

ТЕМАТИЧЕСКИЙ БЛОК № 7

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Генетическая гетерогенность

- ▣ Принципиально различные мутации могут реализовываться в очень похожие или даже идентичные фенотипы; такое явление называют **генетической гетерогенностью**.
- ▣ Например, синдром Marfan и гомоцистинурия долгое время считались одним заболеванием, несмотря на ставшие очевидными при ретроспективном анализе различия в характере наследования и умственном развитии пациентов.
- ▣ Анализ на молекулярно-генетическом уровне свидетельствует о широкой распространенности генетической гетерогенности; в самом деле, за исключением серповидно-клеточной анемии, гемохроматоза и ахондроплазии, практически все моногенные заболевания обусловлены множеством мутаций в конкретном локусе.

Наследственные нервно-мышечные заболевания

- ▣ Относят около 100 различных нозологических форм, которые объединяют наличие в симптоматике мышечной слабости (генерализованной или захватывающей ограниченное число мышц) при сниженных либо отсутствующих сухожильных рефлексах и генетическая природа.
- ▣ Первичные миопатии (ПМ) выделяют в особую большую подгруппу в соответствии с выявляемым уровнем поражения так называемых двигательных единиц.
- ▣ Установление уровня поражения в значительной степени обеспечивается применением электромиографического анализа, биохимических исследований и других методов диагностики.
- ▣ Для уточнения диагноза отдельных нозологических форм внутри подгруппы ПМ используют клинические критерии: возраст начала заболевания, темпы прогрессирования дистрофии, преимущественную вовлеченность тех или иных мышечных групп, тип наследования болезни и идентификацию мутировавшего.

С развитием молекулярной и биохимической генетики стало возможным выявление

- ▣ конкретной мутации, являющейся причиной болезни у определенных членов отягощенной семьи
- ▣ установление первичного биохимического дефекта, обусловленного отсутствием или повреждением соответствующего белка .

Благодаря этому были решены многие вопросы классификации хорошо известных форм ПМ.

- ▣ Например, стало очевидным, что причинами миодистрофии Дюшенна (МДД) и миодистрофии Беккера (МДБ) являются мутации одного и того же гена дистрофина
- ▣ что миодистрофия Эрба-Рота представляет целую группу болезней, вызываемых мутациями минимум в 10 разных генах

Врожденные миопатии

Большая группа заболеваний, манифестирующих в первые месяцы жизни симптомами:

- ▣ мышечной слабости
- ▣ гипотонии
- ▣ гипорефлексии
- ▣ задержкой раннего моторного развития

Врожденные миопатии

Для ряда нозологических форм ВМ характерно:

- ▣ вовлечение в процесс лицевой и дыхательной мускулатуры, что проявляется ранним респираторным дистресс-синдромом, слабым криком и трудностями вскармливания
- ▣ наличие дизморфологических черт строения лица и черепа
- ▣ деформация позвоночника
- ▣ контрактуры в крупных суставах.

Врожденные миопатии

- ▣ При проведении электромиографического исследования определяется специфический первично-мышечный паттерн.
- ▣ Уровень креатинфосфокиназы повышен незначительно.

Врожденные миопатии

- ▣ Первое описание заболевания этой группы было сделано Oppenheimer в 1900 году, в связи с чем все врожденные миопатии длительное время обозначались как миотония Оппенгейма.
- ▣ В настоящее время показано существование генетической гетерогенности этой группы заболеваний, в которую включается более десятка форм.

Врожденные миопатии

- ▣ На основании различий в биохимических и морфологических данных, полученных при биопсии мышц, а также особенностей клинического течения все врожденные миопатии можно разделить на две основные группы:
 - ▣ 1) врожденные мышечные дистрофии
 - ▣ 2) врожденные структурные миопатии.

Врожденные миопатии

- ▣ Врожденные мышечные дистрофии характеризуются нарушением структуры и функции белков сарколеммы мышечного волокна, неспецифическими дистрофическими изменениями в биоптате мышечных волокон и прогрессирующим характером течения заболевания.

Общепринятой классификации ВМД не существует.

- ▣ В соответствии с существующими представлениями о патогенетических механизмах ВМД выделяют две основные группы заболеваний, встречающихся с равной частотой в большинстве европейских популяциях:
 - ▣ 1) мерозин-негативные, сопровождающиеся первичным или вторичным дефицитом или полным отсутствием локализованного в базальной мембране поперечно-полосатых мышц белка мерозина;
 - ▣ 2) мерозин-позитивные, при которых концентрация мерозина в мышечных волокнах не отличается от нормы.

Мерозин-негативные формы ВМД подразделяются на несколько ТИПОВ

- ▣ Включают классический восточный вариант, ВМД Фукуямы, также мышечно- глазо-мозговой синдром и синдром Уолкера-Варбурга, генетическая самостоятельность которых, однако окончательно не доказана.
- ▣ Клинические симптомы при этих двух формах заболевания имеют много общих черт, характерных для ВМ в целом.

Врожденные миопатии

- ▣ Отличительными особенностями мерозин-негативных форм является частое вовлечение в патологический процесс различных структур головного мозга (прежде всего белого вещества полушарий), что клинически проявляется умственной отсталостью.
- ▣ Диагностика этих форм проводится на основании использования иммуногистохимического анализа мышечных биоптатов с использованием антител к мерозину и фукутину.

Врожденные миопатии

- ▣ При мерозин-позитивных формах ВМД поражение мозга обнаруживается не чаще, чем у 10% больных и, как правило, не сопровождается интеллектуальной недостаточностью. Характерными клиническими признаками мерозин-позитивных форм является наличие деформаций позвоночника и дизморфических черт строения лица.

Врожденные структурные миопатии (ВСМ)

- ▣ характеризуются нарушением структуры цитоскелета мышечных волокон
- ▣ возникновением специфического морфологического дефекта в биоптате мышц.
- ▣ При большинстве заболеваний этой группы нарушается функция белков, участвующих в процессах роста, дифференцировки и пролиферации миобластов в раннем эмбриогенезе, что приводит к возникновению врожденного структурного дефекта цитоскелета мышц.

В группу ВСМ включаются следующие нозологические формы:

- ▣ немалиновая миопатия
- ▣ болезнь центрального стержня
- ▣ миопатия со множественными центральными стержнями
- ▣ центронуклеарная миопатия
- ▣ миотубулярная миопатия
- ▣ мегаконеальная миопатия
- ▣ миопатия с диспропорцией типов мышечных волокон
- ▣ миопатия с кристаллическими включениями и некоторые другие редкие варианты ВСМ.

Врожденные миопатии

- ▣ Клинические проявления большинства заболеваний этой группы сходны и характеризуются генерализованной мышечной гипотонией и гипотрофией с преимущественным поражением проксимальных отделов конечностей
- ▣ снижением или угасанием сухожильных рефлексов и нерезко выраженным повышением уровня активности креатинфосфокиназы в плазме крови.
- ▣ Течение этих заболеваний, как правило, медленно прогрессирующее

Врожденные миопатии

- ▣ в настоящее время идентифицированы семьи с наличием больных, имеющих различные морфологическими дефектами, что может поставить под сомнение их уникальность для отдельных нозологических форм ВМ.
- ▣ Обнаружение таких сочетанных морфологических дефектов у одного больного или у больных членов одной семьи объясняется нарушением всего процесса дифференцировки мышечных волокон в эмбриональном периоде.

Врожденные миопатии

- ▣ К этой группе ВМ примыкают две миопатии: врожденная склероатоническая миопатия Ульриха и миопатия с контрактурами Бетлема.
- ▣ Последняя возникает в результате мутаций в гене колагена 6 типа, что приводит к нарушению структурной организации внеклеточного матрикса поперечно-полосатых мышц.

Врожденные миопатии

- ▣ Описаны две редкие формы ВМ, одна из которых сопровождается гипоплазией мозжечка, а другая сочетается с катарактой и гипогонадизмом.
- ▣ Обе эти формы описаны лишь в единичных семьях и, по-видимому, встречаются крайне редко.