

**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.

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>
<p><b>Наименование на заболяването</b>  <b>Синдром на Кернс-Сайър (Kearns-Sayre syndrome), Митохондриално заболяване G71.3 Митохондриална миопатия, некласифицирана другаде</b></p>
<p>Моля, посочете пълно наименование на заболяването на български език съгласно номенклатурата на МКБ-10. Моля, посочете синоними и алтернативни наименования на заболяването, ако такива съществуват.</p>
<p><b>Определение на заболяването</b>                      Нервно-мускулно заболяване с начало преди 20-год. възраст. Основните симптоми са офталмопареза, пигментна ретинопатия, церебеларна атаксия, проводни сърдечни нарушения, повишен белтък в гръбначномозъчната течност и проксимална миопатия. Характерно е изоставането в ръста, множество ендокринни нарушения, прогресираща загуба на слуха в по-късна възраст.                      Заболяването се дължи на голяма делеция в митохондриалната ДНК (мтДНК), като повечето случаи са спорадични (de novo) и предаване на следващото поколение е изключително рядко. Диагнозата се поставя на базата на клиничната картина и наличието на характерна морфологична находка в скелетната мускулатура, както и типична делеция в мтДНК. Лечението е основно симптоматично и поддържащо и зависи от засегнатите органи.</p>
<p>Моля, напишете кратко описание на заболяването съгласно приетите в България медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. Определението следва да включва информация в резюмиран вид на български език за етиологията, клиничните прояви, генетична консултация и лечение на заболяването.</p>
<p><b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>                      Поради липса на код за самото заболяване, в момента се използва G71.3 Митохондриална миопатия, некласифицирана другаде</p>
<p>Моля, посочете четирицифрен код на заболяването съгласно номенклатурата МКБ-10. Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.</p>
<p><b>Код на заболяването по Orpha code 480</b></p>
<p>Моля, посочете код на заболяването съгласно номенклатурата <i>Orpha code</i> (<a href="http://www.orpha.net">http://www.orpha.net</a>). Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.</p>
<p><b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>                      Не са налице епидемиологични данни за заболяването в България. На база информацията в Orphanet към януари 2022 г. разпространението на заболяването в световен мащаб е 2/100,000. Преживяемостта зависи от броя на органите, които са засегнати и съотношението на засегнатата мтДНК във всеки от тях. В повечето случаи продължителността на живота може да бъде нормална при подходящо поддържащо лечение.</p>
<p>Моля, 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.</p>

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

1. Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – January 2022 - [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_diseases.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_diseases.pdf)
2. Orphanet Rare Disease Database – Kearns-Sayre Syndrome, Expert reviewer: Pr. Josef Finsterer; Last update: October 2019 [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=61&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Kearns-Sayre-syndrome&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Kearns-Sayre-syndrome&title=Kearns-Sayre%20syndrome&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=61&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Kearns-Sayre-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Kearns-Sayre-syndrome&title=Kearns-Sayre%20syndrome&search=Disease_Search_Simple)

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

Не са налице епидемиологични данни за заболяването специално за Европейския съюз. На база информацията в Orphanet към януари 2022 г. разпространението на заболяването в световен мащаб е 2/100,000. Преживяемостта зависи от броя на органите, които са засегнати и съотношението на засегнатата митохондриална ДНК във всеки от тях. Продължителността на живота може да бъде нормална при подходящо поддържащо лечение.

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.

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

1. Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – January 2022 - [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_diseases.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_diseases.pdf)
2. Orphanet Rare Disease Database – Kearns-Sayre Syndrome, Expert reviewer: Pr. Josef Finsterer; Last update: October 2019 [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=61&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=Kearns-Sayre-syndrome&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Kearns-Sayre-syndrome&title=Kearns-Sayre%20syndrome&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=61&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Kearns-Sayre-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Kearns-Sayre-syndrome&title=Kearns-Sayre%20syndrome&search=Disease_Search_Simple)

Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за 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.

Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето  
Честота 1/125,000 според данни на Orphanet

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

Критериите за клинично диагностициране включват триада от прогресивна външна офталмоплегия, пигментна ретинопатия и началото преди 20-годишна възраст, плюс поне един от следните симптоми: проводни сърдечни нарушения, церебрални симптоми (нарушено равновесие или походка), или повишен белтък в ликвора – над 100 mg/dl. Мускулната биопсия често показва наличие на разкъсани червени влакна. Генетичният анализ показва голяма делеция в мтДНК (1.3-10 kb).

Моля, избройте критериите за диагностициране на заболяването (дефиниция на случай). Моля, включете информация на български език за признаците и симптомите на заболяването, етиологията и патогенезата. 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. 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.
2. Shemesh A, Margolin E. Kearns Sayre Syndrome. 2022 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29493966. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482341/>
3. Witters P, Saada A, Honzik T et al, Revisiting mitochondrial diagnostic criteria in the new era of genomics. Genet Med. 2018;20(4):444-451. doi: 10.1038/gim.2017.125.
4. Тинчева Р., Лечение на митохондриалните болести, Практическа педиатрия, 2013, брой 4
5. Миланов И., И. Търнев, Т. Чамова. Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Българска неврология, 20, 2, 1-35, 2019

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.

#### Алгоритми за диагностициране на заболяването

1. Анамнеза – откриване на характерните симптоми - прогресивна външна офталмоплегия, пигментна ретинопатия, проводни сърдечни нарушения, церебрални симптоми (нарушено равновесие или походка), бърза уморяемост при физическо натоварване и хронична умора, гастроинтестинални симптоми, забавено физическо развитие, намален слух и др.
2. Лабораторни изследвания за повишен белтък в гръбначномозъчната течност, както и стандартна ПМК и биохимия
3. МРТ за откриване на типични находки – хиперинтензни лезии в бялото мозъчно вещество, общомозъчна атрофия, атрофия на очедвигателни мускули и оптични нерви
4. ЕКГ и холтер за откриване на типични кардиологични проблеми
5. ЕМГ, ЕЕГ
6. Офталмологични изследвания за откриване на пигментарна ретинопатия
7. Аудиометрия
8. Едокринни изследвания на растежен хормон, кръвно-захарен профил, хормони на щитовидна жлеза
9. Мускулна биопсия за откриване на наличие на разкъсани червени влакна
10. Генетично изследване за делеции в митохондриалната ДНК
11. Консултиране със специалист по генетични заболявания, невролог, кардиолог, офталмолог, отоневролог, гастроентеролог.

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

1. Kornblum C. et al., Mitochondriale Erkrankungen, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)
2. Zhu, Q., Chen, C., Yao, J. Kearns–Sayre syndrome with a novel large-scale deletion: a case report. BMC Ophthalmol. 2022; 22, 35. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-02224-7>
3. Witters P, Saada A, Honzik T et al, Revisiting mitochondrial diagnostic criteria in the new era of genomics. Genet Med. 2018;20(4):444-451. doi: 10.1038/gim.2017.125. Epub 2017 Oct 26.

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.

### Алгоритми за лечение на заболяването

Към момента няма лечение за нито едно митохондриално заболяване, включително Синдром на Кернс-Сайър. На настоящия етап цел на лечението на митохондриалните заболявания е повишаване продукцията на енергия под формата на аденозинтрифосфат (АТФ) и намаляване количеството на свободните радикали, което да доведе до стабилизиране на заболяването. Този ефект обаче се постига само при някои пациенти, като дългосрочната прогноза не е ясна.

Симптоматичната терапия се прилага при всички пациенти и включва контрол на ендокринната функция, оперативни интервенции. Поддържащата терапия включва физиотерапия, логопедична работа, поддържане на дихателната функция и др. Температурната регулация при пациентите с митохондриални болести често е несъвършена и излагането на ниски температури може да доведе до значително охлаждане и криза в продукцията на енергия в клетките. Високите температури също могат да бъдат проблем особено при пациенти с неадекватно потоотделяне.

Оптимизирането на калорийния внос е изключително важно за болните с митохондриални болести. Необходимо е лечение на съществуващите проблеми с гълтането, мотилитета, гастроезофагеалния рефлукс. Общо правило е да се избягват дългите периоди на гладуване. По време на периоди на боледуване, храненето с назогастрална сонда или парентерално трябва да бъде обсъдено.

Медикаментозно лечение – Коензим Q10, MitoQ (дериват на коензим Q10, силен антиоксидант, таргетиращ митохондриите), Рибофлавин (водноразтворим витамин B2), витамин С, Ресвератрол (активира производството на група митохондриални протеини от групата на сиртуина), Креатин (увеличава и подпомага, производството на АТФ, N-ацетил-L-цистеин (NAC - стимулира продукцията на глутатион, който е мощен естествен антиоксидант и детоксикатор, осигуряващ правилното функциониране на клетките), Астаксантин (най-силният естествен антиоксидант) и др. добавки, които стимулират енергийния метаболизъм и отстраняването на свободните радикали.

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

Предвид спецификата на митохондриалните заболявания, трябва да се спазват определени протоколи за спешно поведение в случай на лактатна ацидоза.

При необходимост от оперативно лечение, също трябва да се спазват протоколи по отношение на предоперативната подготовка и анестезията.

Разработени са и регулярно се актуализират списъци с лекарства, които са безопасни за употреба и такива, които трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с митохондриални заболявания (актуалните списъци са представени в двете таблици по-долу).

Таблица 1. Списък с лекарства, проучени и считани за безопасни за употреба

Категория	Генерично наименовани
АСЕ инхибитори	captopril, perindopril, enalapril, lisinopril
Аналгетици, антипиретици	acetaminophen (Paracetamol), salicylates
Анестетици	articain, bupivacaine, lidocain, halothane, isoflurane, sevoflurane, barbiturates, fentanyl, ketamine, midazolam / benzodiazepine, propofol
Антиаритмични	amiodarone, beta blockers

Категория	Генерично наименовани
Антибиотици	ceftriaxone, chloramphenicol, linezolid, quinolones, tetracyclines
Антидиабетни	biguanide drugs (metformin), thiazolidinedione (glitazones)
Антиепилептици	barbiturates, carbamazepine, gabapentin, levetiracetam, oxcarbazepine, perampanel, phenytoin, rufinamide, stiripentol, topiramate
Антипсихотици / невролептици / антидепресанти	amitriptyline, amoxapine, chlorpromazine, clozapine, fluoxetine, fluphenazine, haloperidol, quetiapine, risperidone
Антиретровирусни	eg zidovudine, abacavir
Бифосфонати	eg pamidronate, alendronate
Кацабиол	
Химиотерапевтици	eg carboplatin, doxorubicin, ifosfamide
Етанол	
Фибрати	clofibrate, ciprofibrate
Имунотерапевтици	interferons
НСПВС	eg diclofenac, indomethacin, naproxen
Статини	eg cerivastatin, simvastatin
Стероиди	eg hydrocortisone, dexamethason, prednisone

**Таблица 2. Повишено внимание при предписване на лекарства при пациенти с митохондриални заболявания**

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 смени

		антибиотика.
Миорелксанти (при анестезия)	(при)	При пациенти с миопатия не трябва да се използват или при необходимост само под стриктен мониторинг.
<b>Специфична ситуация</b>		<b>Повишено внимание към:</b>
Обща анестезия и хирургични интервенции	и	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	на	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.

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 консултантски 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. Тинчева Р., Лечение на митохондриалните болести, Практическа педиатрия, 2013, брой 4
2. Миланов И., И. Търнев, Т. Чамова. Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Българска неврология, 20, 2, 1-35, 2019
3. Кадъм А., Протоколи за спешно поведение при митохондриални заболявания/лактатна ацидоза, Практическа педиатрия, 2018, брой 9
4. <http://www.newcastle-mitochondria.com/wp-content/uploads/2016/03/Anaesthesia-Peri-Operative-Care-Guidelines.pdf>
5. De Vries MC, Brown DA, Allen ME, et al. Safety of drug use inpatients with a primary mitochondrial disease: An international Delphi-based consensus. J Inher Metab Dis. 2020;43:800–818. <https://doi.org/10.1002/jimd.12196>
6. Kornblum C. et al., Mitochondriale Erkrankungen, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

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.

**Алгоритми за проследяване на заболяването**

Митохондриалните болести имат мултисистемни прояви, което обуславя необходимостта от мултидисциплинарна медицинска грижа в процеса на проследяване. Консенсусът, издаден от Mitochondrial Medicine Society дава следните насоки за видовете изследвания и тяхната честота:

Изследване	При диагностициране	На интервал от 1-2 години	При необходимост	Коментари
<b>Аудиологично изследване</b>	X	X		
<b>Кардиология:</b>				
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	
<b>Ендокринология:</b>				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 А1с	X	X		
Паратироиден хормон	X		X	
TSH, FT3, FT4	X	X		
Витамин Д	X	X		
Двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия			X	Прилага се при необичайни фрактури
<b>Гастроентерология:</b>				
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
<b>Хематология:</b>				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	
<b>Имунология</b>			X	При хронични инфекции
<b>Неврология:</b>				
Оценка на развитието и когнитивните функции	X	X		Клинична оценка или невропсихологични тестове; тестване се препоръчва при регресия
ЕЕГ			X	
<b>Офталмология:</b>				
Преглед	X	X		
Електроретинограма			X	
Оптическа кохерентна томография			X	
<b>Психиатрия:</b>				
Скрйнинг за нарушения настроението и безпокойство	X	X		



Изследване	При диагно- стициране	На интервал от 1-2 години	При необхо- димост	Коментари
<b>Пулмология:</b>				
Дихателна функция			X	Особено при миопатия, ако е неамбулаторна или с дисфункция на мозъчния ствол
Полисомнограма			X	
<b>Нефрология:</b>				
Пълен метаболитен панел с Mg и phosphate	X	X		
Албумин/кретин в урина	X	X		

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. 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. Epub 2017 Jul 27.

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

### 1. Медицинска рехабилитация

#### 1.1. Физיותרapia

Многобройни проучвания демонстрират ползите от упражненията за издръжливост при митохондриално заболяване. Проучванията за тренировки за издръжливост при пациенти с митохондриални болести показват повишена митохондриална биогенеза, антиоксидантна ензимна активност, мускулна митохондриална ензимна активност, максимално поглъщане на кислород и повишена периферна мускулна сила. Други резултати включват подобрени клинични симптоми и намаляване на нивата на лактат в кръвта в покой и след тренировка. Констатациите се запазват във времето.

Основни правила при извършване на физически упражнения от пациенти с митохондриални заболявания:

- a. Консултиране с наблюдаващ лекар относно вида на упражненията и евентуалните медицински прегледи, които трябва да се направят преди това.
- b. Постепенно изграждане на режим от упражнения, следене за появата на болка, упражняване в разумни граници.
- c. Подходящи опции за пациенти с митохондриални заболявания са: физיותרapia, плуване, разходки, стационарно колело, йога
- d. Комбиниране на кардио упражнения с упражнения за издръжливост.
- e. Стимулиране производството на енергия с храна (1 час преди занимания с упражнения и след това)
- f. Регулярни почивки (напр. 30 минути упражнения на ден може да разделите на 3 части с интервали за почивка между тях)

1.2. Магнитотерапия (по препоръка на специалист) – може да има благоприятно въздействие на нервната, сърдечносъдовата, храносмилателната, ендокринната, костната и кръвоносната система.

1.3. Използване на виртуална реалност - ефектите са многопластови – от укрепване на вестибуларния апарат до предизвикване на движение в крайниците.

1.4. Работа с логопед – за подобряване нарушенията на говора, гълтането и др.

1.5. Работа с диетолог, поради често наличие на проблеми със стомашно-чревния тракт и необходимост от оптимален прием на калории.

1.5. Работа със специалист по проблемите на съня, тъй като много пациенти страдат от липса на пълноценен сън, който е много важен за тяхното цялостно състояние.

1.6. Използване на помощни средства (слухов апарат, инвалидна количка и др.)

### 2. Психологическа рехабилитация

Насочена е към възстановяване и поддържане на психическото равновесие и възможности за дейност. Психологическата рехабилитация може да бъде един от позитивните фактори при подпомагане процеса на социализация и социално включване. Като част от нея могат да се използват арт терапия и трудотерапия – имат безспорно благоприятно въздействие върху емоционалното и психическо състояние на пациентите.

### 3. Социална рехабилитация

Има за цел интеграцията, реинтеграцията или социалното включване в обществото чрез оказване на помощ за приспособяване на човека към изискванията на всекидневния и семейния живот, към обществото и професионалната работа, премахвайки едновременно с това икономическите или социалните бариери, които биха могли да затруднят участието в процеса на рехабилитацията и социално включване.

### 4. Професионална рехабилитация

Част от цялостния процес на рехабилитация и нейните цели са: 1) подготовка за работа; 2) осигуряване на работа, която съответства на здравословното състояние, образование и професионална квалификация.

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 ориентиране 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

1. <https://vch.eduhealth.ca/en/list?q=Mitochondrial+Myopathy%3A+An+Exercise+Guide&p=1&ps=20>
2. [http://www.newcastle-mitochondria.com/guidelines/physiotherapy-guidelines-at-a-glance-final\\_090919/](http://www.newcastle-mitochondria.com/guidelines/physiotherapy-guidelines-at-a-glance-final_090919/)
3. <https://www.mitopatients.org/mitodisease/treatment>

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.

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

Обикновено това заболяване не се наследява, а възниква от соматична мутация (генетична мутация, която е налична само в част от клетките на организма, възниква спонтанно и не се предава в поколението). Рядко, се наследява от майката, от гени, съдържащи се в митохондриалната ДНК.

Като профилактика може да се направи пренатално генетично консултиране: Майката на пациент с делеция в мтДНК обикновено не е засегната, като в такъв случай рискът за братята и сестрите на пациента се оценява на 1%-4%. Потомството на пациент от женски пол с делеция в мтДНК има до 4% риск да бъде засегнато. Потомството на пациент от мъжки пол с патогенен вариант на мтДНК не е изложено на риск от наследяване на варианта или проява на състоянието.

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. Goldstein A, Falk MJ. Mitochondrial DNA Deletion Syndromes. 2003 Dec 17 [updated 2019 Jan 31]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1203/>
2. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/kearns-sayre-syndrome/>
3. Миланов И., И. Търнев, Т. Чамова. Национален консенсус за диагностика, лечение и профилактика на наследствените невромускулни заболявания. Българска неврология, 20, 2, 1-35, 2019

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**

Личните лекари да бъдат запознати с типичните клинични прояви на заболяването, за да могат своевременно да насочват пациентите към специалисти за по-нататъшно провеждане на необходимите изследвания и диагностициране. Генетичните изследвания да се покриват от НЗОК, тъй като те са ключови за поставяне на правилната диагноза.

Медицинското обслужване да включва предписване от медицинските специалисти на:

- медикаментозно лечение с добавки, които стимулират енергийния метаболизъм и отстраняването на свободните радикали, посочени по-горе в частта относно алгоритъма за лечение на заболяването. Тези добавки да се покриват от НЗОК, тъй като са изключително важни като поддържаща терапия на пациентите и се приемат ежедневно;
- физиотерапия, тъй като е доказана нейната полза за стимулиране на работата на митохондриите; препоръчително е тази физиотерапия да бъде провеждана по възможност всеки ден, поради което е важно да се покрива от НЗОК
- консултация (вкл. семейна) с психолог, тъй като справянето с множеството проявления на заболяването и засягането на различни системи и органи, изисква регулярна подкрепа от специалисти психолози; за пациентите, посещаващи образователни институции е важна работата с психолозите в тези институции – не само за самия пациент, но и с останалите деца/ученици, които следва да бъдат възпитавани в приемане и подкрепа на пациентите; консултациите с психолог са от изключително значение за цялостното състояние на пациентите и затова следва да се покриват от НЗОК
- консултация с диетолог, тъй като голяма част от пациентите имат стомашно-чревни проблеми и понякога е необходима изготвяне и спазване на специална диета; правилното и регулярно хранене за тези пациенти е от критично значение и затова подобни консултации следва да се покриват от НЗОК
- консултация със специалист по проблеми на съня, тъй като голяма част от пациентите се сблъскват с такива, а пълноценния сън е изключително важен предвид цялостните проблеми с производството на енергия при пациентите; подобни консултации и терапия следва да се покриват от НЗОК
- консултация с логопед, тъй като поради отслабената мускулатура голяма част от пациентите имат нарушенията на речта и езика, гласови нарушения, нарушенията в гълтането (дисфагия); подобни консултации и терапия следва да се покриват от НЗОК
- други според специфичните нужди на пациента

Препоръчително е изграждане на експертен център с мултидисциплинарен екип, тъй като митохондриалните болести са комплексни и засягат множество органи и системи.

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 навремени 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)**

Към момента има данни за 1 пациент<sup>1</sup>, диагностициран със синдром на Кернс-Сайър (в момента е на навършени 22 години).

Роден от нормална бременност, по естествен път. Към 7-8 годишна възраст се появява дискретна птоза и ограничена подвижност на очните ябълки, но никой от наблюдаващите офталмолози не отбелязва това. Към 10 годишна възраст започва лека мускулна слабост, тремор в ръцете, необходимост от ползване на опора при слизане по стълби. На 10 години в хода на инфекция е консултиран с кардиолог и е установен дискретен митрален пролапс. На 13 години по повод изоставане в ръста е консултиран с ендокринолог и е насочен за консултация и хоспитализация в Клиника по детска неврология в СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев“. Проведените изследвания установяват: офталмоплегия, птоза на клепачите (която прогресира с времето), пигментна ретинопатия, уморяемост при ходене, церебеларен синдром и пирамидна симптоматика, двукратно повишен ликоврен лактат, гранична стойност на кръвна захар. Заключение е, че най-вероятно се касае за със синдром на Кернс-Сайър и е изпратен за допълнителни изследвания.

Направена МРТ открива типични находки, потвърждаващи диагнозата – хиперинтензни лезии в бялото мозъчно вещество, общомозъчна атрофия, атрофия на очевдигателни мускули и оптични нерви.

Направени са генетични изследвания (кръв и урина) на пациента и двамата родители, които установяват de novo митохондриална делеция в гените COX1, COX2, АТР6, COX3, ND3, ND4, ND5 локализация в митохондриалния геном 7146-13168). Майката не е носител на митохондриалната делеция.

На 17 години поради изоставане в растежа са проведени 2 изследвания на соматотропен хормон и са установени ниски стойности. Проведено е почти двегодишно лечение с растежен хормон, което леко повлиява положително телесното тегло и в по-малка степен ръста. Изследванията на кръвна захар и хормони на щитовидна жлеза по време на лечението не показват отклонения. Към настоящия момент пациентът е ръст 164 см и тегло 40 кг.

На 17 години е направена аудиограма и е установено двустранно невросензорно намаление на слуха, което прогресира.

На 17 години е направена консултация с ортопед и са установени деформации на пръстите на краката, тип-чукче, предписани са ортези.

На 18 години е направена рентгенография на гръбначен стълб и е установено S-образно изкривяване на гръбначен стълб.

От април 2020 пациентът е в инвалидна количка.

От диагностицирането до момента са провеждани консултации с водещи специалисти в митохондриалните заболявания в Италия и Белгия. В момента пациентът приема следните добавки, които стимулират енергийния метаболизъм и отстраняването на свободните радикали: MitoQ, Рибофлавин, витамин С, Ресвератрол, Креатин, N-ацетил-L-цистеин, Астаксантин и др.

4 пъти седмично, по 1 час провежда физиотерапия със специалист и 1 седмично ходи на плуване за около 40 минути. Самостоятелно прави други физически упражнения, укрепващи мускулатурата и с оглед гръбначното изкривяване.

През 2021 година е провел интензивна и комплексна рехабилитационна програма в Словакия, с двуседмична продължителност – физиотерапия, стимулиращи и релаксиращи масажи, логопед, магнитна терапия и др. Не е отбелязан видим положителен ефект, поради което в момента пациентът се придържа към посочената по-горе физиотерапия.

Има затруднения с говора и гълтането. Атаксията е прогресираща. Невъзможност за писане на ръка, поради тремор и изцяло нечетлив почерк. Пише на компютър, макар и по-бавно.

Пациентът спазва хранителен режим с хранене мин. 4 пъти на ден, избягва храни, които предизвикват проблеми с храносмилането. Редовно прием пробиотик.

Понякога се наблюдават проблеми със съня, както и леко повишен пулс.

Силно изразена хронична умора. Веднъж годишно се консултира с невролог, кардиолог, офталмолог, а при необходимост и с други специалисти. Регулярно се правят лабораторни изследвания на стандартна ПМК и биохимия, които са без отклонения от нормата. Многократно са провеждани консултации с психотерапевт.

При дигностицирането е установено нормално интелектуално развитие (IQ=109), което е налице и към настоящия момент. Пациентът е завършил средно образование с много добър успех и в момента е студент 4-ти курс „Журналистика“ в СУ „Св. Кл. Охридски“. Пациентът е ваксиниран с 4 дози ваксина срещу Covid-19, първите 2 дози на Астра Зенека и трета и четвърта доза на Пфайзер. След първа доза са наблюдавани силно изразени странични реакции като повишена температура, треска, силна отпадналост. Тези странични реакции, но в много по-малка степен са наблюдавани и след третата и четвъртата доза. Пациентът не е боледувал от Covid-19.

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.

1. Стаматов, Д., Г. Тачева, М. Божидарова, М. Аршинкова, В. Божинова, И. Йорданова, Ив. Литвиненко. Първи случай на доказан генетично синдром на Kearns-Sayre в България. Педиатрия. 2015; 3