

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:
Наименование на заболяването
Прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен (ДМД)
Определение на заболяването
Прогресивната мускулна дистрофия тип Дюшен е наследствено заболяване, обусловени от мутации, засягащи дистрофиновия ген, локализиран в X хромозомата, което се проявява клинично с прогресираща мускулна слабост до тежка инвалидизация, кардиомиопатия, а в някои от случаите и с умствено изоставане и нанизъм.
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)
G71.0
Код на заболяването по Orpha code
ORPHA98896
Епидемиологични данни за заболяването в Република България
ПМД тип Дюшен се среща с честота 1 на 3500 живородени момчета. В България в създадените през 2008 г. регистри за заболяването до този момент са регистрирани 102 болни.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Чамова Т, Райчева М, Търнев И. Дистрофинопатии- генотип-фенотипни корелации, когнитивни нарушения и диагностика при прогресивните мускулна дистрофии тип Дюшен и Бекер. Българска неврология. 2009; 9 (4): 155-161 2. Чамова Т, Търнев И. Дистрофинопатии- съвременно лечение при прогресивните мускулна дистрофии тип Дюшен и Бекер. Българска неврология. 2009; 9 (4): 162-166 3. Гергелчева В., Михайлова В., Чамова Т., Търнев И. Нови стандарти за диагностика, лечение и грижи при пациенти с невромускулни заболявания. Българска неврологична и психиатрична практика. 2009; 3:15-16 4. Todorova A, Guerguelcheva V, Genova J, Mihaylova V, Todorov T, Chamova T, Georgieva B, Kremensky I, Tournev I, Mitev V. Molecular diagnostics of Duchenne/Becker muscular dystrophy patients by multiplex ligation-dependent probe amplification analysis and direct sequencing. <i>Balkan journal of medical genetics</i> 2009;12(2) 6. 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.

<p>7. Чамова Т, Гергелчева В, Димитрова Т, Бичев С, Генова Ж, Ганова П, Божинова В, Тодорова А, Търнев И. Кортикостероидна терапия при пациенти с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен - проследяване на ефекта за период от една година. Педиатрия. 2012;1:58-60.</p> <p>8. Чамова Т, Гергелчева В, Райчева М, Тодоров Т, Генова Ж, Бичев С, Божинова В, Митев В, Търнев И, Тодорова А. Когнитивни нарушения при пациенти с дистрофинопатии. Генотип-фенотип корелации. Българска неврология. 2012. 2012;13 (3):25-31.</p> <p>9. Гергелчева В, Чамова Т, 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, Търнев. Стандарти за грижи при мускулна дистрофия тип Дюшен-опитът ни в България. Българска неврология. 2012;13 (3):21-25.</p> <p>10. Господинова М., Иванова Р, Маринов Р, Чамова Т, Гергелчева В, Търнев Ив, Денчев С. Сърдечно увреждане при пациенти с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен – оценка на клиничната картина и левокамерната систолна функция.- Мединфо 1/2013, 36-40.</p> <p>11. Chamova T, Guergeltcheva V, Raycheva M, Todorov T, Genova J, Bichev S, Vojinova V, Mitev V, Tournev I, Todorova A. Association between loss of Dp140 and cognitive impairment in Duchenne and Becker dystrophies. Balkan journal of medical genetics. 2013; 16 (1):21-29.</p> <p>12. Чамова Т. Изследване на когнитивните нарушения при пациенти с невромускулни заболявания. Дисертация за присъждане на научна степен доктор по медицина. 237 с. София. 2013.</p>
<p>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</p>
<p>ПМД тип Дюшен се среща с честота 1 на 3500 живородени момчета.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>1. Emery AEH Emery MLH.The history of a genetic disease Duchenne Muscular Dystrophy or Meyron disease. Royal society of medicine press.1995</p> <p>2. Emery AE. Emery-Dreifuss muscular dystr. Neuromuscul Disord. 2000;10:228–32</p> <p>3. Emery AE. Muscular dystrophy into the new millennium. Neuromuscul Disord. 2002; 12: 343-349.</p> <p>4. Todorova A, Bronzova J, Miorin M, Rosa M, Kremensky I, Danieli GA.Mutation analysis in Duchenne and Becker muscular dystrophy patients from Bulgaria shows a peculiar distribution of breakpoints by intron. Am J Med Genet. 1996 ;65(1):40-3.</p> <p>5. Todorova A, Todorov T, Georgieva B, Lukova M, Guergeltcheva V, Kremensky I, Mitev V. MLPA analysis/complete sequencing of the DMD gene in a group of Bulgarian Duchenne/Becker muscular dystrophy patients. Neuromuscul Disord. 2008; 18(8):667-670.</p>
<p>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</p>
<p>Прогресивната мускулна дистрофия тип Дюшен отговаря на изискванията за рядка болест.</p>
<p>Критерии за диагностициране на заболяването</p>
<p>Диагнозата се поставя въз основа на характерната клиника и параклинични изследвания.</p> <p>Съществуват различни скали за оценка на мускулната слабост при пациентите с дистрофинопатии и ефекта от провежданата терапия. Medical Research Council (MRC)</p>

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. Тестът за 6 минутно ходене (6-minute walk test) и тестът за 10-метрово ходене (10 meter walk test) се използват широко през последните години, особено при оценка на ефекта от кортикостероидната и генната терапия при пациенти с ПМД Дюшен

Биохимичните изследвания са с данни за повишени стойности на КФК, АСАТ, АЛАТ, и ЛДХ. При пациентите с ПМД тип Дюшен КФК се повишава най-малко 10 пъти над нормата (най-често между 25 и 200 пъти). Електромиографията (ЕМГ) установява характерна генерализирана миогенна увреда, а в крайните стадии на ПМД общият брой на акционните потенциали се редуцира с около 35%.

Мускулна биопсия

При дистрофинопатиите дефицитът или липсата на дистрофин води до некроза на миоцитите, регенерация и прогресираща фиброза. В ранните стадии на заболяването се установяват сегментна дегенерация и фагоцитоза на единични или групи мускулни влакна. Типични при хистологичното изследване на мускул са вариабилността в размерите на мускулните влакна (атрофични и хипертрофични), некротични и регенериращи влакна, ендо- и перимизиална фиброза, както и хиалинизирани мускулни влакна. Некрозата индуцира възстановителен процес, който се обективизира с разкъсаните миофибрили и появата на малки миоцити с проминиращи ядра. Некротичната саркоплазма и сарколема се отстраняват от мононуклеарни фагоцити. Откриват се единични Т-лимфоцити. Кръвоносните съдове са интактни. Налице е хиалинизация на саркоплазмата на дегенериралите и недегенериралите мускулни влакна. При надлъжен срез тя се визуализира като ленти на съкращение ("contraction bands"). Този феномен може да се открие преди белезите на дегенерация и е по-типичен за ПМД тип Дюшен. В късните стадии на мускулните дистрофии се откриват: загуба на мускулни влакна, миоцити с по-малки или по-големи размери от нормалните и безразборно разположение, ендомизиално разрастване на мастна и съединителна тъкан. Имунохистохимичното изследване и Western blot показват липса на дистрофин при ПМД тип Дюшен и редуциран при тип Бекер.

Електрокардиографиите (ЕКГ) и Ехокардиографиите (ЕхоКГ) са важен елемент от проследяването на пациенти с дистрофинопатии с възможност за последваща симптоматична терапия. В ранните стадии на заболяването сърдечното засягане в повечето случаи остава безсимптомно. Типични ранни прояви на сърдечно засягане, установено при ЕКГ изследване са синусова тахикардия, високи R при V1, дълбоки Q в I, aVL, V6 или II, III, и aVF отвеждания, увеличена QT дисперсия. Регистрират се високи R-зъбци в десните прекордиални отвеждания и дълбоки Q-зъбци в левите корелират със загуба на кардиомиоцити и разрастване на фиброза в базалната част на стената на лява камера. В по-напредналите стадии на заболяването се наблюдават десен бедрен блок, предсърдни и камерни екстрасистоли. Чрез ехокардиографското изследване се визуализират уплътняване на миокарда, поради разрастване на фиброза, кардиосклеротични изменения, ангажиращи по неясни причини заднобазалните сегменти на левия вентрикул. Вероятно обяснение е, че механичното натоварване там е най-значимо. Откриват се още хипокинезия на сърцето и ако не се приложи терапия се засяга цялата камера, в резултат на което се развива дилатативна кардиомиопатия. Установява се намалена фракция на изтласкване. Може да се използва и кардиоваскуларен магнитен резонанс за ранна диагноза на сърдечното засягане при тези пациенти и своевременно започване на терапия. До десет годишна възраст се препоръчва ЕКГ и ехокардиография да се провеждат веднъж на две години, а след това веднъж годишно.

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 редуцията им се наблюдава след намаляване на мускулната сила с повече от 50%. При болните се установяват рестриктивен тип нарушение на дишането със снижени стойности на ФЕО1 и ФВК и нормален коефициент на Тифно ФВК/ФЕО1. Виталният капацитет (ВК) е важен предиктор за дневна и нощна хиперкапния. Нощна хиперкапния се установява, когато ВК падне под 1,820 мл, а дневна е налице, когато ВК падне под 680 мл [Touissant M и съавт., 2007]. Определят се кислородната сатурация и парциалните налягания на кислорода и въглеродния диоксид в кръвта в будност и по време на сън, чиито промени са в тясна корелация с промените на функционалните показатели. 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.

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. Използват се анализ на полиморфизми в конформация на едноверижните (SSCP) и двойноверижните (DSCP) ДНК фрагменти, хетеродуплексен анализ, секвениране, преждевременно прекратяване на белтъчната трансляция (Protein truncation test). Нови методи като SCAIP (single-condition amplification internal primer sequencing) и DGGE денатуриращ гел електрофореза- базирано сканиране на гена имат за цел да открият останалите 30-35% от мутациите при ПМД тип Дюшен. Изследването на биопсичен материал от мускул чрез протеинен и РНК-базиран анализ допълва директното ДНК-секвениране.

Генетично изследване за носителство

Изследват се жени, в семействата на които има болен с дистрофинопатия.

Когато мутацията на пациента с ДМД е известна, изследването за носителство на мутация от типа делеция или дупликация може да бъде извършено чрез количествен анализ на генния дозаж. Този метод може да е труден за осъществяване и интерпретация. Използват се също така PCR (за делеции и дупликации), FISH (за делеции) и секвениране (за точкови мутации).

Когато мутацията на пациента с ДМД не е известна може да се използва Linkage analysis, когато в семейството на изследваните жени има повече от един засегнат със сигурна диагноза ПМД тип Дюшен/ Бекер или Дюшен-асоцирана кардиомиопатия.

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

1. Чамова Т, Райчева М, Търнев И. Дистрофинопатии- генотип-фенотипни

корелации, когнитивни нарушения и диагностика при прогресивните мускулна дистрофии тип Дюшен и Бекер. Българска неврология. 2009; 9 (4): 155-161.

2. Bushby K, Bourke J, Bullock R et al. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy .Current Paediatrics. 2005;15:292–300.
3. Bushby K, Griggs K. 145th ENMC International Workshop: Planning for an International Опит of Steroid Dosage Regimes in DMD (FOR DMD) 22–24th October 2006, Naarden, The Netherlands .Neuromuscular Disorders. 2007;17: 423–428.
4. Bushby K, Finkel R, Birnkrant D J, Case L E, Clemens P R, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
5. 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.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

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

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. Тестът за 6 минутно ходене (6-minute walk test) и тестът за 10-метрово ходене (10 meter walk test) се използват широко през последните години, особено при оценка на ефекта от кортикостероидната и генната терапия при пациенти с ПМД Дюшен

Биохимичните изследвания са с данни за повишени стойности на КФК, АСАТ, АЛАТ, и ЛДХ. При пациентите с ПМД тип Дюшен КФК се повишава най-малко 10 пъти над нормата (най-често между 25 и 200 пъти). Електромиографията (ЕМГ) установява характерна генерализирана миогенна увреда, а в крайните стадии на ПМД общият брой на акционните потенциали се редуцира с около 35%.

Мускулна биопсия

При дистрофинопатиите дефицитът или липсата на дистрофин води до некроза на миоцитите, регенерация и прогресираща фиброза. В ранните стадии на заболяването се установяват сегментна дегенерация и фагоцитоза на единични или групи мускулни влакна. Типични при хистологичното изследване на мускул са вариабилността в размерите на мускулните влакна (атрофични и хипертрофични), некротични и регенериращи влакна, ендо- и перимизиална фиброза, както и хиалинизирани мускулни влакна. Некрозата индуцира възстановителен процес, който се обективизира с разкъсаните миофибрили и появата на малки миоцити с проминиращи ядра. Некротичната саркоплазма и сарколема се отстраняват от мононуклеарни фагоцити. Откриват се единични Т-лимфоцити. Кръвоносните съдове са интактни. Налице е хиалинизация на саркоплазмата на дегенериралите и недегенериралите мускулни влакна. При надлъжен срез тя се визуализира като ленти на съкращение (“contraction bands”). Този феномен може да се открие преди белезите на дегенерация и е по-типичен за ПМД тип Дюшен. В късните стадии на мускулните дистрофии се откриват: загуба на мускулни влакна, миоцити с по-малки или по-големи размери от нормалните и безразборно разположение, ендомизиално разрастване на мастна и съединителна тъкан. Имунохистохимичното изследване и Western blot показват липса на дистрофин при

ПМД тип Дюшен и редуциран при тип Бекер.

Електрокардиографиите (ЕКГ) и Ехокардиографиите (ЕхоКГ) са важен елемент от проследяването на пациенти с дистрофинопатии с възможност за последваща симптоматична терапия. В ранните стадии на заболяването сърдечното засягане в повечето случаи остава безсимптомно. Типични ранни прояви на сърдечно засягане, установено при ЕКГ изследване са синусова тахикардия, високи R при V1, дълбоки Q в I, aVL, V6 или II, III, и aVF отвеждания, увеличена QT дисперсия. Регистрират се високи R-зъбци в десните прекордиални отвеждания и дълбоки Q-зъбци в левите корелират със загуба на кардиомиоцити и разрастване на фиброза в базалната част на стената на лява камера. В по-напредналите стадии на заболяването се наблюдават десен бедрен блок, предсърдни и камерни екстрасистоли. Чрез ехокардиографското изследване се визуализират уплътняване на миокарда, поради разрастване на фиброза, кардиосклеротични изменения, ангажиращи по неясни причини заднобазалните сегменти на левия вентрикул. Вероятно обяснение е, че механичното натоварване там е най-значимо. Откриват се още хипокинезия на сърцето и ако не се приложи терапия се засяга цялата камера, в резултат на което се развива дилатативна кардиомиопатия. Установява се намалена фракция на изтласкване. Може да се използва и кардиоваскуларен магнитен резонанс за ранна диагноза на сърдечното засягане при тези пациенти и своевременно започване на терапия. До десет годишна възраст се препоръчва ЕКГ и ехокардиография да се провеждат веднъж на две години, а след това веднъж годишно.

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 редуцията им се наблюдава след намаляване на мускулната сила с повече от 50%. При болните се установяват рестриктивен тип нарушение на дишането със снижени стойности на ФЕО1 и ФВК и нормален коефициент на Тифно ФВК/ФЕО1. Виталният капацитет (ВК) е важен предиктор за дневна и нощна хиперкапния. Нощна хиперкапния се установява, когато ВК падне под 1,820 мл, а дневна е налице, когато ВК падне под 680 мл [Touissant M и съавт., 2007]. Определят се кислородната сатурация и парциалните налягания на кислорода и въглеродния диоксид в кръвта в будност и по време на сън, чиито промени са в тясна корелация с промените на функционалните показатели. 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.

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.

Използват се анализ на полиморфизми в конформация на едноверижните (SSCP) и двойноверижните (DSCP) ДНК фрагменти, хетеродуплексен анализ, секвениране, преждевременно прекратяване на белтъчната трансляция (Protein truncation test). Нови методи като SCAIP (single-condition amplification internal primer sequencing) и DGGE денатуриращ гел електрофореза- базирано сканиране на гена имат за цел да открият останалите 30-35% от мутациите при ПМД тип Дюшен. Изследването на биопсичен материал от мускул чрез протеинен и РНК-базиран анализ допълва директното ДНК-секвениране.

Генетично изследване за носителство

Изследват се жени, в семействата на които има болен с дистрофинопатия.

Когато мутацията на пациента с ДМД е известна, изследването за носителство на мутация от типа делеция или дупликация може да бъде извършено чрез количествен анализ на генния дозаж. Този метод може да е труден за осъществяване и интерпретация. Използват се също така PCR (за делеции и дупликации), FISH (за делеции) и секвениране (за точкови мутации).

Когато мутацията на пациента с ДМД не е известна може да се използва Linkage analysis, когато в семейството на изследваните жени има повече от един засегнат със сигурна диагноза ПМД тип Дюшен/ Бекер или Дюшен-асоциирана кардиомиопатия.

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

1. Чамова Т, Райчева М, Търнев И. Дистрофинопатии- генотип-фенотипни корелации, когнитивни нарушения и диагностика при прогресивните мускулна дистрофии тип Дюшен и Бекер. Българска неврология. 2009; 9 (4): 155-161.
2. Bushby K, Bourke J, Bullock R et al. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy .Current Paediatrics. 2005;15:292–300.
3. Bushby K, Griggs K. 145th ENMC International Workshop: Planning for an International Opit of Steroid Dosage Regimes in DMD (FOR DMD) 22–24th October 2006, Naarden, The Netherlands .Neuromuscular Disorders. 2007;17: 423–428.
4. Bushby K, Finkel R, Birnkrant D J, Case L E, Clemens P R, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
5. 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.

Алгоритми за лечение на заболяването

Основните цели на комплексната терапия при пациенти с ДМД 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. В настоящия момент с цел подобряване на качеството на живот на пациентите се прилагат следните терапевтични подходи.

Кортикостероиди (КС). Установено е, че Prednisolone и Deflazacort са златен стандарт в лечението на мускулната слабост при дистрофинопатиите. Prednisolone/Prednisone се дозира 0.75 mg/kg/ден с максимална доза до 30 mg/ден, а Deflazacort - 0.9 mg/kg/ден с максимална доза до 36 mg/ден. Ежедневното им приложение или използването на алтерниращи схеми временно подобрява или забавя прогресията на мускулната дистрофия (6 месеца до 2 години), стабилизира мускулната сила и функция, намалява честотата на усложненията като сколиоза, подобрява дихателната функция и намалява честотата на сърдечните усложнения. Кортикостероидната терапия се започва в стадия

на „плато“ на двигателните функции между 4 и 8 г., когато не се установява нито прогрес, нито регрес на двигателните умения. Продължаване на лечението с дози 0.3-0.6 mg/kg/ден след загуба на самостоятелна походка се препоръчва с цел да се запази мускулната сила на горните крайници, забави развитието на сколиоза, дихателна и сърдечна недостатъчност. След започване на терапията пациентът се проследява на всеки 3-6 месеца, за да се отчете ефекта от лечението, както и нежелани лекарствени реакции (НЛР), което дава възможност за корекция на дозата. Продължителната кортикостероидна терапия има много НЛР като наддаване на тегло, артериална хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, язвена болест, чернодробна стеатоза, панкреатит, ятрогенен хиперкортицизъм с центрипетално затлъстяване, *facies lunata*, акне, хирзутизъм, стероиден диабет, дислипидемия, хипокалиемия, метаболитна алкалоза, остеопороза с компресионни фрактури, конвулсии, бенигна интракраниална хипертензия, емоционална лабилност и психози, катаракта и имunosупресия с рецидивиращи инфекции. Препоръчва се на всеки 3 месеца при пациентите на кортикостероидна терапия да се оценява мускулната функция, да се проследява телесната маса, артериалното налягане, дихателните капацитети. При поява на НЛР може да се намали дозата или да се премине към алтерниращи схеми на терапия

Хроничната кортикостероидна терапия допълнително намалява костната плътност, което налага прием на калций (1000 mg/ден) и витамин D (400 Е/ден). Бисфосфонати се препоръчват при деца с фрактури. Преди да се започне кортикостероидната терапия е важно детето да е имунизирано според имунизационния календар на страната и да има имунитет срещу варицела.

При пациенти с ПМД тип Бекер ефектът на терапия с кортикостероиди не е проучен, поради по-бавната прогресия и по-късната инвалидизация.

Физиотерапия: Основните ѝ цели са да забави намалението на мускулната сила и маса, да профилактира развитието на ставните контрактури и да подобри качеството на живот на болните. Физиотерапия следва да се започне непосредствено след поставянето на диагнозата. Първоначален приоритет е превенцията на възникването на асиметрични контрактури на ахилесовите сухожилия, коленните и тазобедрените стави, като по този начин се намалява риска от последваща сколиоза. Пасивните разтягания и използването на глезенни ортези са основен момент от лечението в етап, когато пациентите са все още подвижни.

Медикаментозна терапия на кардиомиопатията. Препоръчаните медикаменти за терапия на кардиомиопатията при пациенти с дистрофинопатия са: АСЕ-инхибитори или Ангиотензин-рецепторни блокери, бримкови диуретици, спиронолактон и в допълнение неселективни в-блокери в по-напредналите стадии на сърдечно засягане. Тя се прилага за забавяне на прогресията на сърдечното засягане и за подобряване прогнозата на пациенти с безсимптомна левокамерна хипертрофия. АСЕ-инхибиторите са доказали своята ефективност в превенцията на ремоделирането на стената на лява камера, разрастване на фиброза и ограничаването на левокамерната хипертрофия, което намалява риска от камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт и увеличава продължителността на живота при пациентите с дистрофинопатии. Те се препоръчват като медикаменти на първи избор при пациенти с намалена фракция на изтласкване без клинични прояви. Препоръчва се провеждане на ЕКГ, ехокардиография и консултация с кардиолог на 2 г. до 10 годишна възраст, след което всяка година.

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, когато дихателната и сърдечната функции на тези болни са достатъчно съхранени, за да може организмът им да понесе оперативна интервенция.

Поддържане на дихателните функции. Препоръчва се ежегодно проследяване на дихателните функции чрез спирометрия и измерване на кръвните газове, както и съответна терапия. В по-ранните стадии добър имат дихателната гимнастика и постуралният дренаж. Честите дихателни инфекции изискват използването на противогрипни и пневмококови ваксини като профилактика, както и адекватна антибиотична терапия за лечение. 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. Приложението на ННВ са подобрение на качеството на съня, намаляване на дневната сънливост, забавяне на прогресията на дихателната слабост и подобряване качеството на живот. Емпирично е установено, че нощната вентилация (неинвазивна или инвазивна чрез трахеостомия) води до дългосрочна стабилизация на дихателните функции, редукция на дихателните инфекции и увеличение на продължителността на живота.

Сериозни надежди се възлагат на патогенетичната генна терапия, имаща за цел повлияване на генната експресия на дистрофин чрез: терапия със стволови клетки (мускулни и костномозъчни стволови клетки, костномозъчни стромални клетки); ДНК/РНК манипулиране; фармакологични агенти (медикаменти, стимулиращи генната експресия на утрофин; медикаменти, осигуряващи транскрипция и след преждевременно появил се стоп кодон; внасяне чрез вирусни агенти на растежни фактори; протеазни инхибитори, забавящи мускулната увреда; реагенти, подтискащи възпалението).

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

1. Bushby KMD, Muntoni F, Bourke JP. The management of cardiac complications in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. Proceedings of 107th ENMC Workshop. Neuromuscul Disord. 2003;13:166–72.
2. Bushby K, Bourke J, Bullock R et al. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy .Current Paediatrics. 2005;15:292–300.
3. Bushby K, Griggs K. 145th ENMC International Workshop: Planning for an International Опит of Steroid Dosage Regimes in DMD (FOR DMD) 22–24th October 2006, Naarden, The Netherlands .Neuromuscular Disorders. 2007;17: 423–428.
4. Bushby K, Finkel R, Birnkrant D J, Case L E, Clemens P R, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
5. Chamova T, Tournev I, Todorova A. Approaches in Diagnostic & Care of Duchenne/Becker Muscular Dystrophy. Lambert academic publishing. 2011. 91p. ISBN 978-3-8473-1737-1.

Алгоритми за проследяване на заболяването

Препоръчва се пациентите с ДМД да са проследяват ежегодно с изследване на неврологичния статус, ЕКГ, ЕхоКГ, ФИД, полисомнографии (след загуба на

самостоятелна походка и при снижени витални капацитети)
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Bushby KMD, Muntoni F, Bourke JP. The management of cardiac complications in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. Proceedings of 107th ENMC Workshop. Neuromuscul Disord. 2003;13:166–72. 2. Bushby K, Bourke J, Bullock R et al. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy .Current Paediatrics. 2005;15:292–300. 3. Bushby K, Griggs K. 145th ENMC International Workshop: Planning for an International Опыт of Steroid Dosage Regimes in DMD (FOR DMD) 22–24th October 2006, Naarden, The Netherlands .Neuromuscular Disorders. 2007;17: 423–428. 4. Bushby K, Finkel R, Birnkrant D J, Case L E, Clemens P R, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70271-6. 5. Chamova T, Tournev I, Todorova A. Approaches in Diagnostic & Care of Duchenne/Becker Muscular Dystrophy. Lambert academic publishing. 2011. 91p. ISBN 978-3-8473-1737-1.
Алгоритми за рехабилитация на заболяването
<p>Физиотерапия: Основните ѝ цели са да забави намалението на мускулната сила и маса, да профилактира развитието на ставните контрактури и да подобри качеството на живот на болните. Физиотерапия следва да се започне непосредствено след поставянето на диагнозата. Първоначален приоритет е превенцията на възникването на асиметрични контрактури на ахилесовите сухожилия, коленните и тазобедрените стави, като по този начин се намалява риска от последваща сколиоза. Пасивните разтягания и използването на глезенни ортези са основен момент от лечението в етап, когато пациентите са все още подвижни.</p>
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. Neuromusc Disord 2002; 12(10):926–929. 2. Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy – The additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. Neuromuscular Disorders 2007; 17:470–475.
Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)
<p>На засегнатите болни с ДМД/БМД се осигурява генетично консултиране, разясняващо начина на предаване на болестта. Суспектните родственици преминават клиничен преглед и при съмнение, че са засегнати се насочват за последващо генетично изследване. На родителите на болните деца се разясняват възможностите за пренатална диагностика за профилактика на заболяването.</p>
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
<ol style="list-style-type: none"> 1. Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, Del Bo R, Ghezzi S, Sandra G, Turconi AC, Sciacco M, Ciscato P, Bordoni A, Tedeschi S, Fortunato F, Lucchini V, Bonato S, Lamperti C, Coviello D, Torrente Y, Corti S, Moggio M, Bresolin N, Comi GP Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with

extended follow-up. J Neurol. 2011 Todorova A, Bronzova J, Miorin M, Rosa M, Kremensky I, Danieli GA. Mutation analysis in Duchenne and Becker muscular dystrophy patients from Bulgaria shows a peculiar distribution of breakpoints by intron. Am J Med Genet. 1996 ;65(1):40-3.

2. Todorova A, Todorov T, Georgieva B, Lukova M, Guerguelcheva V, Kremensky I, Mitev V. MLPA analysis/complete sequencing of the DMD gene in a group of Bulgarian Duchenne/Becker muscular dystrophy patients. Neuromuscul Disord. 2008; 18(8):667-670.

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

На този етап диагностиката и проследяването на пациентите с ПМД тип Дюшен се осъществява по клинична пътека 15.

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

На 03.11.2007 г. се учреди Българско дружество по невромускулни заболявания (www.nmd-bg.com). То е със седалище Клиниката по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“. Дружеството е създадено за да интегрира усилията на специалистите в областта на невромускулните заболявания (НМЗ). Едни от основните цели на дружеството са: да подпомага дейностите на институциите, ангажирани в диагностиката, лечението и профилактиката на НМЗ; да съдейства за професионалното развитие и усъвършенстване на лекарите и медицинските специалисти; да подкрепя и извършва научно-изследователска дейност; да популяризира съвременните постижения в областта на НМЗ; да участва в изграждането на гражданско общество чрез осъществяване на граждански инициативи и сътрудничество с държавни институции. Председател на дружеството е Проф. д-р Ивайло Търнев, а секретар – доц. д-р Велина Гергелчева. На сайта на Дружеството – www.nmd-bg.com може да бъде намерена полезна информация за специалисти, хора с невромускулни заболявания и техните близки.

През февруари 2008 година Българското дружество по невромускулни заболявания стана член на TREAT-NMD - проект на ЕС за интегриране на усилията за подобряване на грижите и намиране на лечение за пациенти с невромускулни заболявания www.treat-nmd.eu. В колаборация с TREAT-NMD се изработват български/TREAT-NMD регистри на хора с НМЗ и се промоцират стандартите за диагностика и лечение при тези заболявания.

До момента са осъществени някои важни дейности в рамките на страната. Организира се 38-мата годишна международна среща на EAMDA (European Alliance of neuroMuscular Disorders Associations) в София от 12-ти до 14-ти септември 2008 г. Създаден е български интернет сайт за невромускулни заболявания под егидата на Българското дружество по НМЗ (www.nmd-bg.com). Сайтът цели да информира пациенти, техните семейства и заинтересовани специалисти за постиженията и активностите в областта на НМЗ и да подпомага съвместните ни грижи за хора с НМЗ. Предоставена е информация и контактни лица за Българското дружество по НМЗ; видове основни НМЗ; информация и връзка към Европейския проект TREAT-NMD; други полезни връзки като чадърни организации в областта на НМЗ, чужди пациентски организации; информация и контактното лице за пациентската ни организация – Българска асоциация за невромускулни заболявания, както и информация за актуални събития в областта на НМЗ. Колаборацията с TREAT-NMD промоцира усилия за постигане на известните стандарти в тази област, но така също и обединяване на усилията за проучването и лечението на НМЗ. Сайтът съдържа преводни материали за

утвърдените стандарти за диагностика и грижи при Прогресивна мускулна дистрофия – форма на Дюшен и Спинална мускулна атрофия. Публикуваните по този начин и с широк достъп материали са чудесен извор за справка и информираност на пациентите и техните близки, но така също и на общопрактикуващи лекари и специалисти, срещащи се с тези заболявания. Специален раздел – „Грижи в България” предоставя списък на специалисти и лаборатории, запознати с най-добрите методи за диагностика и лечение на различните видове НМЗ. И диагностиката и лечението на тези сравнително редки, сложни в генетично отношение заболявания, с вторично засягане на различни органи и системи изискват знания и отдаденост и непрестанна информираност за новостите и най-добрите практики в тази област. Многопосочните проблеми на тези пациенти често изискват екипен подход за намиране на решение. В сайта се съдържа и цялата необходима информация за изработваните български/TREAT-NMD регистри, формуляри и отговорни лица. Създаден беше форум в рамките на сайта за обсъждане по теми на различните проблеми и предложения за намиране на решения. С оглед на специфичността на заболяванията, водещи до инвалидизация и възможността за леснодостъпна информираност и заангажираност в рамките на Интернет това се очаква да бъде източник на градивна колаборация и активност за намиране на добрите решения.

Национални регистри за невромускулни заболявания

Създаден беше български/TREAT-NMD регистър за следните три групи невромускулни заболявания: Прогресивни мускулни дистрофии тип Дюшен и Бекер, Спинална мускулна атрофия и миотонични дистрофии, с които България участва в европейската TREAT-NMD мрежа. Неврологична клиника към УМБАЛ „Александровска” се регистрира като клиничен център в България в Координационния център за клинични проучвания на TREAT-NMD към Медицинския университет във Фрайбург, Германия. Попълват се два формуляра – Информация за пациента и информирано съгласие и регистрационен формуляр В регистрационния формуляр се попълват задължителни критерии и препоръчителни (незадължителни) критерии за включване в регистъра. В препоръчителните критерии фигурират данни от различни изследвания (ехокардиография и функционално изследване на дишането).

След получаване на подробна информация от нашия екип за целите на регистъра и попълване на съответните формуляри, 102 болни с ДМД, 40 с БМД и 4 с междинна форма на заболяването бяха регистрирани и получиха съответен уникален идентификационен номер, с който да бъдат включени в глобалния TREAT-NMD регистър. Участието в глобалния TREAT-NMD регистър по анонимен начин позволява идентифицирането на пациенти в България от екипа отговорен за регистрите и съобразено с типа заболяване и генетичен дефект. Това се очаква да създаде условия за включване на български пациенти в клинични проучвания за различни видове генна терапия. Участието в клинични проучвания по тези редки и трудно лечими заболявания отговаря на очакванията на пациентите и техните роднини, но така също би приобщило българската неврология и генетика към постиженията в това ново и обещаващо направление в световен мащаб.

Всички регистрирани пациенти се информират за новостите по отношение на терапията и проследяването на тяхното заболяване. Периодично в зависимост от състоянието им болните с ДМД/БМД се хоспитализират за проследяване на състоянието и терапия в Неврологична клиника, УМБАЛ „Александровска”, Детска неврологична клиника СБАЛНПБ „Св. Наум” и СБАЛДБ „Проф. д-р Ив. Митев“.

Клиниката по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ участва в проект CARE-NMD (Разпространение и приложение на стандартите за грижи при ДМД в Европа) за периода 2010-2013 (www.care-nmd.eu). Проектът се ръководи от Университетския

медицински център във Фрайбург, Германия, а БДНМЗ е партньор в проекта заедно с организации и институции от Великобритания, Дания, Чехия, Полша и Унгария. Проектът обедини водещи центрове за грижи с цел разпространяване на информация за най-добрите практики за грижи при ДМД и прилагане на международните консенсусни стандарти. В рамките на този проект чрез въпросници към пациенти с ДМД и техните семейства, както и към медицински специалисти се оцениха съществуващите грижи и качество на живот в съответните страни. Провеждоха се и три срещи в България с международно участие, предназначени за специалисти и за пациенти и техните семейства.

1. Чамова Т, Райчева М, Търнев И. Дистрофинопатии- генотип-фенотипни корелации, когнитивни нарушения и диагностика при прогресивните мускулна дистрофии тип Дюшен и Бекер. *Българска неврология*. 2009; 9 (4): 155-161
2. Чамова Т, Търнев И. Дистрофинопатии- съвременно лечение при прогресивните мускулна дистрофии тип Дюшен и Бекер. *Българска неврология*. 2009; 9 (4): 162-166
3. Гергелчева В., Михайлова В., Чамова Т., Търнев И. Нови стандарти за диагностика, лечение и грижи при пациенти с невромускулни заболявания. *Българска неврологична и психиатрична практика*. 2009; 3:15-16
4. Todorova A, Guergueltcheva V, Genova J, Mihaylova V, Todorov T, Chamova T, Georgieva B, Kremensky I, Tournev I, Mitev V. Molecular diagnostics of Duchenne/Becker muscular dystrophy patients by multiplex ligation-dependent probe amplification analysis and direct sequencing. *Balkan journal of medical genetics* 2009;12(2)
5. Ваврек Е, Миланова М, Алексиев Ф, Гергелчева В, Чамова Т, Търнев И. Клиничен случай на дихателно сънно нарушение при пациент с мускулна дистрофия на Дюшен. *Българска неврология*. 2010;10 (1):40-42
6. 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.
7. Чамова Т, Гергелчева В, Димитрова Т, Бичев С, Генова Ж, Ганова П, Божинова В, Тодорова А, Търнев И. Кортикостероидна терапия при пациенти с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен - проследяване на ефекта за период от една година. *Педиатрия*. 2012;1:58-60.
8. Чамова Т, Гергелчева В, Райчева М, Тодоров Т, Генова Ж, Бичев С, Божинова В, Митев В, Търнев И, Тодорова А. Когнитивни нарушения при пациенти с дистрофинопатии. Генотип-фенотип корелации. *Българска неврология*. 2012. 2012;13 (3):25-31.
9. Гергелчева В, Чамова Т, 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, Търнев. Стандарти за грижи при мускулна дистрофия тип Дюшен-опитът ни в България. *Българска неврология*. 2012;13 (3):21-25.
10. Господинова М., Иванова Р, Маринов Р, Чамова Т, Гергелчева В, Търнев Ив, Денчев С. Сърдечно увреждане при пациенти с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен – оценка на клиничната картина и левокамерната систолна функция.- *Мединфо* 1/2013, 36-40.
11. Chamova T, Guergueltcheva V, Raycheva M, Todorov T, Genova J, Bichev S, Bojinova V, Mitev V, Tournev I, Todorova A. Association between loss of Dp140 and

cognitive impairment in Duchenne and Becker dystrophies. *Balkan journal of medical genetics*. 2013; 16 (1):21-29.

12. Чамова Т. Изследване на когнитивните нарушения при пациенти с невромускулни заболявания. Дисертация за присъждане на научна степен доктор по медицина. 237 с. София. 2013.
13. Чамова Т, Гергелчева В, Търнев И. Херeditарни миопатии и мускулни дистрофии. Учебник по редки генетични болести под редакцията на проф. Д. Тончева. *Геномика* 2014. Част 1: 425-464
14. Bladen CL, Rafferty K, Straub V, Monges S, Moresco A, Dawkins H, Roy A, Chamova T, Guerguelcheva V, Korngut L, Campbell C, Dai Y, Barišić N, Kos T, Brabec P, Rahbek J, Lahdetie J, Tuffery-Giraud S, Claustres M, Leturcq F, Ben Yaou R, Walter MC, Schreiber O, Karcagi V, Herczegfalvi A, Viswanathan V, Bayat F, de la Caridad Guerrero Sarmiento I, Ambrosini A, Ceradini F, Kimura E, van den Bergen JC, Rodrigues M, Roxburgh R, Lusakowska A, Oliveira J, Santos R, Neagu E, Butoianu N, Artemieva S, Rasic VM, Posada M, Palau F, Lindvall B, Bloetzer C, Karaduman AA, Topaloğlu H, Inal HS, Oflazer P, Stringer A, Shatillo AV, Martin AS, Peay H, Flanigan KM, Salgado D, von Rekowski B, Lynn S, Heslop E, Gainotti S, Taruscio D, Kirschner J, Verschuuren J, Bushby K, Bérout C, Lochmüller H. The TREAT-NMD Duchenne muscular dystrophy registries: conception, design and utilisation by industry and academia. *Hum Mutat*. 2013;34(11):1449-57. doi: 10.1002/humu.22390;
15. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, Dawkins H, Lamont L, Roy AJ, Chamova T, Guerguelcheva V, Chan S, Korngut L, Campbell C, Dai Y, Wang J, Barišić N, Brabec P, Lahdetie J, Walter MC, Schreiber-Katz O, Karcagi V, Garami M, Viswanathan V, Bayat F, Buccella F, Kimura E, Koeks Z, van den Bergen JC, Rodrigues M, Roxburgh R, Lusakowska A, Kostera-Pruszczyk A, Zimowski J, Santos R, Neagu E, Artemieva S, Rasic VM, Vojinovic D, Posada M, Bloetzer C, Jeannet PY, Joncourt F, Díaz-Manera J, Gallardo E, Karaduman AA, Topaloğlu H, Sherif RE, Stringer A, Shatillo AV, Martin AS, Peay HL, Bellgard MI, Kirschner J, Flanigan KM, Straub V, Bushby K, Verschuuren J, Aartsma-Rus A, Beroud C, Lochmüller H. The TREAT-NMD DMD Global database: Analysis of More Than 7000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations. *Hum Mutat*. 2015;36(4):395-402. doi: 10.1002/humu.22758