

Горцова В. В.
**ВРОЖДЕННЫЕ МИАСТЕНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ:
ФЕНОТИП И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ**
Научный руководитель: ассист. Куликовская В. П.
Кафедра патофизиологии
Курский государственный медицинский университет, г. Курск

В основе выделения врожденных миастенических синдромов (ВМС) в отдельную нозологическую группу лежит углубленный анализ фенотипических и молекулярных характеристик пациентов, а также реакции на проводимую терапию. Внедрение молекулярной диагностики существенно изменило представления о механизмах развития и эпидемиологии ВМС, встречаемость которых оказалась выше, чем считалось ранее. Бурное развитие генетических методов исследования сделало возможным пренатальную диагностику ВМС. Несмотря на достигнутые успехи в половине случаев генетическая основа разных вариантов ВМС по-прежнему остается неизвестной. Сегодня успех исследования ВМС и выделение генов, ответственных за их развитие, зависит от совместных международных усилий клиницистов, морфологов, генетиков и нейробиологов.

ВМС составляют гетерогенную группу состояний, в основе которых лежит генетически детерминированная дисфункция нейромышечной передачи. Чаще всего заболевание дебютирует в раннем детстве и проявляется мышечной слабостью и патологической утомляемостью при нагрузке. ВМС выявляются гораздо реже, чем аутоиммунная миастения. Так, в Европе ВМС встречаются с частотой 1 на 500 тыс., но эти цифры следует рассматривать как предварительные. Отсутствие единых диагностических критериев существенно снижает выявляемость ВМС. Так, только во Франции более 200 случаев были диагностированы в рамках национальной программы ВМС.

В последние 30 лет существенно расширились представления о патофизиологических механизмах ВМС. Первый значительный вклад был сделан группой ученых из Канады под руководством А Engel, которая в 1977 г. описала синаптический вариант ВМС, связанный с дефицитом ацетилхолинэстеразы (АЦхЭ). С начала 80-х годов прошлого века основные исследования проводились также под руководством А. Engel с использованием микроэлектрофизиологических (МЭ) методов регистрации изменений в нервно-мышечной передаче межреберных мышц, что привело к раскрытию патофизиологической гетерогенности ВМС и описанию пре- и постсинаптических вариантов, обусловленных нарушениями кинетики рецептора ацетилхолина (РАЦх). Начиная с 1990-х годов, прогресс в молекулярной генетике привел к выделению более 13 генов для разных ВМС.

Сегодня изучены механизмы половины описанных ВМС, среди которых 85 % являются постсинаптическими и определяются тремя основными генами: геном ϵ -субъединицы РАЦх, геном рапсина и геном цитоплазматического белка Dok-7. Другие 10 % синаптических ВМС распределяются между тремя генами, определяющими структуру базальной мембраны: геном, кодирующим коллагеновый хвост АЦхЭ (ColQ), геном $\beta 2$ цепи ламинина (LAM $\beta 2$) и геном агрина (AGRN) (рис.2). Оставшиеся 5 % ВМС связаны с нарушениями на пре-синаптическом уровне и кодируются геном холин-ацетилтрансферазы (ChAT). Экспрессия мутаций в клеточных образцах и моделях мышей-носительниц мутированного гена позволила доказать и понять патогенетическую роль мутаций в развитии ВМС. Несмотря на достигнутые успехи, молекулярные механизмы оставшихся 50 % ВМС остаются неясными и требуют дальнейшего анализа.