

Наследственная прогрессирующая конечностно-поясная мышечная дистрофия 2А типа (кальпаинопатия): обзор литературы

Д.А. Гришина¹, Н.А. Супонева², В.В. Шведков¹, А.В. Белопасова³

¹ Научно-консультативное отделение,

² отделение нейрореабилитации и физиотерапии,

³ 3-е неврологическое отделение ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Дарья Александровна Гришина DGrishina82@gmail.com

В отечественной литературе недостаточно внимания уделено проблеме одной из наиболее частой формы аутосомно-рецессивных прогрессирующих конечностно-поясных миодистрофий — кальпаинопатии (КПМД2А). В настоящей статье освещены современные взгляды на физиологическую роль белка кальпаина-3, возможные патогенетические механизмы развития миодистрофии, диагностические критерии и терапевтические подходы. Осведомленность клинических неврологов в отношении КПМД2А позволит сократить сроки постановки правильного диагноза, предпринять меры по замедлению темпа прогрессирования заболевания, осуществлять медико-генетическое консультирование, наблюдение и мониторинг, а также своевременно применять меры по физической и социальной адаптации пациента.

Ключевые слова: прогрессирующая конечностно-поясная миодистрофия, кальпаинопатия, кальпаин-3, наследственная миопатия, креатининфосфокиназа, электромиография, магнитно-резонансная томография мышц, генетический анализ, биопсия мышц, дифференциальный диагноз

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-1-25-36

Inherited progressive limb-girdle muscular dystrophy type 2A (calpainopathy): a review of literature

D.A. Grishina¹, N.A. Suponeva², V.V. Shvedkov¹, A.V. Belopasova³

¹Research and Consulting Department,

²Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy,

³Neurology Department Three, Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;

80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

The Russian literature gives inadequate attention to the problem of one of the most common form of autosomal recessive progressive limb-girdle muscular dystrophies type 2A (LGMD2A) (calpainopathy). This paper highlights current views on the physiological role of calpain 3 protein, possible pathogenetic mechanisms for the development of myodystrophy, diagnostic criteria, and therapeutic approaches. Clinical neurologists' awareness of LGMD2A will be able to reduce the time to a correct diagnosis, to take measures to slow down the rate of disease progression, to make medical and genetic counselling, a follow-up, and monitoring, as well as to use measures for the physical and social adaptation of a patient.

Key words: progressive limb-girdle muscular dystrophy, calpainopathy, calpain 3, inherited myopathy, creatinine phosphokinase, electromyography, muscle magnetic resonance imaging, genetic analysis, muscle biopsy, differential diagnosis

Конечностно-поясные мышечные дистрофии (КПМД) — многочисленная гетерогенная группа наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий с разными типами наследования и сроками манифестации, для которых характерны преимущественное вовлечение мышц тазового и плечевого поясов, высокая концентрация сывороточной креатининфосфокиназы (КФК) и первично-мышечный уровень поражения по данным электромиографического (ЭМГ) исследования.

В настоящий момент выделено 30 генетически детерминированных КПМД — 7 с аутосомно-доминантным типом наследования (КПМД1), диагностируемые редко, до 10 % от всех случаев КПМД, и 23 —

с аутосомно-рецессивным (КПМД2), выявляемые значительно чаще, до 1 случая на 15 000–42 700 населения в зависимости от географического региона [1, 2].

Кальпаинопатия (КПМД2А) является наиболее распространенной формой аутосомно-рецессивных прогрессирующих КПМД. Анализ частоты встречаемости данной патологии, основанный на результатах молекулярно-генетических исследований, показал, что кальпаинопатия среди всех случаев КПМД диагностируется в 12 % в США и Дании [3, 4], до 21–36 % случаев — в Нидерландах, Италии и Японии [5–7]. В Турции, Индии и России кальпаинопатия составляет почти половину всех случаев КПМД [8–10], а в от-

дельных областях Испании, Исландии и США, где распространены близкородственные отношения (этнические поселения Ла Реюньон в Исландии, амиши старого обряда в США, Баскония в Испании и др.) этот показатель достигает 80 % [11–14].

Генетические и молекулярно-биохимические аспекты

За развитие заболевания ответственен ген *CAPN3*, находящийся на 15-й хромосоме в области 15q15.1-q21.1 и содержащий 24 экзона.

Нормальным продуктом гена *CAPN3* является белок кальпаин-3 (молекулярная масса р94, состоит из 821 аминокислоты) — представитель широкого семейства цитозольных Ca^{2+} -активируемых цистеиновых протеаз, ответственных за селективную деградацию белков. Кальпаин-3 — многодоменный белок, каждый домен которого имеет отдельную функцию: домен I играет регулируемую роль; домен II является протеолитическим модулем; домен III — $\text{C}2$ -подобный, обеспечивает сопряжение каталитического домена II и Ca^{2+} -связывающего домена IV, способствует усилению Ca^{2+} -индуцированных конформационных изменений, а также ассоциации кальпаинов с фосфолипидами мембран; домен IV связывает ионы Ca^{2+} [15].

Кальпаин-3 экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах, где он локализован в ядре и/или в цитоплазме [16]. У млекопитающих и человека также обнаружены и другие тканеспецифичные кальпаины, мРНК которых обнаруживается в центральной нервной системе (кальпаин-1 и кальпаин-2), гладких мышцах (кальпаин-8), желудочно-кишечном тракте (кальпаин-8 и кальпаин-9), яичках (кальпаин-11) [17]. Имеются данные об участии белков кальпаин-1 и кальпаин-2 в развитии болезни Альцгеймера, а белка кальпаин-10 — в развитии сахарного диабета 2-го типа [18, 19].

Основной тип мутационного повреждения при кальпаинопатии — точковые мутации в гене *CAPN3*, более половины (до 58 %) из которых являются миссенс-мутациями, приводящими к замене кодирующей последовательности. Вторая по частоте (до 20 %) — мутация frameshift, изменение рамки считывания мРНК вследствие инсерции или делеции [20, 21].

Зарегистрировано более 350 мутаций данного гена, ассоциированных с заболеванием, некоторые из них встречаются более часто [2, 12]. Так, мутация с. 550delA наиболее распространена в Европейских странах, в том числе и в России [20, 22–24] (табл. 1), что, вероятно, обусловлено эффектом основателя.

Физиологическая роль белка кальпаина-3 и возможные патогенетические механизмы развития КПМД2А

Функциональное значение белка кальпаина-3 еще до конца не изучено. Есть высокая вероятность того, что он участвует в регуляции множества физиологических процессов в клетке. Известно, что основная роль кальпаиноподобных протеиназ в тканях — протеолитическая. Субстратами, расщепляемыми кальпаинами, в частности, являются белки, ответственные за передачу сигналов (родопсин, протеинкиназы А и С), а также белки цитоскелета (миофибрилярные белки — актин, миозин, парамиозин, тропомиозин и др., и белки нейрофиламентов). Следовательно, можно предположить, что кальпаин-3 непосредственно принимает участие в этих процессах, регулирует механизмы саркомер-ремоделирования и обеспечивает стабильность цитоскелета [21, 25–27]. Многочисленные исследования с использованием клеточных культур, животных моделей и биопсии мышц пациентов свидетельствуют об участии продукта гена *CAPN3* в дифференцировке мышечных волокон и их регенерации, а также в развитии апоптоза [28, 29].

Таблица 1. Распространенность мутаций в гене *CAPN3* в разных регионах мира

Мутация гена <i>CAPN3</i>	Регион	Авторы исследования
c.946-1G>A	Остров Реюньон, Индийский океан (Франция)	Fardeau et al., 1996
c.2306>A	Поселения амишей старого обряда (Индиана, США)	Young et al., 1992
c.550delA	Россия, Хорватия, Турция, Чехия, Болгария, Германия	Dincer et al., 1997 Pogoda et al., 2000 Canki-Klain et al., 2004 Chrobakova et al., 2004 Balci et al., 2006 Hanisch et al., 2007 Todorova et al., 2007
c.2362_2363delAGinsTCATCT	Басков регион Испании; Бразилия	Urtasun et al., 1998 De Paula et al., 2002
c.1795-1796insA	Япония	Kawai et al., 1998 Chae et al., 2001
c.1193 +6 T>A	Долина реки Ферсина в итальянских Альпах	Fanin et al., 2012

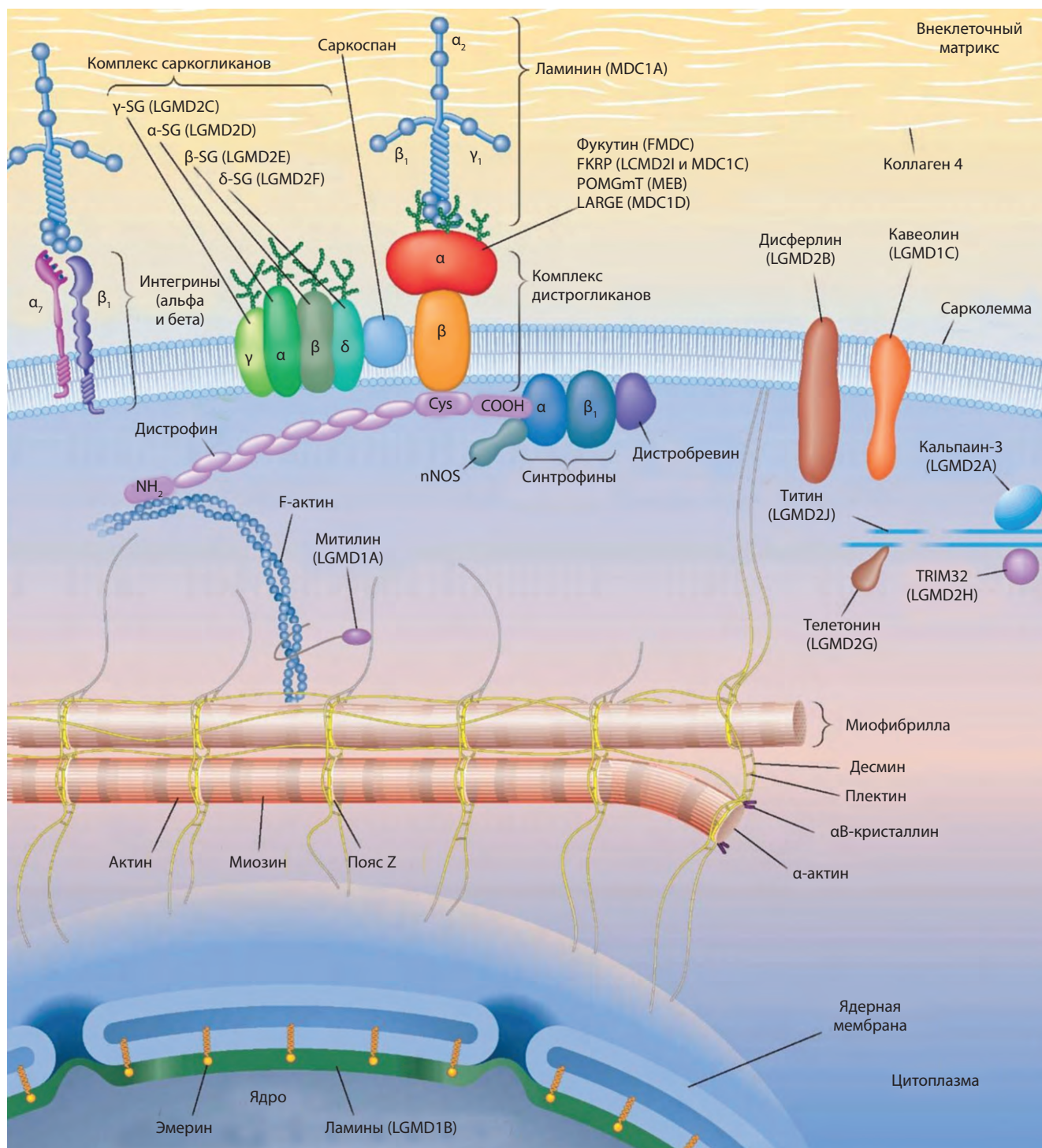


Рис. 1. Современная концепция молекулярной организации дистрофин-гликопротеинового комплекса. В скобках указана форма КПМД

Некоторые работы демонстрируют наличие функциональных взаимосвязей между протеолитическим белком кальпаином-3 и другими внутриклеточными белками. Так, показано, что кальпаин-3 связан с трансмембранным белком дисферлином, обеспечивающим стабильность и целостность мембраны-сарколеммы [30], и участвует в репарации плазматической мембраны [31]. Кроме того, имеется множество доказательств связи

кальпаина-3 с белком титином — гигантским белком цитоскелета, являющимся важным функциональным компонентом саркомера и обеспечивающим нормальный процесс миофибриллогенеза (рис. 1). Есть предположение, что кальпаин-3 входит в структуру так называемого титин-макромолекулярного комплекса (ТМК) и регулирует деятельность составляющих этого комплекса и титина в частности [32–34].

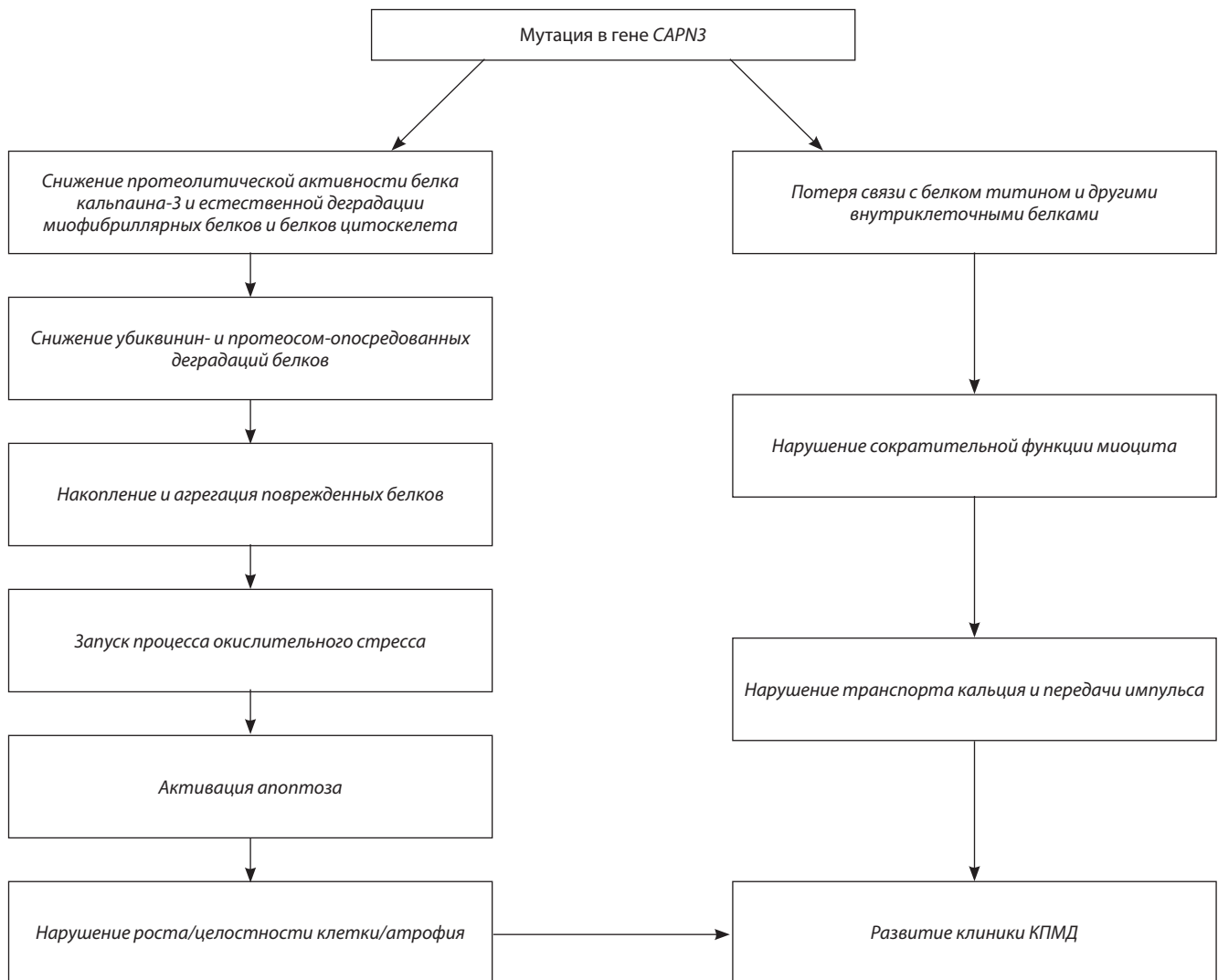


Рис. 2. Схематическое представление о возможном патогенетическом механизме развития КПМД2А (Kramerova et al., 2007; с изменениями)

Поскольку нет четкого представления о всех функциях белка кальпаина-3, точные патогенетические механизмы развития КПМД2А до сих пор неизвестны. Раскрытие тонких взаимосвязей между членами ТМК будет иметь основное значение в уточнении патофизиологических механизмов развития данной мышечной дистрофии. Тем не менее исследования последних лет немного пролили свет на патогенез кальпаинопатий. Показаны ключевая роль активации окислительного стресса (рост токсичных реактивных форм кислорода) и вторичное нарушение убиквитинопосредованной деградации белка [26, 35], продемонстрированы сбои в системе NF-κB сигнального пути [36]. Кроме того, американские исследователи во главе с I. Kramerova выявили участие белка кальпаина-3 и в транспорте кальция. Авторы обнаружили существование белкового комплекса, образованного гликолитическим ферментом альдолазой, кальпаином-3 и высвобождающим кальций риаудиновым рецептором (RyR-каналом), и предположили, что кальпаин-3 крайне необходим

для поддержания целостности этого комплекса в скелетных мышцах [37]. Все вышесказанное можно схематически суммировать и предположить возможный сценарий патогенеза КПМД2А (рис. 2).

Клинические проявления

Кальпаинопатия (КПМД2А) характеризуется симметричной прогрессирующей слабостью проксимальных групп мышц — плечевого и тазового поясов. Возраст манифестации варьирует в широком диапазоне от 2 до 40 лет, при этом раннее физическое развитие соответствует норме. Характерны значительная клиническая вариабельность, внутри- и межсемейная фенотипическая изменчивость [20]. На основании тяжести и особенностей развития клинических проявлений выделены 3 основных фенотипа кальпаинопатии:

- «тазобедренная» форма КПМД2А (фенотип Лейдена—Мебиуса): характерны манифестация в широком возрастном диапазоне, первичное вовлечение мышц тазового пояса, быстрое прогрессирование;

- «лопаточно-плечевая» форма КПМД2А (фенотип Эрба): отличается более поздней манифестацией с редким началом в раннем возрасте, первичным вовлечением мышц плечевого пояса с дальнейшим распространением на мышцы таза, меньшей скоростью прогрессирования;

- бессимптомная форма КПМД2А: проявляется гиперКФКемией без клинических признаков мышечного заболевания, представляет собой пресимптомную стадию кальпаинопатии, которая в некоторых случаях может быть достаточно длительной [38, 39].

Первыми клиническими проявлениями кальпаинопатии, как и других прогрессирующих КПМД, могут быть склонность ходить на мысочках вследствие контрактуры ахиллова сухожилия, утиная походка, трудности при беге и подъеме по лестнице, а также некоторые неудобства в профессиональной и бытовой деятельности (повышенная утомляемость при длительной статической нагрузке, расчесывании, укладке волос феном, развешивании штор и т.п.). На ранних стадиях заболевания при осмотре можно выявить легкий гиперлордоз поясничного отдела позвоночника, отставание лопаток от грудной клетки («крыловидные лопатки»), диффузную мышечную гипотонию, а также симметричный проксимальный тетрапарез разной степени выраженности. При этом следует отметить, что для кальпаинопатии характерно преимущественное вовлечение двуглавых мышц плеча, больших ягодичных мышц, приводящих мышц бедра, а также задних групп мышц нижних конечностей. Мускулатура лица и шеи, как правило, интактна. Макроглоссия не встречается [8, 11, 14].

Псевдогипертрофии икроножных мышц, по данным литературы, наблюдаются редко и не характерны для КПМД2А, напротив, часто выявляются значительные атрофии мышц конечностей. Контрактуры суставов (голеностопных, коленных, тазобедренных, локтевых и межфаланговых) развиваются, как правило, на поздних стадиях заболевания. В отличие от зарубежных коллег отечественные исследователи, изучив клинико-генетические особенности КПМД2А у 26 россиян, подчеркивают наличие некоторых отличительных черт: достаточно частое выявление псевдогипертрофии икроножных мышц (в 33 % случаев) и раннее развитие контрактур голеностопных суставов (у 67 % пациентов) [23]. Последнее также было отмечено и английскими учеными [40].

На поздней стадии заболевания наблюдаются неспособность самостоятельно подниматься по лестнице, встать со стула и с пола, значительно ограничивается самообслуживание. Потеря способности самостоятельно передвигаться происходит приблизительно через 20–30 лет после появления первых клинических симптомов. Постепенно присоединяются признаки дыхательной недостаточности — одышка при минимальной нагрузке, в покое и при разговоре,

чувство нехватки воздуха, ночные апноэ, снижение жизненной емкости легких, гиперкапния и т.п. Кардиомиопатия крайне редка, что скорее всего связано с тем, что кальпаин-3 не экспрессируется в сердечной мышце. Тем не менее, Е.Л. Дадали и соавт. в 15 % случаев (у 4 пациентов из 26 с катамнезом заболевания более 5 лет) все же регистрировали минимальные явления кардиомиопатии, такие как нарушения метаболических процессов в миокарде, аритмии, тахикардия, блокада правой ножки пучка Гиса и т.п. [23]. Интеллектуальные нарушения не обнаруживаются даже на поздних сроках заболевания [12, 20, 41].

Отдельно следует подчеркнуть, что при кальпаинопатии клинических признаков вовлеченности органов с гладкой мускулатурой (матка, мочевого пузыря, кишечник и др.) не отмечается, поэтому беременность у пациенток с КПМД протекает, как правило, без осложнений.

Таким образом, существует перечень симптомов, позволяющих заподозрить кальпаинопатию при наличии клиники прогрессирующей КПМД:

- наличие проксимального вялого тетрапареза с преимущественным вовлечением мышц задних отделов нижних конечностей, приводящих мышц бедра и двуглавых мышц плеча;
- отсутствие вовлечения мышц лица, языка и шеи;
- отсутствие признаков кардиомиопатии и интеллектуальных нарушений;
- начало в любом возрасте после периода нормального физического развития;
- значительное повышение концентрации сывороточной КФК;
- наличие данных, подтверждающих аутосомно-рецессивный тип наследования.

Диагностика

Лабораторные методы исследования. При КПМД2А в сыворотке крови концентрация КФК всегда значительно превышает нормальные значения (в 5–80 раз), что наблюдается с раннего детства, еще в пресимптомной стадии заболевания. На поздних стадиях параллельно прогрессированию болезни концентрация сывороточной КФК может снижаться [12, 20]. Активность других «мышечных» ферментов (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы) также может быть повышена, однако не столь значительно.

Электромиография. Исследование игольчатым электродом проксимальных, наиболее вовлеченных мышц конечностей демонстрирует неспецифический, так называемый миопатический паттерн: регистрируются «мелкие», со сниженными средними величинами длительности и амплитуды полифазные потенциалы двигательных единиц. Спонтанная активность (потенциалы фибрилляции и положительные острые волны)

и миотонические разряды в покое не выявляются. Тем не менее нормальные ЭМГ-параметры нередки, особенно в досимптомной и начальной стадиях заболевания [12, 42].

Визуализационные методы исследования мышц — компьютерная томография/магнитно-резонансная томография (МРТ). Не всегда при клиническом обследовании можно выявить преобладание слабости в той или иной группе мышц, особенно в развернутой стадии заболевания. В связи с этим визуализационные методы исследования мышц конечностей являются важнейшим элементом в дифференциальной диагностике наследственных прогрессирующих КПМД (кальпаинопатий, саркогликанопатий и дисферлинопатий) и неоценимы для врача-клинициста. МРТ всего тела позволяет оценить распространенность, симметричность и выраженность мышечной патологии (в частности, степень замещения мышц жировой тканью), а также определить избирательное вовлечение тех или иных групп мышц туловища и конечностей, что в конечном итоге облегчает поиск мутантного гена в ходе дальнейшего генетического обследования [43–45].

Биопсия мышц. Гистологическое исследование мышечного биоптата больных с кальпаинопатией обнаруживает у большинства пациентов типичные черты активного неспецифического дистрофического процесса: фиброз, большое число регенерирующих и гипертрофированных, а также некротизированных мышечных волокон. Об этом свидетельствуют исследования, проведенные в Японии, Италии и Чехии, на достаточно больших когортах больных (от 14 до 150 человек) [46–48]. В то же время авторы данных работ свидетельствуют о наличии достаточно специфических для кальпаинопатии гистопатологических явлений. Так, японские ученые отдельно подчеркивают характерное для кальпаинопатии преобладание разволокненных мышечных волокон и крайне редкое выявление «непрозрачных» и «сжатых». Подобные особенности были подтверждены также индийскими и итальянскими исследователями [2, 9]. Чешские специалисты утверждают, что отметили у пациентов гипертрофию мышечных волокон 1-го типа с одновременной атрофией волокон 2-го типа, что возможно обусловлено вторичным нейрогенным влиянием. Итальянские исследователи обратили внимание на наличие накоплений гликогена под сарколеммой. Ряд авторов отметили меньшую степень регенерации мышечной ткани в отличие от других КПМД [2, 49, 50].

Интересные данные были получены М. Zatz и соавт. [12]. Ученые провели исследование биоптатов мышц у пациентов с генетически доказанной КПМД2А, являющихся членами большой единокровной семьи, с различными фенотипическими проявлениями заболевания — от бессимптомной до тяжелого тетрапареза. Была отмечена следующая особенность:

у лиц с клинически яркой мышечной патологией обнаруживались при биопсии типичные черты дистрофического процесса, при этом у лиц в доклинической стадии регистрировалась нормальная картина мышечного биоптата в целом с наличием изолированной центральной зоны некроза в 1 пучке. Авторы пришли к выводу, что в начале заболевания наличие зон изолированного некроза — признак, типичный для КПМД2А и отличающий ее от других КПМД [12].

Иммуногистохимический анализ мышечного биоптата — более информативный. С помощью иммуноблоттинга можно выявить отсутствие или уменьшение количества белка кальпаина-3 [51, 52]. Около 80 % лиц с мутацией в гене *CAPN3* имеют различную степень дефицита этого белка: при этом около 58 % пациентов имеют его полное отсутствие, 22 % — уменьшение его количества. Однако в 20 % случаев у пациентов с КПМД2А при иммуноблот-анализе выявляется нормальное содержание белка кальпаина-3, а развитие заболевания связано с нарушением его функции [38]. Как показали клинико-патоморфологические исследования, прямых корреляций между выраженностью фенотипических проявлений заболевания и количеством белка кальпаина-3, обнаруженного при иммуноблот-анализе, нет [12, 31].

Следует отметить, что незначительное снижение количество белка кальпаина-3 возможно при неправильной обработке и подготовке к исследованию мышечного биоптата, особенно при его размораживании и воздействии влаги, что способствует быстрому аутолизу и деградации исследуемого белка [47]. Более того, частичное снижение уровня белка кальпаина-3 возможно и при других мышечных дистрофиях, в частности при дисферлинопатии и титинопатии, о чем свидетельствуют результаты зарубежных исследований [31, 33].

Таким образом, данные иммуноблот-анализа при кальпаинопатии должны интерпретироваться с осторожностью, с учетом и того факта, что данный метод не обладает 100 % чувствительностью и специфичностью, и возможны как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты. Вероятность того, что пациент страдает кальпаинопатией (КПМД2А) очень высока (до 84 %) лишь в том случае, если при иммуноблот-исследовании биоптата мышцы выявляется полное отсутствие белка кальпаина-3 [38].

Генетические методы исследования. Генетический анализ с выявлением мутации в гене *CAPN3* — единственный метод, позволяющий достоверно поставить диагноз. Отечественные ученые-генетики, сотрудники Медико-генетического научного центра РАМН [10, 54], опираясь на результаты собственных исследований, в ходе которых уточнялась распространенность тех или иных форм КПМД в российской популяции и частота мутаций в соответствующих генах, разработали диагностический алгоритм, предназначенный

для сокращения сроков постановки правильного диагноза. Согласно результатам данной работы наиболее часто встречающейся КПМД с аутосомно-рецессивным типом наследования у россиян является кальпаинопатия (до 50 %), 2-я по частоте — фукутинопатия (до 10 %). В связи с этим авторы предложили во всех случаях КПМД генетическую диагностику начинать с поиска 2 «мажорных» мутаций в гене *CAPN3* — с. 550delA и с. 598-612del15 (см. рис. 2).

Дифференциальный диагноз

В том случае, когда ядро клинической картины образует прогрессирующая проксимальная мышечная слабость, необходимо в первую очередь исключить курабельные состояния, требующие безотлагательных терапевтических мероприятий: воспалительные, токсические и дисметаболические миопатии и рабдомиолиз, периодический гипо-/гиперкалиемический паралич, проксимальную моторную диабетическую невропатию, генерализованную форму миастении и миастенические синдромы, острые воспалительные полиневропатии и др.

Проведение электромиографии, как стимуляционной, так и игольчатой, позволяет исключить нейрональный и невралный уровни поражения, заподозрить первично-мышечную заинтересованность, а последующее комплексное лабораторное обследование дает возможность уточнить генез выявленной патологии.

В том случае, когда наследственная прогрессирующая КПМД не вызывает сомнения, дифференциальная диагностика проводится прежде всего для исключения других форм наследственных первично-мышечных заболеваний.

Клинически такие формы аутосомно-рецессивных прогрессирующих КПМД, как саркогликанопатии, дисферлинопатии, телетонинопатии, титинопатии и т. д., зачастую отличить от кальпаинопатии не представляется возможным (табл. 2). Тем не менее для кальпаинопатии характерны определенные особенности, о чем было сказано выше [1, 12, 55].

Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия (ЛЛПМД) имеет некоторые сходные клинико-лабораторные признаки с одной из фенотипических форм кальпаинопатии (фенотип Эрба). В то же время слабость мышц лица и асимметричное вовлечение мышц плечевого пояса, аутосомно-доминантный тип наследования, что отмечается при ЛЛПМД, нетипичны для кальпаинопатии [56].

Мышечная дистрофия Беккера (дистрофинопатия) должна быть исключена у всех пациентов мужского пола при наличии следующих признаков:

- начало заболевания в подростковом возрасте и старше;
- первичное вовлечение мышц тазового пояса;
- высокая концентрация сывороточной КФК;

— предполагаемый X-сцепленный рецессивный тип наследования;

— вовлечение сердечной мышцы (как правило, при эхокардиографии диагностируется дилатационная кардиомиопатия) [57].

Митохондриальные миопатии также могут манифестировать в широком возрастном диапазоне, проявляются они слабостью проксимальных мышц и непереносимостью физических нагрузок. Кроме того, в большинстве случаев прослеживается аутосомно-рецессивный тип наследования. В то же время очень часто при митохондриальной миопатии наблюдается вовлечение глазодвигательных мышц с развитием наружной офтальмоплегии, мускулатуры лица и шеи, отмечается сочетание с другими неврологическими нарушениями (головные боли, инсультоподобные эпизоды, эписиндром и др.), а также с кардиальной и эндокринной патологией. В большинстве случаев уровень сывороточной КФК находится в пределах нормы, а при гистологическом исследовании мышечного биоптата выявляется патогномоничный феномен — «рванные красные волокна» (окраска по Гомори) [58].

Болезнь Помпе (гликогеноз 2-го типа) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит избыточное накопление гликогена в тканях вследствие мутации гена *GAA* и дисфункции фермента кислой α -глюкозидазы. Заболевание может дебютировать в любом возрасте — от первых лет жизни (инфантильная форма) до зрелого возраста (поздняя форма). При манифестации в позднем возрасте (от 20 до 60 лет) отмечаются медленно прогрессирующее поражение проксимальных мышц, отсутствие выраженной кардиальной патологии, увеличение уровня КФК в крови и первично-мышечный уровень поражения при ЭМГ-исследовании. Диагноз подтверждается измерением активности кислой α -1,4-глюкозидазы в крови. Дифференциальная диагностика любой прогрессирующей КПМД с этим заболеванием должна проводиться в обязательном порядке: фенотипов болезни Помпе чрезвычайно много и клинически заподозрить данную форму КПМД бывает крайне затруднительно, при этом диагноз болезни Помпе дает пациенту реальный шанс на улучшение на фоне проведения энзимозаместительной терапии [59].

Терапевтические возможности

Основная цель терапии при любой форме прогрессирующих наследственных мышечных дистрофий, в том числе и при КПМД2А, заключается в улучшении качества жизни пациента и продлении ее активной фазы.

Медикаментозные возможности весьма ограничены. Назначается длительный прием метаболических препаратов (нобен, коэнзим Q, L-карнитин, витамины), эффективность которых все же в ходе клинических исследований не была еще доказана. Основными

Таблица 2. Клинические характеристики некоторых аутосомно-рецессивных прогрессирующих КПМД (Zatz, 2003; с добавлениями)

КПМД Аббревиатура Ген/локус Белок	Возраст манифестации: от и до (в среднем)	Клинические проявления		Другие признаки		Прогрес- сирование
		Начальные симптомы	Развернутая симпто- матика	Икронож- ные мышцы	Контрак- туры/ сколиоз	
Сакрогликанопатии: LGMD2C SGCG/13q12 LGMD2D SGCA/17q12-21.33 LGMD2E SGCB LGMD2F SGCD/5q33	3–15 лет (8,5 года)	Непереносимость физи- ческих нагрузок, крампи, гиперлордоз	Клиника и течение заболевания анало- гичны миодистрофии Дюшенна: прогрессирующая проксимальная сла- бость, трудности при ходьбе и беге; миопа- тические приемы при вставании; кардиомио- патия, нейросенсорная тугоухость	Псевдоги- пертрофия	+	Быстрое
Кальпаинопатия LGMD2A CAPN3/15q15.1-21 кальпаин-3	Широкий диапазон — 2–40 (15) лет	Ходьба на носках; крыло- видные лопатки; гипер- лордоз	Проксимальная мы- шечная слабость с пре- обладанием в задней группе мышц бедер и в бицепсе; трудности при беге и ходьбе	Атрофия	Ранние	Медленное
Дисферлинопатия LGMD2B DYSF/2p13,3-13.1 дисферлин	17–23 года	Раннее вовлечение в про- цесс икроножных мышц, что проявляется затрудне- ниями ходьбы на пятках; трудности при ходьбе и беге	Два фенотипа: конеч- ностно-поясная форма (редко) и дистальная ми- опатия Миоши (часто, классический вариант)	Редко тран- зиторная псевдоги- пертрофия	Редко	Медленное
Телетонинопатия LGMD2G TCAP/17q11-q12 Телетонин Описана только в бра- зилской популяции	9–15 лет (12,5 года)	Трудности при ходьбе и беге; степпаж при ходьбе, спотыкания	Широкий клинический полиморфизм. Слабость в стопах распростра- няется на проксимальные отделы ног; на поздних стадиях присоединяется слабость мышц плече- вого пояса			Медленное
LGMD2H TRIM32/9q31-34.1 E3-убиквитин-лигаза Самая редкая форма КПМД с аутосомно- рецессивным типом наследования. Един- ственное описание семьи в высокоин- бридной популяции хаттеритов (Южная Дакота, США)	1–9 лет	Походка вразвалочку, труд- ности при подъеме по лестнице, вставании с корточек	Проксимальная мышечная слабость, слабость мышц лица и шеи; клиническое сходство с лице-ло- паточно-плечевой миодистрофией	Атрофия	Нет данных	Медленное
Фукутинопатия LGMD2I FKRP/9q31.2 Фукутинсвязанный белок	Широкий диапазон: 1,5–27 лет (11,5 года)	Трудности при ходьбе и беге	Значительный клини- ческий полиморфизм. Проксимальная мы- шечная слабость с преобладанием в плечевом поясе	Псевдоги- пертрофия	Редко, на поздних стадиях	Умеренное
Титинопатия LGMD2J TTN Титин Описана только в фин- ской популяции	5–25 лет		Проксимальная мы- шечная слабость; кар- диомиопатия (редко), лицевая мускулатура не вовлекается			Медленное
LGMD2K POMT1/9q34.1 О-маннозил-трансфе- раза-1 Описана в турецких и итальянских семьях	1–6 лет	Повышенная утомля- емость, трудности при подъеме по лестнице, при ходьбе и беге; задержка психического развития	Диффузная мышечная слабость с преоблада- нием в проксимальных отделах. Особенностью является наличие лице- вых дисморфий; когни- тивные нарушения	Псевдоги- пертрофии мышц бедер и голени	Часто встре- чаются, диффузно распро- странены	

Продолжение таблицы 2

КПМД Аббревиатура Ген/локус Белок	Возраст манифестации: от и до (в среднем)	Клинические проявления		Другие признаки		Прогрессирование
		Начальные симптомы	Развернутая симптоматика	Икроножные мышцы	Контрактуры/ сколиоз	
LGMD2L ANO5/11p12-p13 Аноктамин	Широкий диапазон: 11–50 лет	Трудности при ходьбе и беге; ходьба на носках	Два фенотипа: проксимальная слабость в ногах или слабость в стопах. Особенности: наличие атрофии четырехглавых мышц бедер, мышечные боли, слабость лицевой мускулатуры	Атрофии четырехглавых мышц бедер, икр, двуглавых мышц плечей	Контрактуры мелких суставов кистей, лучезапястных суставов и суставов ног	
Фукутинопатия 2 LGMD2M FKTN/9q31 белок фукутин Описаны 2 семьи	4–6 мес	Диффузная мышечная слабость, гипотония, усиление слабости на фоне и после интеркуррентных заболеваний, задержка моторного развития	Преобладание мышечной слабости в проксимальных отделах нижних конечностей	Псевдогипертрофии икроножных мышц, мышц бедер и трехглавых мышц плечей	Нет данных	Быстрое
LGMD2N POMT2 О-маннозил-трансфераза-2	18 мес–5 лет	Трудности при ходьбе, беге, вставании. Крыловидные лопатки и умеренный гиперлордоз	Задержка физического и психического развития	Псевдогипертрофия икр	—	—
LGMD2O POMGNT1	12 лет	Трудности при ходьбе, вставании и беге. Выраженная степень близорукости	Диффузная мышечная слабость, преобладающая в проксимальных отделах	Псевдогипертрофия икр и мышц бедер	+	
LGMD2Q PLEC	2–3 года	Задержка моторного развития, трудности при подъеме по лестнице	Проксимальная мышечная слабость	Атрофия	Часто встречаются, распространенные	
LGMD2R DES/2q35 Описана 1 семья в Турции	15–27 лет	Трудности при ходьбе, беге, вставании. Крыловидные лопатки и умеренная слабость лицевой мускулатуры	Диффузная мышечная слабость, преобладающая в проксимальных отделах; прикованность к инвалидному креслу	Атрофия	+	Умеренное
LGMD2S TRAPPC11/4q35.1 Описана 1 семья в Сирии	В раннем детстве	Нарушение походки, крыловидные лопатки, миалгии	Преобладание слабости в плечевом поясе, нарушение зрения, легкая когнитивная дисфункция, экстрапирамидные нарушения (дистония, гиперкинез, тремор и др.)	Гипотония	Дисплазия тазобедренных суставов, сколиоз	Умеренное

поддерживающими мероприятиями являются физио- и кинезотерапия, направленные на мягкое растяжение мышц и увеличение мобильности суставов, а также использование ортопедических вспомогательных средств (трости, ходунки, иммобилизирующие ортезы, корсеты и инвалидные кресла), способные компенсировать потерю некоторых двигательных функций и продлить независимость. На поздних стадиях заболевания для коррекции ортопедических осложнений (деформация стоп, сколиоз позвоночника, контрактуры ахилловых сухожилий) может потребоваться хирургическое лечение, а в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью — использование портативных

дыхательных аппаратов с возможностью проведения неинвазивной вентиляции легких (СИПАП-терапия).

Немаловажны социальная и эмоциональная поддержка, а молодым пациентам или детям больных, у которых диагностирована КПМД2А, важна правильная профессиональная ориентировка, способная продлить срок трудоспособности и уменьшить социальную изоляцию.

Попытки лечения прогрессирующих наследственных КПМД стероидными препаратами не принесли успеха [60]. Тем не менее в настоящий момент на животных моделях проводятся исследования новых видов терапии мышечных дистрофий, в том числе и кальпа-

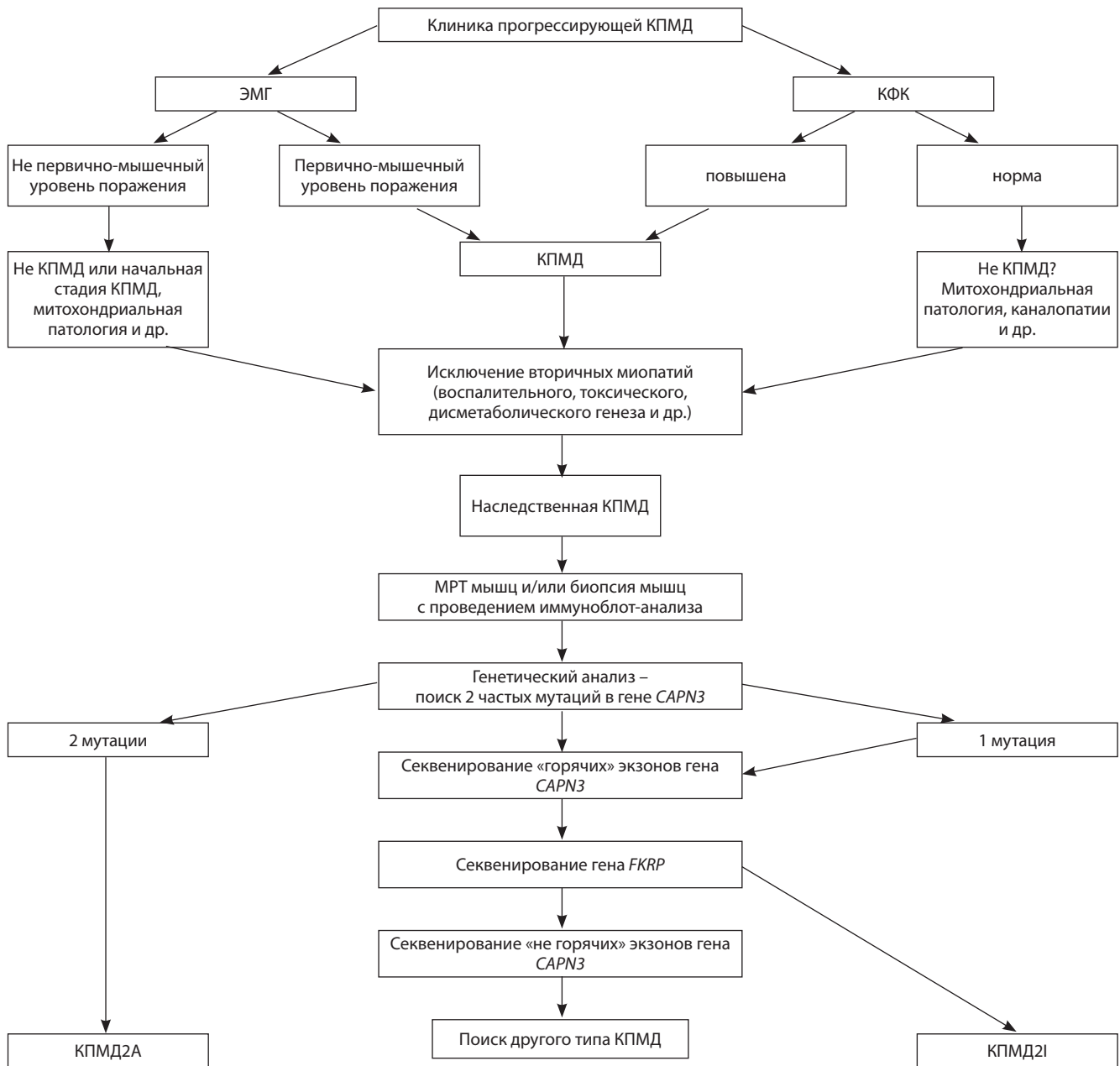


Рис. 3. Диагностический алгоритм при КПМД с аутосомно-рецессивным типом наследования (Рыжова и соавт., 2011; с изменениями)

инопатии. Французские исследователи во главе с М. Bartoli в 2006 г. опубликовали статью, в которой описали возможности использования рекомбинантных аденоассоциированных вирусных векторов в генной терапии LGMD2A у мышей [61]. Авторы сообщили об эффективности данного вида терапии: отмечены стабильная экспрессия трансгена в мышцах животных, восстановление протеолитической активности белка, улучшение гистологических характеристик и, как итог, уменьшение выраженности мышечных атрофий с практически полным восстановлением мышечной силы у мышей.

В настоящее время пациентам с КПМД2А рекомендуется соблюдать ряд правил, позволяю-

щих снизить скорость прогрессирования заболевания:

- контроль массы тела и соблюдение пищевого рациона: крайне нежелательны как ожирение, так и кахексия;
- проведение регулярных мероприятий по профилактике контрактур суставов: физиотерапия, лечебная физкультура, ортопедические средства;
- контроль и раннее выявление признаков дыхательной недостаточности (на поздней стадии – регулярное исследование жизненной емкости легких и газов крови);
- исключение мышечного перенапряжения и тяжелых физических нагрузок;

– исключение и профилактика любых физических травм, которые могут способствовать длительной гиподинамии и дополнительной атрофии мышц от бездействия;

– не рекомендуется использование при анестезии сукцинилхолина и галогенированных анестетиков: несмотря на то, что злокачественная гипертермия при КПМД2А не описана, ее развитие исключить нельзя;

– не рекомендуется назначать препараты, оказывающие токсический эффект на миоциты (статины и др.), миорелаксанты и седативные средства с умеренным и выраженным миорелаксирующим эффектом.

Генетическое консультирование родственников

Родственники пациента, прежде всего сибсы проба, должны быть обязательно обследованы. Молекулярно-генетическое исследование должно быть рекомендовано в случае наличия типичных клинических проявлений, а также при выявлении высоких цифр сывороточной КФК. Риск наследования патологического гена сибсами проба и развития заболевания

составляет 25 %, в 50 % случаев есть шанс остаться бессимптомным носителем и в 25 % – быть здоровым.

Требуется обдуманное планирование беременности. При необходимости возможно проведение пренатальной и предимплантационной генетической диагностики.

Заключение

Кальпаинопатия – одна из форм наследственных прогрессирующих КПМД, диагностика которой в нашей стране еще далека от совершенства. Понимание того, как должен реализоваться диагностический алгоритм при КПМД, мы уверены, позволит наладить отечественную службу помощи данной категории больных. Немаловажна и организация их динамического наблюдения с мониторингом жизненно важных функций. Отдельного внимания заслуживает использование активно развивающейся в настоящее время в России трехэтапной системы реабилитации – меры, способствующей замедлить темп прогрессирования заболевания и продлить активную жизнедеятельность пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nigro V., Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol* 2014;33(1):1–12.
2. Fanin M., Nardetto L., Nascimbeni A. et al. Correlations between clinical severity, genotype and muscle pathology in limb girdle muscular dystrophy type 2A. *J Med Genet* 2007;44:609–14.
3. Moore S., Shilling C., Westra S. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in the United States. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(10):995–1003.
4. Duno M., Svein M., Schwartz M., Vissing J. cDNA analyses of CAPN3 enhance mutation detection and reveal a low prevalence of LGMD2A patients in Denmark. *Eur J Hum Genet* 2008;16(8):935–40.
5. Van der Kooi A., Frankhuizen W., Barth P. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in the Netherlands: gene defect identified in half the families. *Neurology* 2007;68:2125–8.
6. Guglieri M., Magri F., D'Angelo M. et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Hum Mut* 2008;29(2):258–66.
7. Minami N., Nishino I., Kobayashi O. et al. Mutations of calpain 3 gene in patients with sporadic limb-girdle muscular dystrophy in Japan. *J Neurol Sci* 1999;171(1):31–7.
8. Dincer P., Leturcq F., Richard I. et al. A biochemical, genetic, and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey. *Ann Neurol* 1997;42(2):222–9.
9. Pathak P., Sharma M., Sarkar C. et al. Limb girdle muscular dystrophy type 2A in India: a study based on semi-quantitative protein analysis, with clinical and histopathological correlation. *Neurol India* 2010;58:549–54.
10. Рыжкова О.П. Клинико-молекулярно-генетический анализ изолированных пояснично-конечностных мышечных дистрофий, являющихся ферментопатиями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2011. [Ryzhkova O.P. Clinical and molecular-genetic analysis of isolated limb-girdle muscular dystrophy, which fermentopathia. Aftoref. ref. dis. CMSci. 2011].
11. Fardeau M., Hillaire D., Mignard C. et al. Clinical, histopathological and genetic data from a small community living in the Reunion Island. *Brain* 1996;119:295–308.
12. Zatz M., de Paula F., Starling A., Vainzof M. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromusc Disord* 2003;13(7–8):532–44.
13. Allamand V., Broux O., Bourq N. et al. Genetic heterogeneity of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in a genetic isolate (Amish) and evidence for a new locus. *Hum Mol Genet* 1995;4(3):459–63.
14. Urtasun M., Saenz A., Roudaut C. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). *Brain* 1998;121:1735–47.
15. Ono Y., Shimada H., Sorimachi H. et al. Functional defects of a muscle-specific calpain, p94, caused by mutations associated with limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *J Biol Chem* 1998;273:17073–8.
16. Keira Y., Noguchi S., Minami N. et al. Localization of calpain 3 in human skeletal muscle and its alteration in limb-girdle muscular dystrophy 2A muscle. *J Biochem* 2003;133:659–64.
17. Канцеров Н.П., Лысенко Л.А., Немова Н.Н. Особенности структуры и свойств внутриклеточных кальций-активируемых протеиназ у беспозвоночных животных. Современные проблемы физиологии и биохимии водных организмов. Т. I. Экологическая физиология и биохимия водных организмов. Сборник научных статей. Петрозаводск: КарНЦ РАН, 2010. С. 68–73. [Kantserova N.P., Lysenko L.A., Nemova N.N. Structure and properties of intracellular CA-activated proteases in invertebrate animals. Modern problems of physiology and biochemistry of aquatic organisms. I. Ecological physiology and biochemistry of aquatic organisms. The collection of scientific articles. Petrozavodsk: KarRC RAS, 2010; p. 68–73 (In Russ.)].
18. Branca D. Calpain-related diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322:1098–104.
19. Ferreira A. Calpain Dysregulation in Alzheimer's Disease. *Biochemistry*. 2012, ID 728571, 12 p.
20. Richard I., Roudaut C., Saenz A. et al. Calpainopathy-a survey of mutations and polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1999;64:1524–40.
21. Kramerova I., Beckmann J., Spencer M. Molecular and cellular basis of calpainopathy (limb girdle muscular dystrophy type 2A). *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:128–44.

22. Todorova A., Georgieva B., Tournev I. et al. A large deletion and novel point mutations in the calpain 3 gene (CAPN3) in Bulgarian LGMD2A patients. *Neurogenetics* 2007;8:225–9.
23. Dadali E., Shagina O., Ryzhkova O. et al. Clinical-genetic characteristics of limb girdle muscular dystrophy type 2A. *Zh Neurol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2010;110(4): 79–83.
24. Pogoda T., Krakhmaleva I., Lipatova N. et al. High incidence of 550delA mutation of CAPN3 in LGMD2 patients from Russia. *Hum Mut* 2000;15:295.
25. Ojima K., Ono Y., Hata S. et al. Possible functions of p94 in connectin-mediated signaling pathways in skeletal muscle cells. *J Muscle Res Cell Motil* 2005;26(6–8):409–17.
26. Kramerova I., Kudryashova E., Venkatraman G., Spencer M. Calpain 3 participates in sarcomere remodeling by acting upstream of the ubiquitin-proteasome pathway. *Hum Mol Genet* 2005;14:2125–34.
27. Duguez S., Bartoli M., Richard I. Calpain 3: a key regulator of the sarcomere? *FEBS J* 2006;273:3427–36.
28. Baghdiguian S., Richard I., Martin M. et al. Pathophysiology of limb girdle muscular dystrophy type 2A: hypothesis and new insights into the IkappaBalpha/NF-kappaB survival pathway in skeletal muscle. *J Mol Med* 2001;79:254–61.
29. Hauerslev S., Sveen M., Duno M. et al. Calpain 3 is important for muscle regeneration: evidence from patients with limb girdle muscular dystrophies. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:43.
30. Bansal D., Campbell K. Dysferlin and the plasma membrane repair in muscular dystrophy. *Trends Cell Biol* 2004;14:206–13.
31. Anderson L., Harrison R., Pogue R. et al. Secondary reduction in calpain 3 expression in patients with limb girdle muscular dystrophy type 2B and Miyoshi myopathy (primary dysferlinopathies). *Neuromuscul Dis* 2000;10:553–9.
32. Sorimachi H., Ono Y., Suzuki K. Skeletal muscle-specific calpain, p94, and connectin/titin: their physiological functions and relationship to limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Adv Exp Med Biol* 2000;481:383–95.
33. Haravuori H., Vihola A., Straub V. et al. Secondary calpain3 deficiency in 2q-linked muscular dystrophy: titin is the candidate gene. *Neurology* 2001;56:869–77.
34. Ermolova N., Kudryashova E., Di Franco M. et al. Pathogenicity of some limb girdle muscular dystrophy mutations can result from reduced anchorage to myofibrils and altered stability of calpain 3. *Hum Mol Genet* 2011;20:3331–45.
35. Rajakumar D., Alexander M., Oommen A. Oxidative stress, NF-κB and the ubiquitin proteasomal pathway in the pathology of calpainopathy. *Neurochem Res* 2013;38(10):2009–18.
36. Benayoun B., Baghdiguian S., Lajmanovich A. et al. NF-kappaB-dependent expression of the antiapoptotic factor c-FLIP is regulated by calpain 3, the protein involved in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *FASEB J* 2008;22:1521–9.
37. Kramerova I., Kudryashova E., Wu B. et al. Novel role of calpain-3 in the triad-associated protein complex regulating calcium release in skeletal muscle. *Hum Mol Genet* 2008;17:3271–80.
38. Fanin M., Nascimbeni A., Aurino S. et al. Frequency of LGMD gene mutations in Italian patients with distinct clinical phenotypes. *Neurology* 2009b;72:1432–5.
39. Kyriakides T., Angelini C., Schaefer J. et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol* 2010;17:767–73.
40. Pollitt C., Anderson L., Pogue R. et al. The phenotype of calpainopathy: diagnosis based on a multidisciplinary approach. *Neuromusc Disord* 2001;11:287–96.
41. Sáenz A., Leturcq F., Cobo A. et al. LGMD2A: genotype-phenotype correlations based on a large mutational survey on the calpain 3 gene. *Brain* 2005;128:732–42.
42. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Игольчатая электромиография. *Медика*, 2010; с. 416. [Kasatkina L.F., Gilvanova O.V. Electromyographic research methods in the diagnosis of neuromuscular diseases. Needle electromyography. *Medica*; p. 416. (In Russ.)].
43. Mercuri E., Bushby K., Ricci E. et al. Muscle MRI findings in patients with limb girdle muscular dystrophy with calpain 3 deficiency (LGMD2A) and early contractures. *Neuromusc Disord* 2005;15:164–71.
44. Fischer D., Walter M., Kesper K. et al. Diagnostic value of muscle MRI in differentiating LGMD2I from other LGMDs. *J Neurol* 2005;252:538–47.
45. Robert Carlier. МРТ мышц/МРТ всего тела в диагностике и динамическом наблюдении пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. *Нервно-мышечные болезни* 2014;2;16–26. [Robert Carlier. MNM et IRM Musculaire/corps entier: apport au diagnostic et au suivi. *Nervno-mishechnie bolezni* = Neuromuscular disease journal 2014;2:16–24 (In Russ.)].
46. Chae J., Minami N., Jin Y. et al. Calpain 3 gene mutations: genetic and clinico-pathologic findings in limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Dis* 2001;11:547–55.
47. Fanin M., Nascimbeni A., Fulizio L. et al. Loss of calpain-3 autocatalytic activity in LGMD2A patients with normal protein expression. *Am J Pathol* 2003;163:1929–36.
48. Hermanova M., Zapletalova E., Sedlackova J. et al. Analysis of histopathologic and molecular pathologic findings in Czech LGMD2A patients. *Muscle Nerve* 2006;33:424–32.
49. Sáenz A., Azpitarte M., Armananzas R. et al. Gene expression profiling in limb girdle muscular dystrophy 2A. *PLoS One* 2008;3:e3750.
50. Hauerslev S., Sveen M., Duno M. et al. Calpain 3 is important for muscle regeneration: evidence from patients with limb girdle muscular dystrophies. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:43.
51. Kolski H., Hawkins C., Zatz M. et al. Diagnosis of limb-girdle muscular dystrophy 2A by immunohistochemistry techniques. *Neuropathology* 2008;28:264–8.
52. Charlton R., Henderson M., Richards J. et al. Immunohistochemical analysis of calpain 3: advantages and limitations in diagnosing LGMD2A. *Neuromusc Disord* 2009;19:449–57.
53. Haravuori H., Vihola A., Straub V. et al. Secondary calpain3 deficiency in 2q-linked muscular dystrophy: titin is the candidate gene. *Neurology*. 2001;56:869–77.
54. Рыжкова О.П., Дадали Е.Л., Шагина О.А. и др. Алгоритмы клинико-молекулярно-генетической диагностики наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий. *Медицинская генетика*. 2011;2:17–23. [Ryzhkova O.P., Dadaly E.L., Schagina O.A. et al. Clinical, molecular and genetic diagnostic algorithms of hereditary progressive muscular dystrophy. *Medicinskaya genetika* = Medical genetics 2011;2:17–23 (In Russ.)].
55. Andoni Urtizberea J. Дисферлинопатии: проблема за пределами дистальных миопатий. *Нервно-мышечные болезни* 2012;2:20–8. J. [Andoni Urtizberea J. Dysferlinopathy: the problem outside of distal myopathies. *Nervno-mishechnie bolezni* = Neuromuscular disease journal 2012;2:20–8 (In Russ.)].
56. Tawil R., Van Der Maarel S. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2006;34:1–1.
57. Nowak K., Davies K. Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment. *EMBO Rep* 2004;5:872–6.
58. Milone M., Wong L. Diagnosis of mitochondrial myopathies. *Mol Genet Metab* 2013;110(1–2):35–41.
59. Claude Desnuelle. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы. *Нервно-мышечные болезни* 2012;(3):20–32. [Claude Desnuelle. Late-onset Pompe disease: diagnostic and therapeutic approach. *Nervno-mishechnie bolezni* = Neuromuscular disease journal 2012;(3):20–32 (In Russ.)].
60. Walter M., Reilich P., Thiele S. et al. Treatment of dysferlinopathy with deflazacort: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Orphanet J Rare Dis* 2013;14:8:26.
61. Bartoli M., Roudaut C., Martin S. et al. Safety and efficacy of AAV-mediated calpain 3 gene transfer in a mouse model of limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Mol Ther* 2006;13:250–9.