

ОПИСАНИЕ НА ПРЕДЛОЖЕНИЕТО ЗА ЗАБОЛЯВАНЕ
в съответствие с чл. 11, ал. 2 от Наредба № 16 от 30.07.2014 г. за условията и реда
за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и
референтните мрежи за редки заболявания. Издадена от Министъра на
здравеопазването, обн., ДВ, бр. 67 от 12.08.2014 г.

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването:

**МЕЛАС синдром – Миопатия, Енцефалопатия, Лактатна Ацидоза и Инсултopodobни
Епизоди синдром (MELAS)**

Определение на заболяването:

Митохондриално заболяване, предизвикано от мутации в митохондриалния геном (най-често - A3243G), характеризиращо се с нарушен енергиен метаболизъм в митохондриите и засягане на различни органи и системи.

Проявява се най-често с бърза уморяемост, лактатна ацидоза, забавяне в развитието, инсулт-подобни епизоди, епилептични пристъпи, друга неврологична симптоматика, гастроинтестинални нарушения (безапетитие, дисмотилитет, констипация, псевдообструкция..), загуба на слух, диабет и други.

Към момента няма разработена терапия за МЕЛАС, третира се симптоматично епилепсията и гастроинтестиналната симптоматика. По отношение на нарушения енергиен метаболизъм се прилага комбинация от хранителни добавки.

Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен) **E71.3**

Моля, посочете четирицифрен код на заболяването съгласно номенклатурата МКБ-10. Ако такъв не е наличен, моля изложете предложението за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.

Код на заболяването по **Orpha code: 550**

Епидемиологични данни за заболяването в Република България

Няма данни за епидемиологията в България. Според световни данни честотата е 0,6/ 100 000 души, в зависимост от степента на увреждане на митохондриите и симптоматиката, преживяемостта може да варира. Обикновено пациентите преживяват от 10 до 35 годишна възраст.

Посочете епидемиологични данни за заболяването в Република България. Данните трябва да включват информация на български език за заболяемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в българска обща популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.

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

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в България с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз. Данните трябва да включват информация, преведена на български език за заболяемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в европейска популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.

Приема се че възрастните страдащи от всички форми на митохондриални заболявания са около 12,5 на 100 000 души популация.

Предполага се че митохондриалните заболявания възникващи в детска възраст са в диапазона от 0,5 до 1,5 случая на 100 000.

Честотата на МЕЛАС синдром в Европа според актуални данни е 0,6/ 100 000.

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

1. Schaefer A., Lim A., Gorman G., Epidemiology of Mitochondrial Disease. Diagnosis and Management of Mitochondrial Disorders. 2019, pp 63-79
2. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order)
Editor-in-chief : Ana Rath – Editor of the report : Moï Yamazaki Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, 2022; 1 : Diseases listed in alphabetical order http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases
3. Gorman G., Schaefer A., Ng Y et al. Prevalence of Nuclear and Mitochondrial DNA Mutations Related to Adult Mitochondrial Diseases. Ann Neurol. 2015;77(5):753-9. doi: 10.1002/ana.24362

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

Заболяването съответства на дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето (не повече от 5 на 10 000 души от населението на Европейския съюз).

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

Критерии за диагностициране на заболяването

MELAS синдром се диагностицира на база на комплекс от критерии:

1. Клинични симптоми: бърза уморямост при физическо натоварване, повръщане, забавено физическо развитие, нарушения във функцията на автономната нервна система, гърчова симптоматика, загуба на слух.
2. Биохимичен анализ на кръвен серум и/ или цереброспинална течност. Повишени нива на лактат и пируват
3. Откриване на патогенни мутации в мтДНК геном, най-често се среща мутацията m.3243A>G, но се срещат и други, при които се наблюдава МЕЛАС фенотипна изява.
4. В някои случаи се налага мускулна биопсия с последващ хистологичен и хистохимичен анализ (модифицирано Gomori трихромно оцветяване)
5. Образни изследвания – ЯМР – откриване на зони с характерни лезии

Насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система

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

Моля, подкрепете информацията за критериите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

1. Parikh S., Goldstein A., Koenig MK et al, Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genetics in Medicine. 2015; 17: 689–701
2. Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Под редакцията на Акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н., Проф. д-р И. Търнев, д.м.н., Доц. Д-р Т. Чамова, д.м. София, 31.01.2019 година

Алгоритми за диагностициране на заболяването

1. Анамнеза – откриване на един или няколко от симптомите характерни за митохондриално заболяване - бърза уморяемост при физическо натоварване и хронична умора, повръщане и други гастроинтестинални симптоми, забавено физическо развитие, нарушения във функцията на автономната нервна система, гърчове.
2. Лабораторни изследвания на кръв - лактат (след хранене), пируват, коензим 10, зедно със стандартна ПКК и биохимия
3. Генетично изследване за мутация в мтДНК в материал от урина (епителни клетки), кръв или епител от лигавица на устната кухина.
4. Консултация със специалист по генетични заболявания, невролог, гастроентеролог, аудиолог, кардиолог.

Моля, посочете алгоритми за диагностициране на заболяването. Моля, включете информация на български език за анамнезата и диференциалната диагноза на заболяването, набора от лабораторни, образни и хистологични изследвания, необходимост от генетични изследвания и медико-генетично консултиране, други изследвания. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

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

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

1. Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Под редакцията на Акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н., Проф. д-р И. Търнев, д.м.н., Доц. Д-р Т. Чамова, д.м. София, 31.01.2019 година
2. Тинчева Р, Митохондриални болести- генетика, диагноза, профилактика. Педиатрия, 2004. 2:7-13
3. Тинчева Р, Митохондриални болести. Практическа педиатрия, 2010, 2, 22-24
4. Авджиева-Тзавелла Д., Митохондриални болести, стр. 111-113, Педиатрия, Учебник за студенти по медечена под редакцията на проф. И. Литвиненко и доц. Д. Авджиева-Тзавелла, Издателство „Арбилис“, София, България, 2019
5. Kendall FD, Mitochondrial disorders: Overview of diagnostic tools and new diagnostic trends. *Journal of Pediatric Biochemistry*. 2012;2(4):193-203. DOI: 10.3232/jpb-12-00003
6. Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS et al, Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):573-584. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00098-3.
7. Magner M, Kolářová H, Honzik T, et al. Clinical manifestation of mitochondrial diseases. *Dev Period Med*. 2015;19(4):441-9.10.
8. Yu N, Zhang YF, Zhang K, et al. MELAS and Kearns-Sayre overlap syndrome due to the mtDNA m. A3243G mutation and large-scale mtDNA deletions. *eNeurologicalSci*. 2016;4:15–18.

Алгоритми за лечение на заболяването

Към момента няма открито лечение за MELAS синдром, както и за останалите митохондриални заболявания.

Терапията им се базира на суплементиране с високи дози добавки които стимулират енергийния метаболизъм и отстраняването на свободните радикали получени в резултат от несъвършената функция на митохондриите: Коензим Q10 (убихинон и убихинол), Идебенон, витамини от група В –(най-вече В2 – рибофлавин), Алфа липоева киселина, вит.С, фолат, креатин и т.н.

Във връзка с увеличаване на нивата на азотен окис, недостига на който се приема за един от факторите за възникване на инсултподобните епизоди, при MELAS се предлага приемане на L-arginine или L-citruline (също и цитрулин малат) – които са перкуратори на

NO в организма.

Епилептичните пристъпи се третират с подходящи антиепилептични медикаменти като трябва да се избягва Валпроевата киселина поради изразения и негативен ефект върху митохондриите.

Възникналите симптоми от страна на различните органи и системи се лекуват симптоматично.

При необходимост от оперативна интервенция трябва да се подхожда с внимание към периоперативния период (гладуването да се сведе до минимум) и анестезията.

Съществуват списъци на „одобри за употреба медикаменти“ и такива които следва да се ползват с повишено внимание“:

Таблица 1 – одобрени за употреба медикаменти при митохондриални пациенти

Категория	Генерично наименовани
ACE inhibitors	captopril, perindopril, enalapril, lisinopril
Analgesics – Antipyretics	acetaminophen (Paracetamol), salicylates
Anesthetics	articain, bupivacaine, lidocain, halothane, isoflurane, sevoflurane, barbiturates, fentanyl, ketamine, midazolam / benzodiazepine, propofol
Antiarrhythmics	amiodarone, beta blockers
Antibiotics	ceftriaxone, chloramphenicol, linezolid, quinolones, tetracyclines
Antidiabetic drugs	biguanide drugs (metformin), thiazolidinedione (glitazones)
Antiepileptic drugs	barbiturates, carbamazepine, gabapentin, levetiracetam, oxcarbazepine, perampanel, phenytoin, rufinamide, stiripentol, topiramate
Antipsychotic / neuroleptic drugs / antidepressants	amitriptyline, amoxapine, chlorpromazine, clozapine, fluoxetine, fluphenazine, haloperidol, quetiapine, risperidone
Antiretroviral drugs	eg zidovudine, abacavir
Bisphosphonates	eg pamidronate, alendronate
Cannabidiol	
Chemotherapeutics	eg carboplatin, doxorubicin, ifosfamide
Ethanol	
Fibrate drugs	clofibrate, ciprofibrate
Immunotherapeutics	interferons
NSAIDs	eg diclofenac, indomethacin, naproxen
Statins	eg cerivastatin, simvastatin
Steroids	eg hydrocortisone, dexamethason, prednisone

Таблица 2: Медикаменти които да се избягват или ползват с повишено внимание при митохондриални пациенти:

Специфично лекарство	Повишено внимание към:
Валпроева киселина	Трябва да се използва само при изключителни обстоятелства. Абсолютно е противопоказана при пациенти с мутации в гена <i>POLG</i> или при пациенти със симптоми суспектни за <i>POLG</i> заболяване. Не трябва да се използва при засягане на черния дроб.
Аминогликозиди	При специфични мтДНК мутации (12S rRNA) може да предизвика глухота. В спешни ситуации може да се използва, ако ползата от аминогликозида е по-голяма от очакваните странични ефекти. При необходимост от продължително лечение трябва да се направи скрининг за мутации и/или да се омени антибиотика.
Миорелксанти (при анестезия)	При пациенти с миопатия не трябва да се използват или при необходимост само под стриктен мониторинг.
Специфична ситуация	Повишено внимание към:
Обща анестезия и хирургични интервенции	Периодът на гладуване преди анестезия трябва да е максимално кратък. При продължителна анестезия трябва да се осигури прием на течности и калории чрез глюкозни инфузии, освен ако пациентът не е на кетогенна диета.
Продължителност на лечението	Чести странични ефекти при продължителен прием на медикаменти. При всеки отделен пациент трябва да се обсъдят ползите и рисковете от съответната продължителна терапия.
Бъбречна недостатъчност	Голяма част от медикаментите се екскретират през бъбреците. При нарушена бъбречна функция трябва да се коригират дозите или дозовите режими.
Повишен лактат в кръв	Пациентите с митохондриална болест могат да са с лактатна ацидоза. В тези случаи медикаменти повишаващи киселинността не се използват или при необходимост се прилагат под стриктен мониторинг.

Физикалната терапия и рехабилитацията са неразделна част от цялостния подход при лечението на митохондриалните заболявания.

Моля, посочете алгоритми за лечение на заболяването. Моля, включете информация на български език за терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност, водещи специалисти при провеждане на лечението и необходимостта от консултации с други специалисти, препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

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

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за лечение на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

1. El-Hattab A, Emrick L, Williamson K et al, The effect of citrulline and arginine supplementation on lactic acidemia in MELAS syndrome. *Meta Gene*. 2013;1:8-14. doi: 10.1016/j.mgene.2013.09.001
2. Rikimaru M, Ohsawa Y, Wolf A et al, Taurine Ameliorates Impaired the Mitochondrial Function and Prevents Stroke-like Episodes in Patients with MELAS. *Intern Med*. 2012;51(24):3351-7. doi: 10.2169/internalmedicine.51.7529.

3. Parikh S, Saneto R, Falk M et al, A Modern Approach to the Treatment of Mitochondrial Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2009 Nov; 11(6): 414–430. doi: 10.1007/s11940-009-0046-0
4. Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS et al, Consensus-based statements for the management of mitochondrial stroke-like episodes. *Wellcome Open Res*. 2019; 4: 20, doi: 10.12688/wellcomeopenres.15599.1
5. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK et al, Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society, *Genet Med*, 2015;17(9):689-701
6. De Vries MC, Brown DA, Allen ME et al, Safety of drug use in patients with a primary mitochondrial disease: An international Delphi-based consensus. *JIMD*, 2020;43, (4): 800-818
7. Wenz T, Williams SL, Bacman, SR et al, Emerging therapeutic approaches to mitochondrial diseases, *Developmental Disabilities Research Reviews*, 2010; 16(2):219-229. doi: 10.1002/ddrr.109.
8. Muraresku C, McCormick E, Falk M, Mitochondrial Disease: Advances in Clinical Diagnosis, Management, Therapeutic Development, and Preventative Strategies, *Curr Genet Med Rep*. 2018; 6(2):62-72. doi: 10.1007/s40142-018-0138-9.

Алгоритми за проследяване на заболяването

МЕЛАС както и другите митохондриални заболявания, има мултисистемни прояви, което обуславя необходимостта от мултидисциплинарна медицинска грижа в процеса на проследяване^{1,2}. Консенсусът¹, издаден от Mitochondrial Medicine Society дава следните насоки за видовете изследвания и тяхната честота:

Консенсус за видовете изследвания и тяхната честота¹

Изследване	При диагностициране	На интервал от 1-2 години	При необходимост	Коментари
Аудиологично изследване	X	X		
Кардиология:				
Кръвно налягане	X	X		
Ехокардиограма	X	X		Ехокардиограмата може да се прави и по-рядко при пациенти с нисък риск, след няколкогодишно наблюдение
ЕКГ	X	X		
Холтер			X	Холтер запис в зависимост от основната диагноза и риска от сърдечен блокаж; до всеки 3-6 месеца за нарушения, свързани с висок риск от аритмии, при пациенти с делеция на мДНК
ЯМР на сърце			X	
Ендокринология:				Ендокринният скрийнинг силно се препоръчва при пациенти с мДНК делеции
Основни показатели	X	X		
Ca, Mg, phosphate	X	X		
Cortisol-ACTH-aldosterone-renin			X	
Ca и phosphate в урина	X	X		
Гонадотропини			X	
Хемоглобин A1c	X	X		
Паратиroidен хормон	X		X	

Изследване	При диагностичиране	На интервал от 1-2 години	При необходимост	Коментари
TSH, FT3, FT4	X	X		
Витамин Д	X	X		
Двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия			X	Прилага се при необичайни фрактури
Гастроентерология:				
Амилаза-липаза			X	
Трансаминаза	X	X		
Фекална еластаза			X	
Оценка на гълтателния рефлекс			X	
Растеж и антропометрични параметри	X	X		Препоръчва се при всяко посещение
Хематология:				По-рутинно при тези с висок риск или симптоматична дисфункция на костния мозък
ПКК с диф. Броене	X		X	
Желязо и съпътстващи параметри, вкл. феритин			X	
Имунология			X	При хронични инфекции
Неврология:				
Оценка на развитието и когнитивните функции	X	X		Клинична оценка или невропсихологични тестове; тестване се препоръчва при регресия
ЕЕГ			X	
Офталмология:				
Преглед	X	X		
Електроретинограма			X	
Оптическа кохерентна томография			X	
Психиатрия:				
Скрининг за нарушения настроението и безпокойство	X	X		
Пулмология:				
Дихателна функция			X	Особено при миопатия, ако е неамбулаторна или с дисфункция на мозъчния ствол
Полисомнограма			X	
Нефрология:				
Пълен метаболитен панел с Mg и phosphate	X	X		
Албумин/кретин в урина	X	X		

Препоръчват се следните периодични (на 1-2 години) или при необходимост консултации със специалисти^{1,2}:

- Аудиолог
- Кариолог
- Ендокринолог
- УНГ
- Гастроентеролог
- Генетик
- Хематолог
- Имунолог
- Нефролог
- Невролог
- Офталмолог
- Ортопед
- Палиативна грижа
- Физиотерапевт
- Психиатър

- Психолог (вкл. семейно консултиране)
- Пулмолог
- Социален работник
- Оценка на съня
- Терапевтични услуги, като физиотерапия, логопедия и трудотерапия

Моля, посочете алгоритми за проследяване на заболяването. Моля, включете информация на български език за прогнозата на заболяването, необходимостта от последващи болнични и извънболнични грижи, водещи специалисти при проследяването и необходимостта от консултации с други специалисти, възможни усложнения, честота и тежест на усложненията и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

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

1. Coelho M, Martins E, Vilarinho, L, Diagnosis, management, and follow-up of mitochondrial disorders in childhood: a personalized medicine in the new era of genome sequence. Eur J Pediatr, 2019 ;178(1):21-32
2. Parikh S, Goldstein A, Karaa A et al, Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genet Med. 2017;19(12):10.1038/gim.2017.107. doi: 10.1038/gim.2017.107

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за проследяване на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

МЕЛАС синдром както и останалите митохондриални заболявания налага пълен спектър от рехабилитация, който се определя от тежестта на симптомите.

Физикална рехабилитация, за поддържане на физическите способности за движение и забавяне прогресията на симптомите. Тренировките за издръжливост при пациенти с митохондриални болести спомагат за повишена митохондриална биогенеза, антиоксидантна ензимна активност, мускулна митохондриална ензимна активност, максимално поглъщане на кислород и повишена периферна мускулна сила. От клинична гледна точка това води до подобрени клинични симптоми и намаляване на нивата на лактат в кръвта в покой и след тренировка.

Консултация с психолог и подкрепа за поддържане на психическия и емоционален статус. **Образователна подкрепа**, съставяне на индивидуални планове за обучение съобразени със способностите на болния.

Трудова и социална защита – тъй като митохондриалните заболявания засягат както физическите така и умствените способности на засегнатите хора, те се нуждаят от специална подкрепа в тази насока.

Моля, посочете алгоритми за рехабилитация на заболяването. Моля, включете информация на български език за необходимостта и потребностите от специализирана рехабилитация, в това число физикална, мерки за социална интеграция, специални образователни нужди, професионално ориентирани и преквалификация, психологическа помощ. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

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

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за рехабилитация на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

1. Parikh S, Goldstein A, Karaa A et al, Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 2017;19(12):10.1038/gim.2017.107. doi: 10.1038/gim.2017.107

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

Мутациите предавани чрез митохондриална ДНК могат да бъдат профилактирани чрез т.нар метод митохондриална заместваща терапия (MRT – mitochondrial replacement therapy) познат още и като Mitochondrial gene therapy.

MRT е нова форма на репродуктивно инвитро оплождане, която работи на принципа на заместване на мутиралата мтДНК на жената със здрава от яйцеклетка от здрав донор. MRT включва различни техники като трансфер на вретена (ST), пронуклеарен трансфер (PNT) или трансфер на полярно тяло (PBT). Зачеването на здраво бебе без генетични нарушения и прекратяването на смъртоносните митохондриални разстройства са главният мотив на тази техника. При жени които доказано носят хетероплазмен товар с патогенни мутации в мтДНК, чрез ин витро оплождане, MRT осигурява заместване на дефектните митохондрии със здрави такива, за да се елиминира риска от предаване на мутацията.

Моля, посочете дейности за профилактика на заболяването, ако такива са приложими. Моля, включете информация на български език за необходимата първична, вторична и третична превенция, рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

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

1. SharmH, Singh D, Mahant A et al, Development of mitochondrial replacement therapy: A review. *Heliyon.* 2020;6(9):e04643. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04643

Моля, подкрепете информацията за необходимите мерки за профилактика на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации

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

Моля, опишете предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба, включително обосновани предложения за допълнения и изменения. Предложенията трябва да целят подобряване на достъпа до качествени, адекватни и навременни медицински и здравни грижи, както и оптимизиране на използваните ресурси в здравната система, в това число материални и човешки. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

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

В България има 3 доказани случая на пациенти с диагноза MELAS синдром.

Момчета на 20 и 14 годишна възраст и жена на 32 години.

При първия пациент симптомите се проявяват около 7 годишна възраст с бърза уморемост и повръщане след физическо натоварване.

След консултации с различни специалисти диагнозата е поставена в Клиниката по генетика на СБАЛ по детски болести „Проф. Иван Митев“. Диагнозата е поставена на база анамнестични данни за бърза уморемост, повръщане, трайно намален апетит, повишени нива на лактат в кръвен серум, ЕМГ с отклонения от нормата и секвениране на митохондриален геном.

След поставяне на диагнозата са проведени допълнителни консултации със специалисти от САЩ и Италия с цел уточняване на терапевтичния подход.

Симптоматиката му се задълбочава с течение на времето като към първоначалните симптоми се добавят забавено физическо и психическо развитие, депресия, храносмилателни нарушения, инсулто- подобни епизоди, епилепсия, загуба на слух.

Вторият пациент е с изоставане във физическото и НПР. По повод на оплаквания от нарушения на зрението и неколнократни инциденти със загуба на съзнание, обърканост, падане, неконтанктност, настъпващи внезапно и без продроми, след неколнократни хоспитализации и проведени изследвания, при детето е поставена и генетично верифицирана диагноза MELAS. Носител е на патогенна мутация *MT-TL1 (A3243G)* с 75% хетероплазмия в мтДНК.¹

Жената е диагностицирана през 2020 година чрез генетично изследване а симптоматиката е възникнала след навършване на 20г. възраст, като близките я свързват със стресово състояние. При нея заболяването започва с припадъци, които първоначално са били отдадени на тумор в мозъка за което е претърпяла операция но тази диагноза е отхвърлена. Следва загуба на слух и засилване на гърчовата симптоматика.

И тримата пациенти са на антиепилептична терапия и суплементиране с „коктейл“ от хранителни добавки за подпомагане на енергийния метаболизъм - CoQ10, L-карнитин, Витамини В, С, D, алфа липоева киселина, Фолат, Цитрулин, Таурин и др.

Моля, опишете опита в Република България с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване.

Моля, подкрепете информацията с данни от научни публикации от последните пет години.

Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър.

Тук може да се представи публикуван случай на пациент

1. Колева М., Хачмерян М., Авджиева Д., Божинова В., Генетично верифициран случай на дете с MELAS синдром. Р 109, XXI конгрес по неврология, 2-5 юни, кк Златни пясъци, Българска неврология 2022; 23, Supplement 1, 19