 987–91.
17. Bahaa, F. et al. Myocardial deformation imaging and rare cardiomyopathies with hypertrophic phenotype: a review focused on Fabry disease, Friedreich ataxia and amyloidosis. *Cardiogenetics*, 2013, 4, 3.
18. Bakker, A. J. et al. Ca<sup>2+</sup> levels in myotubes grown from the skeletal muscle of dystrophic (mdx) and normal mice. - *J Physiol.*, 1993, 460, 1–13.
19. Barohn, R.J., A.A. Amato, R.C. Griggs. Overview of distal myopathies: from the clinical to the molecular. - *Neuromuscul Disord.*, 1998, 8, 309–16.
20. Barton-Davis, E.R. et al. Aminoglycoside antibiotics restore dystrophin function to sketetal muscles of mdx mice. - *J Clin Invest.*, 1999, 104, 375–381.
21. Bassez, G. et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. – *Neurology*, 2004, 63, 1939–41.
22. Bautista, J. et al. Hereditary distal myopathy with onset in early infancy. *J Neurol Sci.* – 1978, 37, 149–58.
23. Becane, H. G. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. - *Pacing Clin Electrophysiol.*, 2000, 23, 1661–6.
24. Becker, P.E. et F. Kiener. A new x-chromosomal muscular dystrophy. - *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr.*, 1955, 4, 193, 427–48.
25. Becker, P.E. Two families of benign sex-linked recessive muscular dystrophy. - *Rev Can Biol.*, 1962, 21, 551–66.
26. Benson, M.D. et J.C. Kincaid. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. - *Muscle Nerve*, 2007, 4, 36, 411–423.
27. Bernal, J.M., P. Sridevi et T. Deepak. Role of the Renin Angiotensin Aldosterone System in Diastolic Heart Failure: Potential for Pharmacological Intervention. - *Am J Cardiovasc Drugs*, 2006, № 6, 378–81.
28. Bhakta, D., M. Lowe, W. Groh. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I. - *Am Heart J.*, 2004, 147, 224–7.

29. Bhattacharyya, K.B. et al. Profile of electrocardiographic changes in Duchenne muscular dystrophy. - *J Indian Med Assoc.*, 1997, 95, 40–42, 47.
30. Blake, D.J., J. Tinsley, K.D. Davies. Urotropin: a structural and functional comparison to dystrophin. - *Brain Pathol.*, 1996, 6, 37-47.
31. Bodensteiner, J.B. et A. G. Engel. Intracellular calcium accumulation in Duchenne dystrophy and other myopathies: a study of 567000 muscle fibers in 114 biopsies. - *Neurology.*, 1978, 28, 438-446.
32. Bogdanovich, S. et al. Therapeutics for Duchenne muscular dystrophy: current approaches and future directions. - *J Mol Med.*, 2004, 82, 102-115.
33. Boito, C. P. et al. Clinical and molecular characterization of patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2I. - *Arch Neurol.*, 2005, 62, 1894–1899.
34. Borg, K. et al. Welander distal myopathy—an overview. - *Neuromuscul Disord.*, 1998, 8, 115–18.
35. Brook, J.D. et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: Expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. - *Cell*, 1992, 68, 799–800.
36. Brooke, M.H., G.M. Fenichel, R.C. Griggs. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. – *Neurology*, 1989, 39, 475– 481.
37. Bruxton, J et al. Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. - *Nature*, 1990, 355, 547–548.
38. Bushby, K.M., D. F. Muntoni, J.P. Bourke. The management of cardiac complications in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. - *Neuromuscul Disord.*, 2003, Proceedings of 107th ENMC Workshop., 13, 166–72.
39. Buxbaum, J.N. The systemic amyloidoses. - *Curr Opin Rheumatol.*, 2004, 1, 16, 67-75.
40. Byers, T.J., H.G.W. Lidov, L.M. Kunkel. An alternative dystrophin transcript specific to peripheral nerve. - *Nat Genet.*, 1993, 4, 77–81.
41. Cappellari, M. et al. Variable presentations of TTR-related familial amyloid polyneuropathy in seventeen patients. - *J Peripher Nerv Syst.*, 2011, 2, Vol. 16, 119–129.
42. Cappelli, F. Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication. - *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 2012, 13, 416–422.
43. Cervellati, S. et al. Surgical treatment of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy: a long term follow-up study. - *Eur Spine J.*, 2004, 5, Vol. 13, 441–448.
44. Chenard, A.A. et al. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. - *Neuromuscul Disord.*, 1993, 3, 201–206.

45. Chetbou, V. et al. Tissue Doppler imaging detects early asymptomatic myocardial abnormalities in a dog model of Duchenne's cardiomyopathy. - *EHJ*, 2004, № 25 , 1934–1939.
46. Choi, E. et al. Early detection of cardiac involvement in Miyoshi myopathy: 2D strain echocardiography and late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. - *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2010, 12, 31.
47. Clarke, N et al. Does cytosine-thymine-guanine(CTG) expansion size predict cardiac events and electrocardiographic progression in myotonic dystrophy? – *Heart*, 2001, 86, 411–16.
48. Coelho, T. et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. – *Neurology*, 2012, 7, 785 -792.
49. Cohn, R.D. et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF- $\beta$ -induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. - *Nat. Med.*, 2007, № 13, 204–210.
50. Colleran, J.A. et al. Value of the electrocardiogram in determining cardiac events and mortality in myotonic dystrophy. - *Am J Cardiol.*, 1997, 80, 1494-1497.
51. Conceição, I. et M. De Carvalho. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal. - *Muscle Nerve.*, 2007, 1, Vol. 35, 116–118.
52. Connors, L.H. et al. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants. – *Amyloid*, 2003, 3, Vol. 10, 160-84.
53. Constantin, B. S., Sebille, C. Cognard. New insights in the regulation of calcium transfers by muscle dystrophin-based cytoskeleton: Implications in DMD. - *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 2006, 5-7, Vol. 27, 375–386.
54. Corrado, G. et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. - *Am J Cardiol.*, 2002, 89, 838–841.
55. D'Orsogna, L., J.P. O'Shea, G. Miller. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy. - *Pediatr Cardiol.*, 1988, 9, 205–213.
56. Damian, M.S. et al. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. – *Neurology*, 2001, 56, 794-6.
57. De Mello, W. C. et P. Specht. Chronic blockade of angiotensin II AT1-receptors increased cell-to-cell communication, reduced fibrosis and improved impulse propagation

- in the failing heart. - *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.*, Vol. 4., 2006 № 7, 201–205.
58. De Visser, M. W., G. de Voogt, G. la Riviere. The heart in Becker muscular dystrophy, facioscapulohumeral dystrophy, and Bethlem myopathy. - *Muscle Nerve*, 1992, 15, 591–6.
59. Demachi, J. et al. Characteristics of the increase in plasma brain natriuretic peptide level in left ventricular systolic dysfunction, associated with muscular dystrophy in comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. - *Neuromuscul Disord.*, 2004, 14, 732–739.
60. Demirhan, M. et al. Scapulothoracic arthrodesis in facioscapulohumeral dystrophy with multifilament cable. - *Clin Orthop Relat Res.* in press, 2009, 8, Vol. 467, 2090-7.
61. Die-Smulders, C. et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. – *Brain*, 1998, 121, 1557–1563.
62. Doust, J.A. et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. – *BMJ*, 19, 2005, 7492, Vol. 330. 625.
63. Duboc, D. et al. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchennemuscular dystrophy. - *J Am Coll Cardiol.*, 2005, Vol. 45, 855–7.
64. Duboc, D. et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. - *Am Heart J.*, 2007, 154, 596–602.
65. Dubowitz, V. Special Centennial Workshop—101st ENMC International Workshop: therapeutic possibilities in Duchenne muscular dystrophy. - *Neuromuscul Disord.*, 12, 21–431.
66. Dubrey, S. et al. Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. – *Transplantation*, 1997, 64, 74–80.
67. Dzungu, J. et al. Determining the electrocardiographic features specific to transthyretin cardiac amyloid. – *JACC*, 2010, 10, Vol. 55, A23.E220.
68. Eagle, M., C. Chandler, S. Baudouin. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. - *Neuromuscular Disorders*, 2002,10, Vol. 12, 926-929.
69. Emery, A.E.H. et M.L.H. Emery. The history of a genetic disease Duchenne Muscular Dystrophy or Meyron disease. Royal society of medicine press, 1995.
70. Emery, A.E.H. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—A world survey. - *Neuromuscular Disord.*, 1991, 1, 19-29.
71. Emery, E. et F. Muntoni. Duchenne muscular dystrophy. - *Neuromuscular Disorders*, 2003, 5, Vol. 14, 346-347.

72. Emmrich, P. et al. Facioscapulohumeral muscle dystrophy and heart disease. - *Z Kardiol.*, 2005, 5, Vol. 94, 348-54.
73. Evangelista, A. et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. - *European Journal of Echocardiography*, 2008, 9, 438–448.
74. Falk, R. Diagnosis and Management of the Cardiac Amyloidoses. - *Circulation*, 2005, 112, 2047-2060.
75. Falk, R., R. Comenzo, M. Skinner. The systemic amyloidoses. - *New Engl. J. Med.*, 1997, 337, 898–909.
76. Faustmann, P.M. et al. Cardiac involvement in facio-scapulo-humeral muscular dystrophy: a family study using Thallium-201 single-photon-emission-computed tomography. - *J Neurol Sci.*, 1996, 1-2, Vol. 144, 59-63.
77. Fayssoil, A. Heart Diseases in Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke Syndrome. - *Congest Heart Fail.*, 2009, 15, 284–287.
78. Feng, J. et al. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. – *Circulation*, Apr 24, 2001, 16, Vol. 103, 2035-7.
79. Finsterer, J. et C. Stöllberger. The heart in human dystrophinopathies. – *Cardiology*, 2003, 1, Vol. 99, 1-19.
80. Florek, R. et al. Electrocardiographic abnormalities in patients with myotonic dystrophy - *West J Med.*, 1990, 153, 24-27.
81. Fragola, P.V. et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy. - *Am J Cardiol.*, 1994, 74, 1070–1072.
82. Fragola, P.V., L. Calo, M. Luzi. Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in myotonic dystrophy. – *Cardiology*, 1997, 88, 498-502.
83. Frankel, K.A. et R.J. Rosser. The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis. - *Hum Pathol.*, 1976, 7, 375–386.
84. Galetta, F. et al. Subclinical cardiac involvement in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. - *Neuromuscul Disord.*, 2005, 6, Vol. 15, 403-8.
85. Gaul, C. et al. Cardiac involvement in limb-girdle muscular dystrophy 2I: conventional cardiac diagnostic and cardiovascular magnetic resonance. - *J Neurol.*, 2006, 253, 1317-22.
86. Gertz, M. et al. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. - *Am J Cardiol.*, 1985, 55, 1645.

87. Giatrakos, N. et al. Cardiac tissue velocities and strain rate in the early detection of myocardial dysfunction of asymptomatic boys with Duchenne's muscular dystrophy: relationship to clinical outcome. - *Heart*, 2006, 92, 840–842.
88. Gilchrist, J.M. Other muscular dystrophies. 1998, 347-9.
89. Gilroy, J. et al. Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy. - *Circulation*, 1963, 27, 484–493.
90. Gowers, W.R. A lecture on myopathy and a distal form. - *BMJ*, 1902, 2, 89–92.
91. Gregoratos, G., J. Abrams, A.E. Epstein. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. – *Circulation*, 2002, 106, 2145-2161.
92. Griggs, R.C., J. R. Mendell, R. G. Miller. The muscular dystrophies. - *Evaluation and Treatment of Myopathies*, 1995, 122-8.
93. Groh, W. et al. Electrocardiographic Abnormalities and Sudden Death in Myotonic Dystrophy Type 1. - *N Engl J Med.*, 2008, 358, 2688-97.
94. Groh, W., M. Lowe, D. Zipes. Severity of cardiac conduction involvement and arrhythmias in myotonic dystrophy type 1 correlates with age and CTG repeat length. - *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 2002, 13, 444–8.
95. Guglieri, M. et al. Limb-girdle muscular dystrophies. - *Curr Opin Neurol.*, 2008, 21, 576–584.
96. Gurvich, O., T. Tuohy, M. Howard. DMD Pseudoexon Mutations: Splicing Efficiency, Phenotype, and Potential Therapy. - *Annals of Neurology*, 2008, 63, 81-89.
97. Hadian, D. et al. Use of an insertable loop recorder in a myotonic dystrophy patient. - *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 2002, 13, 72–3.
98. Harley, H.G. et al. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. - *Am J Hum Genet.*, 1993, 6, Vol. 52, 1164–174.
99. Harper, P.S. et al. Myotonic dystrophy: present management, future therapy. - Oxford University Press, 2004, 251.
100. Harper, P. S. Myotonic Dystrophy. WB Saunders Co, 2001.
101. Hideki, Itoh. Microvascular ischemia in patients with myotonic dystrophy. - *Jpn Circ J.*, 2000, 9, Vol. 64, 720-2.
102. Hoffman et al. - *Nature*, 1987, 330, 754-758.

103. Holmgren, G. et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). - *Clin Genet.*, 1991, 3, Vol. 40, 242–246.
104. Hörnsten, R. et al. Liver transplantation does not prevent the development of life-threatening arrhythmia in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese-type (ATTR Val30Met) patients. – *Transplantation*, 2004, 1, Vol. 78, 112–116.
105. Horowitz, S.,H., H. Schmalbruch. Autosomal dominant distal myopathy with desmin storage: a clinicopathologic and electrophysiologic study of a large kinship. - *Muscle Nerve*, 1994, 17, 151–60.
106. Hunter, A. et al. The correlation of age of onset with CTG trinucleotide repeat amplification in myotonic dystrophy - *J Med Genet.*, 1992, 29, 774-9.
107. Ikeda, S. et al. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan: clinical and genetic heterogeneity. – *Neurology*, 2002, 7, Vol. 58, 1001–1007.
108. Ishikawa, K. Cardiac involvement in progressive muscular dystrophy of the Duchenne type. - *Jpn Heart J.*, 1997, 38, 163–180.
109. Ishikawa, Y et al. Cardioprotection for Duchenne’s muscular dystrophy. - *Am Heart J.*, 1999, 137, 895–902.
110. Ishikawa, Y. et al. Cardiovascular considerations in the management of neuromuscular disease. - *Semin Neurol.*, 1995, 15, 93-108.
111. Jacobson, D. R. et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. - *N Engl J Med.*, 1997, 7, Vol. 36, 466-73.
112. Jacobson, D. R. et J. N. Buxbaum. Genetic aspects of amyloidosis. - *Adv Hum Genet.*, 1991, 20, 69-123, 309-11.
113. Jefferies, J., B. Eidem, J. Belmontet. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. - *Circulation*, 2005, 112, 2799-804.
114. Jill, A., S. Neeraj, E. Kevin. Early Treatment With Lisinopril and Spironolactone Preserves Cardiac and Skeletal Muscle in Duchenne Muscular Dystrophy Mice. – *Circulation*, 2011, 124, 582-588.
115. Jong-Seo, H. et al. Cardiac Dysrhythmias, Cardiomyopathy and Muscular Dystrophy in Patients with Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy and Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 1B. - *J Korean Med Sci.*, 2005, 20, 283-90.
116. Jurcut, R et al. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? - *European Journal of Echocardiography*, -2010, 11, 81–96.

117. Kajimoto, H., K. Ishigaki, K. Okumura. Beta-blocker therapy for cardiac dysfunction in patients with muscular dystrophy. - *Circ J.*, 2006, 70, 991–4.
118. Kim, D. H. et al. Quantitative sensation and autonomic test abnormalities in transthyretin amyloidosis polyneuropathy. - *Muscle Nerve*, 2009, 3, Vol. 40, 363–370.
119. Kirchmann, C. et al. Echocardiographic and electrocardiographic findings of cardiomyopathy in Duchenne and Becker–Kiener muscular dystrophies. - *Pediatr Cardiol.*, 2005, 26, 66–72.
120. Kissel, J. T. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of albuterol in facioscapulohumeral dystrophy. – *Neurology*, 2001, 8, Vol. 57, 1434-40.
121. Kitaguchi, T. et al. A missense mutation in the exon 8 of lamin A/C gene in a Japanese case of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy and cardiac conduction block. - *Neuromuscul Disord.*, 2001, 6-7, Vol. 11, 542-6.
122. Kpodonu, J. et al. Outcome of heart transplantation in patients with amyloid cardiomyopathy. - *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24, 1763–5.
123. Krasnianski, M. et al. Atypical phenotypes in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy 4q35 deletion. - *Arch Neurol.*, 2003, 10, Vol. 60, 1421-5.
124. Kristen, A. et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk of sudden cardiac death. - *Heart Rhythm*, 2008, 5, 235–40.
125. Kuru, S. et al. A patient with limb girdle muscular dystrophy type 2B (LGMD2B) manifesting cardiomyopathy. - *Rinsho Shinkeigaku*, 2004, 44, 375-378.
126. Kwiecinski, H. et al. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. - *Acta Neurol Scand.*, 1992, 86, 371-5.
127. Laforet, P. et al. Cardiac involvement in genetically confirmed facioscapulohumeral muscular dystrophy. – *Neurology*, 1998, 51, 1454–6.
128. Laing, N. G., B. A. Laing, C. Meredith. Autosomal dominant distal myopathy: linkage to chromosome 14. - *Am J Hum Genet.*, 1995, 56, 422–427.
129. Lang, R. M. et al. Recommendations for chamber quantification. - *Eur J Echocardiography*, 2006, 7, 79-108.
130. Lanza, G. A. et al. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. - *Am Heart J.*, 2001, 141, 808–812.

131. Laoudj-Chenivesse, D. et al. Increased levels of adenine nucleotide translocator 1 protein and response to oxidative stress are early events in facioscapulohumeral muscular dystrophy muscle. - *J Mol Med.*, 2005, 3, Vol. 83, 216-24.
132. Lazarus, A. et al. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. - *J Am Coll Cardiol.*, 2002, 40, 1645-1652.
133. Lazarus, A. et al. Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. – *Circulation*, 1999, 99, 1041–6.
134. Limongelli, G., T. Maite, D. Charunghai. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. - *European Journal of Heart Failure*, 2010, 12, 114–121.
135. Lin, G. et al. Outcomes of implantable defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. – *Amyloid*, 2010, 17, 166a.
136. Lindqvist, P. Pulsed tissue Doppler and strain imaging discloses early signs of infiltrative cardiac disease: A study on patients with familial amyloidotic polyneuropathy. - *Eur. J. Echocardiography*, 2006, 7, 22-30.
137. Lopez, L. et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. - *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23, 465-95.
138. Lu, C. S. et al. Regulation of the Ca<sup>2+</sup>/CaM-responsive pool of CaMKII by scaffold-dependent autophosphorylation. - *Neuron.*, Vol. 40., 2003, № 6, 1185--1197.
139. Lu Sai et A. Hoey. Changes in Function of Cardiac Receptors Mediating the Effects of the Autonomic Nervous System in the Muscular Dystrophy (MDX) Mouse.- *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2000, 1, Vol. 32., 143-152.
140. MacDonald J. R. et al. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. – *Neurology*, 2002, 59, 1876-80.
141. Maceira, A. M. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis, *Circulation*, 2005, № 111, 186-193.
142. Machuca-Tzili, L. et al. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. - *Muscle Nerve*, 2005, 1, Vol. 32, 1-18.
143. Maisel, A. S. et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. - *N Engl J Med.*, 2002, 347, 161–167.

144. Markesbery, W. R., R. C. Griggs, R. P. Leach. Late onset hereditary distal myopathy. – *Neurology*, 1974, 24, 127–134.
145. Markham, L. W. et al. Abnormalities of diastolic function precede dilated cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy. - *J Am Soc Echocardiogr.*, 2006, 19, 865–871.
146. Mastaglia, F. L. et N.G. Laing. Distal myopathies: clinical and molecular diagnosis and classification. - *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67, 703–709.
147. Mathieu, J., P. Allard, L. Potvin. A 10 year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy – *Neurology*, 1999, 52, 1658–62.
148. Matsumura, T. et al. Cardiac troponin I for accurate evaluation of cardiac status in myopathic patients. - *Brain Dev.*, 2007, 8, Vol. 29, 496-501.
149. Melacini, P., C. Villanova, E. Menegazzo. Correlation between cardiac involvement and CTG trinucleotide repeat length in myotonic dystrophy. - *J Am Coll Cardiol.*, 1995, 25, 239–45.
150. Merino, J. L. et al. Mechanisms of sustained ventricular tachycardia in myotonic dystrophy: implications for catheter ablation. – *Circulation*, 1998, 98, 541-546.
151. Mertens, L. et al. Early regional myocardial dysfunction in young patients with Duchenne muscular dystrophy. - *J Am Soc Echocardiogr.*, 2008, 21, 1049-1054.
152. Meune, C. et al. Reliable detection of early myocardial dysfunction by tissue Doppler echocardiography in Becker muscular dystrophy. - *Heart.*, Vol. 90., 2004, № 8, 947–948.
153. Mital, A et al. Molecular characterization of Duchenne muscular dystrophy and phenotypic correlation. - *J Neurol Sci.*, 1998, 157, 179-186.
154. Miyoshi, K. et al. Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. – *Brain*, 1986, 109, 31–54.
155. Modoni, A. et al. Characterization of the Pattern of Cognitive Impairment in Myotonic Dystrophy Type 1. - *Arch Neurol.*, 2004, 61, 1943-1947.
156. Mohyuddin, T., I. B. Jacobs, R. C. Bahler. B-type natriuretic peptide and cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. - *Int J Cardiol.*, 2007, 119, 389–391.
157. Monaco et al. Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. – *Nature*, 1986, 323, 646-650.
158. Mor-Avi, V. et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. - *European Journal of Echocardiography*, 2011, 12, 167–205.

159. Moreo, A et al. Influence of myocardial fibrosis on left ventricular diastolic function: noninvasive assessment by cardiac magnetic resonance and echo. - *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009, 2, 437–443.
160. Mori, K. et al. Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. – *Echocardiography*, 2007, 24, 598–608.
161. Mori, K. et al. Plasma levels of natriuretic peptide and echocardiographic parameters in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. - *Pediatr Cardiol.*, 2002, 23, 160–166.
162. Moriuchi, T. et al. Autopsy analysis of the muscular dystrophies. - *Tokushima J. Exp. Med.*, 1993, № 40, 83–93.
163. Muchir, A. et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). - *Hum Mol Genet.*, 22, 2000, 9, 1453-9.
164. Muller, T. et al. Dilated cardiomyopathy may be an early sign of the C826A Fukutin-related protein mutation. - *Neuromuscul Disord.*, 2005, 15, 372–376.
165. Mussini, I. et al. Myotonic dystrophy protein kinase expressed in rat cardiac muscle is associated with sarcoplasmic reticulum and gap junctions. - *J Histochem Cytochem.*, 1999, 3, Vol. 47, 383-92.
166. Nagueh, S. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. - *J Am Soc Echocardiogr.*, 2009, 2, Vol. 22, 107-133.
167. Nan, D. et al. Progressive cardiomyopathy as manifestation of mitochondrial disease. - *Postgrad Med. J.*, 2002, 78, 298–299.
168. Nguyen, H. H. et al. Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: a study of 12 cases. - *J Am Coll Cardiol.*, 1988, 11, 662-671.
169. Nicholson, L.V.B. et al. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 2. Correlations within individual patients. - *J Med Genet.*, 1993, 30, 737–744.
170. Nigro, G., L. Comi, L. Politano. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. - *Int. J. Cardiol.*, 1990, 26, 271–7.
171. Nonaka, K. et al. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. - *J Neurol Sci.*, 1981, 51, 141–155.
172. North, K. N., G. Miller, S.T. Iannaccone. Cognitive dysfunction as a major presenting feature of Backer's muscular dystrophy. – *Neurology*, 1996, 46, 461-465.

173. Norwood, F. et al. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. - *Eur J Neurol.*, 2007, 12, Vol. 14, 1305-12.
174. Ogata, H. et al. Myocardial strain changes in Duchenne muscular dystrophy without overt cardiomyopathy. - *Int J Cardiol.*, 2007, 115, 190–195.
175. Okamoto, S. et al. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. – *Amyloid*, 2011, 4, Vol. 18, 200-5.
176. Olofsson, B. et al. Electrocardiographic findings in myotonic dystrophy. - *Br Heart J.*, 1988, 59, 47–52.
177. Olsen, D. B., M. C. Orngreen, J. Vissing. Aerobic training improves exercise performance in facioscapulohumeral muscular dystrophy. – *Neurology*, 2005, 6, Vol. 64, 1064-6.
178. Payan, C. A. et al. Periodic salbutamol in facioscapulohumeral muscular dystrophy: a randomized controlled trial. - *Arch Phys Med Rehabil.*, 2009, 7, Vol. 90, 1094-101.
179. Pelargonio, G., A. Dello Russo, T. Sanna. Myotonic dystrophy and the heart. - *Heart*, 2002, 88, 665–70.
180. Penisson-Besnier, I., C. Dumez, D. Château. Autosomal dominant late adult onset distal leg myopathy. - *Neuromuscul . Disord.*, 1998, 8, 459–66.
181. Perloff, J., W. Roberts, A. de Leon. The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy. An electrocardiographic-pathologic correlative study. – *Am Med.*, 1967, 42, 179–188.
182. Phillips, M. F. et al. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. - *Am J Respir Crit Care Med.*, 2001, 164, 2191–2194.
183. Phillips, M. F. et P. Harper. Cardiac disease in myotonic dystrophy. - *Cardiovasc Res.*, 1997, 33, 13-22.
184. Picken, M. M. Amyloidosis-where are we now and where are we heading? - *Arch Pathol Lab Med.*, 2010, 4, Vol. 134, 545-51.
185. Planté-Bordeneuve, V. The diagnosis and management of familial amyloid polyneuropathy. - *Rev Neurol.*, 2006, 11, Vol. 162, 1138-46.
186. Politano, L. et al. Gentamicin administration in Duchenne patients with premature stop codon. Preliminary results. - *Acta Myol.*, 2003, 22, 15-21.
187. Poppe, M. et al. Cardiac and respiratory failure in limb-girdle muscular dystrophy 2I. - *Ann Neurol.*, 2004, 56, 738–741.

188. Pruszczyk, P., A. Kostera-Pruszczyk, A. Shatunov. Restrictive cardiomyopathy with atrioventricular conduction block resulting from a desmin mutation. - *Int. J. Cardiol.*, 2007, 25, Vol. 117(2), 244-53.
189. Prystowsky, E. et al. The natural history of conduction system disease in myotonic muscular dystrophy as determined by serial electrophysiologic studies. – *Circulation*, 1979, 60, 1360-1364.
190. Ramaciotti, C. et al. Left ventricular function and response to enalapril in patients with Duchenne muscular dystrophy during the second decade of life. - *Am. J. Cardiol.*, 2006, 98, 825.
191. Rapezzi, C. et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. - *European Heart Journal*, 2013, 34, 520–528.
192. Rapezzi, C. et al. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. - *Nat Rev Cardiol.*, 2010, 7, Vol. 7, 398–408.
193. Rapezzi, C. et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. – *Circulation*, 2009, 13, Vol. 120, 1203-12.
194. Rapezzi, C., L. Riva, C. C. Quarta. Gender-related risk of myocardial involvement in systemic amyloidosis. - *Amyloid.*, 2008, 1, Vol. 15, 40-8.
195. Ricci, E. et al. Progress in the molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy and correlation between the number of KpnI repeats at the 4q35 locus and clinical phenotype. - *Ann Neurol.*, 1999, 6, Vol. 45, 751-7.
196. Rosales, X. et al. Cardiovascular magnetic resonance of cardiomyopathy in limb girdle muscular dystrophy 2B and 2I. - *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.*, 2011, 13, 3.
197. Roses, A. D., M. H. Herbstreith, S. H. Appel. Membrane protein kinase in Duchenne muscular dystrophy. – *Nature*, 1975, 254, 350-351.
198. Rubinow, A., M. Skinner, A. Cohen. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. – *Circulation*, 1981, 63, 1285–8.
199. Rubinsztein, J. S. et al. Mild myotonic dystrophy is associated with memory impairment in the context of normal general intelligence. - *J Med Genet.*, 1997, 34, 229-233.
200. Rudski, L. G. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. - *J Am Soc Echocardiogr.*, 2010, 23, 685-713.

201. Ryuichiro, A. et al. Cardiac Involvement in Mitochondrial Diseases. – *Circulation*, 1995, 91, 955-961.
202. Saraiva, M. J., S. Birken, P. P. Costa. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). - *J Clin Invest.*, 1984, 1, Vol. 74, 104-19.
203. Sattianayagam, T. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. - *European Heart Journal*, 2012, 9, Vol. 33, 1120-1127.
204. Sebastian, J. B. et al. Longitudinal Left Ventricular Function for Prediction of Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis. - *JACC.*, Vol. 60., 2012, № 12, 1067- 1076.
205. Senderek, J., S. M. Garvey, M. Krieger et al. Autosomal-dominant distal myopathy associated with a recurrent missense mutation in the gene encoding the nuclear matrix protein, matrin 3. - *Am J Hum Genet.*, 2009, 4, Vol. 84, 511-8.
206. Shahrizaila, N. W., J. M. Kinnear, A. J. Wills. Respiratory involvement in inherited primary muscle conditions. - *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77, 1108–1115.
207. Shimizu, T. et al. Long-term combined therapy with an angiotensin type I receptor blocker and an angiotensin converting enzyme inhibitor prolongs survival in dilated cardiomyopathy. - *Jpn Heart J.*, 2002, 43531–543.543.
208. Shimokawa, M et al. Novel isoform of the protein kinase: gene product of myotonic dystrophy is localized in the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. - *Am J Pathol.*, 1997, 150, 1285–1295.
209. Simonds, A. K. et al. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. – *Thorax*, 1998, 53, 949–952.
210. Stangou, A. et al. Progressive cardiac amyloidosis following liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy: implications for amyloid fibrillogenesis. – *Transplantation*, 1998, 66, 229–33.
211. Statland, J. M. et R. Tawil. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: molecular pathological advances and future directions. - *Curr Opin Neurol.*, 2011, 5, Vol. 24, 423-8.
212. Steven, R. et L. Cooper. Getting to the heart of the matter: cardiac involvement in transthyretin-related amyloidosis. - *European Heart Journal*, 2013, 34, 483–485.
213. Stevenson, W., J. Perloff, J. Weiss. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: evidence for selective, genetic electrophysiologic cardiac involvement. - *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1990, 15, 292–9.

214. Streib, E., D. Meyers, S. Sun. Mitral valve prolapse in myotonic dystrophy. - *Muscle Nerve*, 1985, 8, Vol. 8, 650-3.
215. Suhr O. B., I. H. Svendsen, R. Andersson. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. - *J Intern Med.*, 2003, 3, Vol. 254, 225-35.
216. Suselbeck, T. et al. Midwall myocardial fibrosis in Becker-Kiener muscular dystrophy. - *Zeitschrift fur Kardiologie.*, Vol. 94, 2005, № 7, 465–468.
217. Sveen, M. et al. Cardiac involvement in patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2 and Becker muscular dystrophy. - *Arch Neurol.*, 2008, 65, 1196–1201.
218. Taslima, B. al. Pressure-Volume Relationships in Patients With Transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis Secondary to V122I Mutations and Wild-Type Transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). *Circ Heart Fail.*, 2011, 4, 121-128.
219. Tawil, R., et al. Facioscapulohumeral dystrophy: a distinct regional myopathy with a novel molecular pathogenesis. FSH Consortium. - *Ann Neurol.*, - 1998, 3, Vol. 43, 279-82.
220. Tawil, R. et al. Evidence for anticipation and association of deletion size with severity in facioscapulohumeral muscular dystrophy. The FSH-DY Group. - *Ann Neurol.*, 1996, 6, Vol. 39, 744-8.
221. Tawil, R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. – *Neurotherapeutics*, 2008, 4, Vol. 5, 601-6.
222. Tawil, R. et S. M. Van Der Maarel. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. - *Muscle Nerve*, 2006, 1, Vol. 34, 1-15.
223. Tojo, K., A. Tsuchiya-Suzuki, Y. Sekijima. Upper limb neuropathy such as carpal tunnel syndrome as an initial manifestation of ATTR Val30Met familial amyloid polyneuropathy.- *Amyloid.*, 2010, 1, Vol. 17, 32–35.
224. Townsend, J. P., T. Bøhn et K. M. Nielsen. Probability of detecting horizontal gene transfer in bacterial populations. - *Front. Microbiol.*, 2012, № 3, 27.
225. Trevisan, C.P. et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy and occurrence of heart arrhythmia. - *Eur Neurol.*, 2006, 1, Vol. 56, 1-5.
226. Turner, C. et al. Centre for Neuromuscular Diseases 1st (1st December 2010), and 2nd (2nd May 2012) myotonic dystrophy workshops, London, UK and the myotonic dystrophy standards of care and national registry meeting, Newcastle, UK July 2011. - *Neuromuscular Disorders*, 2013, 12, Vol. 23, 1069-1080.
227. Ueda, H. et al. Myotonic dystrophy and myotonic dystrophy protein kinase. - *Proq Histochem Cytochem.*, 2000, 3, Vol. 35, 187-251.

228. Van der Kooi, A. et al. The heart in limb girdle muscular dystrophy. – *Heart*, 1998, 79, 73–77.
229. Van der Ven, P. et al. Myotonic dystrophy kinase is a component of neuromuscular junctions. - *Hum Mol Genet.*, 1993, 2, 1889–1894.
230. Vanier, T. M. et al. Dystrophia myotonica in childhood. – *BMJ*, 1960, 1, 1284–1288.
231. Vignaux, O et al. Right ventricular MR abnormalities in myotonic dystrophy and relationship with intracardiac electrophysiologic test findings: initial results. - *Radiology*, 2002, 1, Vol. 224, 231-5.
232. Vincken, W. G., M. G. Elleker, M. G. Cosio. Flow-volume loop changes reflecting respiratory muscle weakness in chronic neuromuscular disorders. - *Am J Med.*, 1987, 83, 673–680.
233. Vita, G. et al. Familial oculopharyngeal muscular dystrophy with distal spread. - *J Neuro.*, 1983, 230, Vol. 1, 57–64.
234. Wahbi, K. et al. Cardiac assessment of limb-girdle muscular dystrophy 2I patients: an echography, Holter ECG and magnetic resonance imaging study. - *Neuromuscul Disord.*, 2008, 18, 650–655.
235. Weber, K.T. et al. Angiotensin 2 and extracellular matrix homeostasis. - *Int J Biochem Cell Biol.*, 1999, № 31, 395-403.
236. Welander, L. Myopathia distalis tarda hereditaria. - *Acta Medica Scandinavica*, 1951, 141, (suppl 265), 1–124.
237. Wenzel, K. et al. Dysfunction of dysferlin-deficient hearts. - *J Mol Med.*, 2007, 85, 1203–1214.
238. Wilczek, H. E., M. Larsson, B. G. Ericzon. Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). - *Amyloid.*, 2011, 18, Suppl 1., 188–190.
239. Williams, I.A. et D.G. Allen. Intracellular calcium handling in ventricular myocytes from mdx mice. - *American Journal of Physiology*, 2007, 2, Vol. 292, H846–H855.
240. Woolf, P. J. et al. Alterations in dihydropyridine receptors in dystrophin-deficient cardiac muscle. - *American Journal of Physiology*, 2006, 6, Vol. 290, H2439–H2445.
241. Yasuda, S. et al. Dystrophic heart failure blocked by membrane sealant poloxamer. – *Nature*, 2005, № 436, 1025–1029.
242. Yotsukura, M. et al. Nine-year follow-up study of heart rate variability in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. - *Am Heart J.*, 1998, 136, 289–296.

243. Yotsukura, M. et al. Circadian rhythm and variability of heart rate in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. - *Am J Cardiol.*, 1995, 76, 947–951.
244. Yue, Y. et al. Microdystrophin gene therapy of cardiomyopathy restores dystrophin-glycoprotein complex and improves sarcolemma integrity in the mdx mouse heart. – *Circulation*, Vol. 108, 2003, № 13, 1626–1632.
245. Zhou, G. et al. Current understanding of dystrophin-related muscular dystrophy and therapeutic challenges ahead. - *Chinese Medical Journal*, 2006, 16, Vol. 119, 1381-1391.