

## ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ МИОПАТИЯ С ДИФФУЗНЫМИ И ТЯЖЕЛЫМИ КОНТРАКТУРАМИ МЫШЦ, СХОДНАЯ С МИОПАТИЕЙ БЕТЛЕМА. ОПИСАНИЕ СПОРАДИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ\*

В.М. Казаков<sup>1</sup>, Д.И. Руденко<sup>1</sup>, Т.Р. Стучевская<sup>1</sup>, О.В. Посохина<sup>1</sup>, В.О. Колынин<sup>1</sup>, В. Поздняков<sup>2</sup>, К. Bushby<sup>3</sup> и D.Hicks<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, <sup>2</sup>ЦНИИРИ, Санкт-Петербург, <sup>3</sup>Newcastle Muscle Centre, Institute of Human Genetics, Newcastle upon Tyne, Великобритания

*Аутосомно-доминантная миопатия Бетлема (МБ) обусловлена мутациями в генах коллагена VI типа (Col6A1-3), локализованных в хромосомах 2q22 и 2q37. МБ характеризуется ранним развитием дистальных и проксимальных контрактур, затрудняющих движения в мелких и крупных суставах конечностей, и умеренной слабостью мышц ног. Мы описали больного мужчину 36 лет с миопатией, по клиническим признакам сходной с МБ. Диагноз был подтвержден иммуногистохимическим анализом культивированных фибробластов кожи, который выявил снижение коллагена VI типа. Однако мутации в генах Col6A1-3 не было обнаружено. Проведен дифференциальный диагноз с другими миопатиями с ранним развитием контрактур мышц.*

**Ключевые слова:** миопатия Бетлема, коллаген VI типа, иммуногистохимия мышц и культивированных фибробластов кожи.

*Autosomal dominant Bethlem myopathy due to mutations in the genes encoding collagen VI (Col6A1-3). BM characterized by early development of distal and proximal contractures which difficult the movement in small and large joints and moderate weakness of proximal lower limb muscles. We described a man of 36 years old with myopathy at clinical signs compatible with BM. The diagnosis was confirmed by immunohistochemical analysis of dermal fibroblast cultures which showed decrease of collagen VI. However, the mutation in Col6A1-3 genes was not found. The differential diagnosis with other myopathies with early development of muscle contractures was made.*

**Key words:** Bethlem myopathy, collagen VI type, immunohistochemistry of muscle and dermal fibroblast cultures.

**Описание случая.** Мужчина 36 лет предъявлял жалобы на ограничение объема движений в руках и ногах, на слабость ног, затруднения при беге, подъеме по лестнице и в городской транспорт.

Больной был первым и единственным ребенком у родителей, которые не состояли в кровном браке. Беременность у матери протекала нормально, но после родов у ребенка обнаружены

подвывих бедер и кривошея. Мальчик начал стоять в 1 год и стал ходить в возрасте двух лет. В возрасте 4—5 лет мальчик не мог быстро бегать, как его товарищи того же возраста. В 5 лет он начал ходить на носочках. В возрасте 7—10 лет появились контрактуры в локтевых суставах. Дальнейшее течение болезни стабильное. С 22 лет по настоящее время выполняет работу экономиста. Однако отмечает ограничение движений в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах и легкую слабость мышц. Жалоб на нарушение сердечной деятельности нет.

**Статус.** Рост 168 см, масса тела 95 кг. Глазные, лицевые и бульбарные мышцы в пределах нормы. Ограничено открывание рта (легкая контрактура собственно жевательных мышц). Сила сгибателей шеи 3 балла. Легкая атрофия и слабость (4 балла) mm. trapezius, rhomboideus et serratus anterior. Лопатки не отстают от грудной клетки. Однако больной не может отвести руки до горизонтального уровня и согнуть руки до вертикального уровня, вследствие тяжелых контрактур внутренних ротаторов плеч (mm. subscapularis, pectoralis major, teres maior et latissimus dorsi) (рис. 1, 2). Умеренная атрофия и легкая слабость (4 балла) mm. biceps and triceps brachii с тяжелыми контрактурами этих мышц, ограничивающих движения в локтевых су-

### Сведения об авторах:

Казаков Валерий Михайлович — д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8, e-mail: valerykazakov@mail.ru;

Руденко Дмитрий Игоревич — д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: dmrudhn@mail.ru;

Стучевская Тима Романовна — канд. мед. наук, асс. кафедры неврологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Колынин Владислав Олегович — канд. мед. наук, асс. кафедры неврологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Посохина Оксана Васильевна — канд. мед. наук, невролог-электрофизиолог, каф. неврологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова;

Поздняков Александр Владимирович — д-р мед. наук, ст. научн. сотр. отдела лучевой диагностики ЦНИИРИ. Санкт-Петербург, 198646, пос. Песочный, Ленинградская улица д.70/4.

\*Доложено В. М. Казаковым на XXXIV Оксфордском симпозиуме по болезням мышц 11 июля 2009 г., Оксфорд, Великобритания [19]



Рис. 1. Больной не может поднять руки до вертикали вследствие тяжелых контрактур внутренних ротаторов плеча.



Рис. 2. Больной не может отвести руки выше горизонтали вследствие тяжелых контрактур внутренних ротаторов плеча.

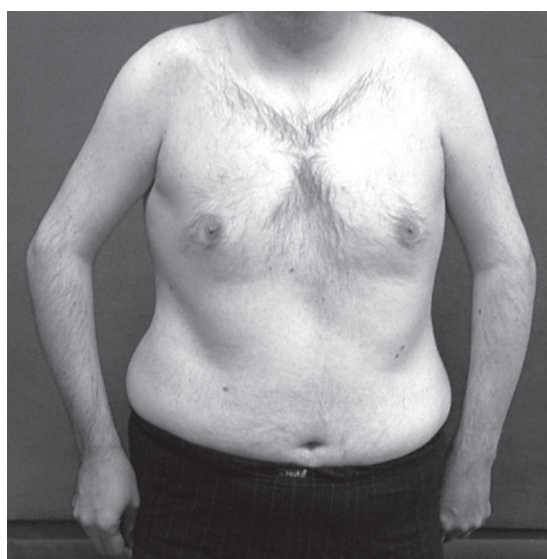


Рис. 3. Больной не может разогнуть предплечья из-за тяжелой контрактуры двуглавых мышц плеча.



Рис. 4. Больной не может разгибать пальцы вследствие тяжелых контрактур сгибателей пальцев, ограничивающих движения в пястно-фалангеальных и межфалангеальных суставах.

ставах (рис. 3). *MM. extensors digitorum communis* были ослаблены до 3 баллов, но *mm. extensors et flexor mani, et flexors digitorum superficialis et profundus*, так же как собственные мышцы кистей, сохраняли нормальную силу. Однако выявлялись тяжелые контрактуры *m. flexor digitorum* и в меньшей степени *m.m. lumbricales et interossei palmaris et flexor mani*, которые ограничивали движения пальцев и кисти (рис. 4). Отмечалась также слабость *mm. abdominis et gluteus maximus* (2—3 балла), но *m. iliopsoas* и мышцы задней группы бедер были относительно сохранены (4 балла). *MM. quadriceps femoris et gluteus medius* были полностью сохранены (5 баллов). Однако выявлялись тяжелые контрактуры *mm. iliopsoas, gluteus maximus, gluteus medius et tensor fascia lata*, которые резко ограничивали разгибание, сгибание и приведение бедер, тогда как тяжелые контрактуры задней группы мышц бедер и умеренная контрактура *m. rectus femoris* значительно ограничивали

разгибание (рис. 5, 6) и сгибание голеней (рис. 7, 8). Передняя и задняя группы мышц голеней были относительно сохранены (4—5 баллов). Однако детально силу этих мышц было трудно измерить вследствие контрактур *m. gastrocnemius* и задней группы мышц бедер, ограничивающих разгибание стоп, в связи с чем больной ходит на носках (рис. 9). Все глубокие рефлексы на руках и ахилловы рефлексы были нормальные, коленные рефлексы — низкие. Не было псевдогипертрофий мышц и фасцикулаций. Все виды чувствительности были сохранены. Координация движений не нарушена. Интеллект был в норме. Больной поднимался с корточек при помощи рук.

Он ходил на носках, слегка раскачиваясь, ноги находились в наружной ротации и были отведены. Больной мог ходить без посторонней помощи на длительные расстояния. Он поднимался по ступенькам лестницы на 4-й этаж с некоторым трудом, держась одной рукой за перила.



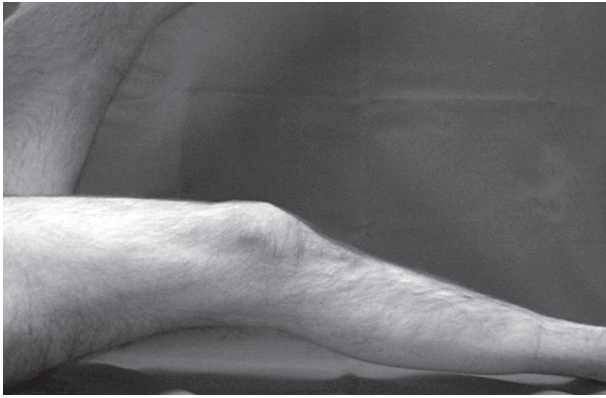


Рис. 5. В покое голень согнута (тяжелая контрактура задней группы бедра).

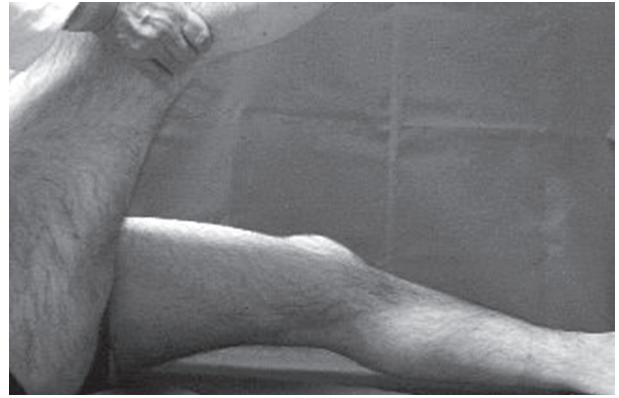


Рис. 6. При попытке пассивно разогнуть правую голень наблюдается усиление сгибания левой голени вследствие контрактур мышц задней группы бедер и мышцы, напрягающей широкую фасцию.



Рис. 7. Невозможно активное полное сгибание левой голени (тяжелая контрактура прямой мышцы бедра).



Рис. 8. При попытке пассивно полностью согнуть правую голень наблюдается отведение бедра (контрактура прямой мышцы бедра, средней ягодичной мышцы и мышцы, напрягающей широкую фасцию).

### Лабораторные и инструментальные исследования

Жизненная емкость легких составила 41% в положении лежа и 59% в положении сидя. ЭЭГ и Эхо-ЭКГ были в пределах нормы. Креатинфосфокиназа (КФК) в сыворотке крови 230 МЕ/л (норма < 190 МЕ/л). Игольчатая ЭМГ (mm. interosseus dorsalis, deltoideus, vastus lateralis, tibialis anterior) показала смешанные (миогенные/неврогенные) изменения. Скорость проведения импульса по двигательным и чувствительным нервам в пределах нормы. На КТ мышц средней трети бедер обнаружено увеличение объема мышц с гетерогенным гиперденсивным сигналом в mm. quadriceps, sartorius, adductor magnus, semimembranosus, semitendinosus et biceps (caput longum) с жировой инфильтрацией (гиподенсивный сигнал) по периферии m. vastus lateralis и задней группы мышц бедер (semimembranosus, semitendinosus) (рис. 10). На КТ мышц средней трети голени обнаружено увеличение объема мышц с гетерогенным гиперденсивным сигналом в мышцах перонеальной группы, а также в mm. soleus et gastrocnemius с жировой инфильтрацией (гиподенсивный сигнал) по периферии mm. gastrocnemius (рис. 11). (Обозначение отдельных мышц на КТ бедер и голени у волонтера 26 лет см. на рис. 10, а и 11, а).

**Резюме.** У данного больного в клинической кар-

тине преобладает раннее появление распространенных контрактур мышц, которые резко ограничивают объем активных и пассивных движений рук в плечевых, локтевых, лучезапястных, метакарпофалангеальных и межфалангеальных суставах и ног в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах. Эти особенности вызвали необходимость провести



Рис. 9. Больной стоит на носках вследствие контрактур икроножных мышц, заметнее справа.

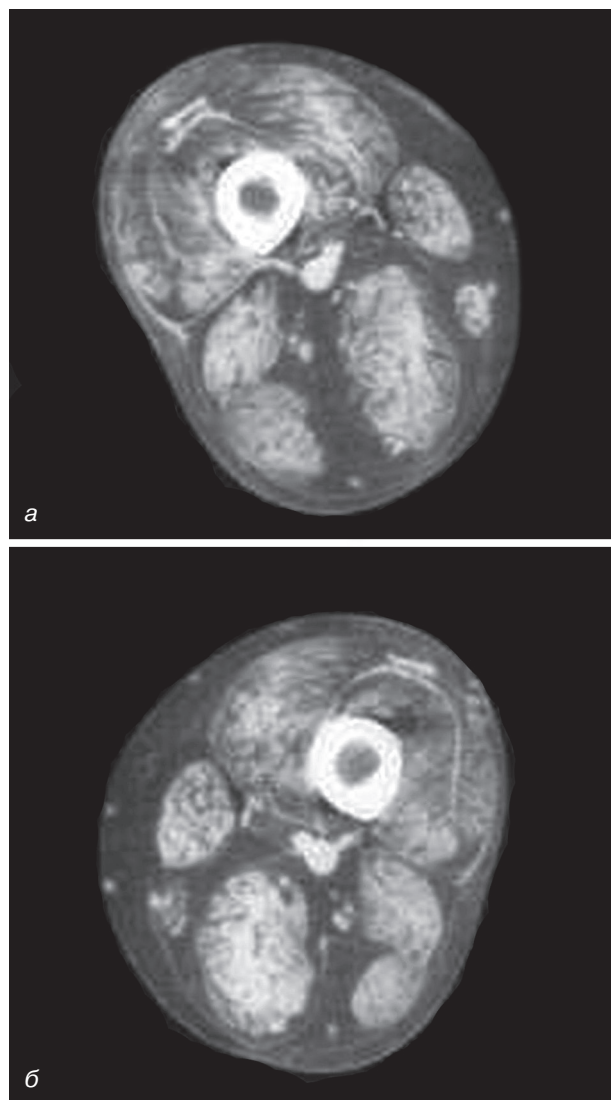


Рис. 10. КТ мышц средней трети бедер. Наблюдается увеличение объема мышц (гетерогенный гиперденсивный сигнал) *mm. quadriceps, sartorius, adductor magnus* и особенно в *semimembranosus, semitendinosus et biceps (caput longum)* с жировой инфильтрацией (гиперденсивный сигнал) по периферии *m. vastus lateralis* и задней группы мышц бедер (*semimembranosus, semitendinosus*).

клинический дифференциальный диагноз с другими болезнями мышц, в клинической картине которых наблюдаются раннее появление контрактур мышц, а именно мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса, сцепленная с X-хромосомой (МДЭД) (дефицит эмериона), и аутосомно-доминантная (дефицит ламин А/С), конечностно-поясная мышечная дистрофия 2А (КПМД2А) (дефицит кальпаина), миопатия Бетлема (дефицит коллагена VI типа).

**Дифференциальный диагноз.** МДЭД характеризуется ранним появлением контрактур локтевых суставов, ахилловых сухожилий и мышц-разгибателей шеи еще до развития слабости мышц. Позднее возникают медленно прогрессирующая слабость и атрофия с вовлечением мышц плече-перонеальной области на ранней стадии и на поздней — лопаточно-плече-перонеальной, т.е. дистальные мышцы голени поражаются раньше мышц пле-

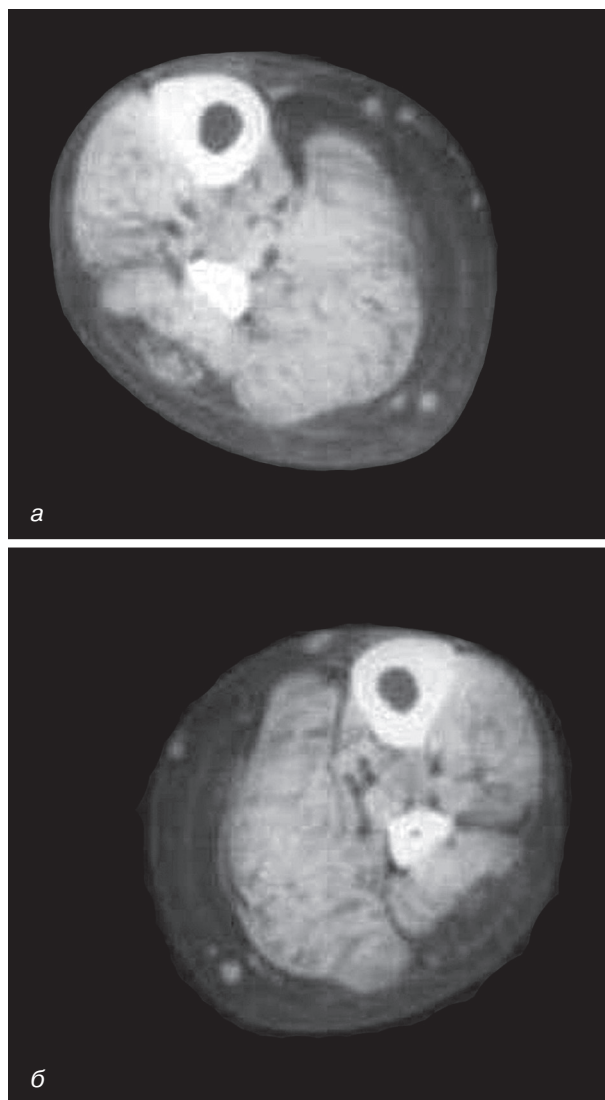


Рис. 11. КТ мышц средней трети голени. Обнаружено увеличение объема мышц (гомогенный гиперденсивный сигнал) мышц перонеальной группы (*tibialis anterior, extensor digitorum longus, peroneus longus*), а также в *mm. soleus et gastrocnemius* с жировой инфильтрацией (гиперденсивный сигнал) по периферии *mm. gastrocnemius*.

чeveго пояса. Выявляется кардиомиопатия с нарушением проведения. Уровень КФК в крови обычно умеренно повышен.

Клиническая картина у наблюдаемого больного несколько напоминает МДЭД, однако имеется ряд отличий от этой болезни: 1) нет миокардиодистрофии и дефектов проведения возбуждения по сердечной мышце; 2) отсутствует контрактура задней группы мышц шеи; 3) двигательные нарушения обусловлены в большей степени контрактурами мышц тазового пояса и бедер, а не их слабостью; 4) отсутствует прогрессирование слабости мышц на протяжении многих лет; 5) уровень КФК в крови только слегка повышен.

У больных КПМД2А (кальпаинопатия) в отличие от нашего больного ранние двигательные нарушения обусловлены в большей степени слабостью мышц тазового пояса, бедер и туловища, чем



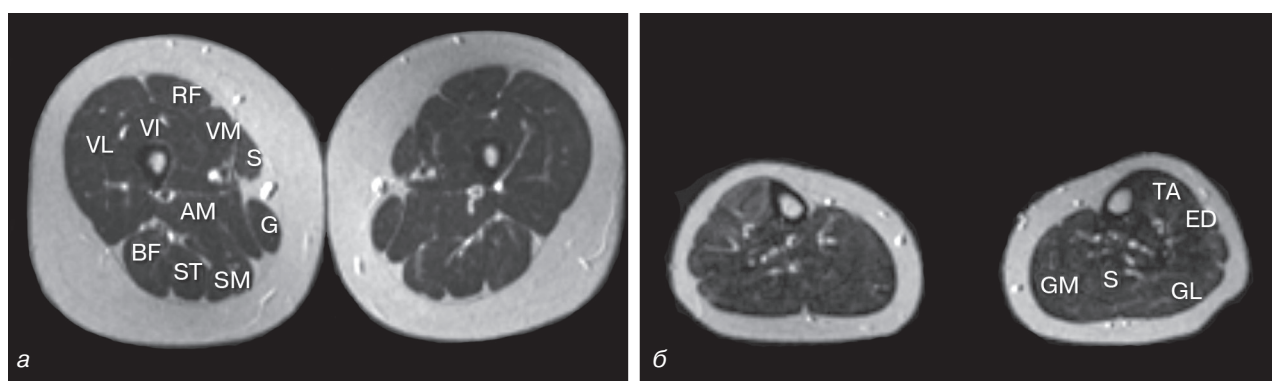


Рис. 12. Обозначение отдельных мышц на КТ бедер (см. рис. 10) и голей (см. рис. 11) у волонтера 26 лет.

Правое бедро а: VL — vastus lateralis; VI — vastus intermedius; RF — rectus femoris; VM — vastus medialis; S — sartorius; G — gracilis; SM — semimembranosus; ST — semitendinosus; BF — biceps femoris; AM — adductor magnus.

Левая голень б: TA — tibialis anterior; ED — extensor digitorum longus; S — soleus; GM — gastrocnemius medialis; GL — gastrocnemius lateralis.

контрактурами этих мышц. Контрактуры, как правило, имеют локальный характер и избирательно ограничивают движения преимущественно в голеностопных и пястно-фаланговых суставах и в меньшей степени — в коленных и локтевых суставах. Кроме того, у этих больных слабость мышц быстро прогрессирует, и они становятся «колясочными» к 18—22 годам. Уровень КФК в крови у этих больных крайне высокий (до 10.000 МЕ/л).

По клиническим признакам и доброкачественному течению болезнь у описываемого пациента весьма напоминала врожденную миопатию Бетлема. Это доброкачественная миопатия, начинающаяся в раннем детстве с появления контрактур мышц и легкой слабости и атрофии проксимальных мышц плечевого и тазового пояса без признаков кардиомиопатии. Тяжелые и диффузные контрактуры захватывают все крупные и мелкие суставы конечностей. Болезнь очень медленно прогрессирует, в течение многих лет, с периодами остановки прогрессирования на десятилетия. Уровень КФК в крови остается в пределах нормы или слегка повышен.

Для уточнения диагноза, проведения специальных методов исследования больной был направлен в нервно-мышечный Центр г. Ньюкасла, Великобритания.

**Гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования (Bushby K. и Hicks D).** В биоптатах мышцы (игольчатая биопсия vastus lateralis sinistra) обнаружены миопатические изменения, такие как вариация диаметра мышечных волокон и некоторое увеличение фиброзной ткани. При иммуногистохимическом исследовании мышцы все исследованные белки, включая эмерин и коллаген VI типа, были в пределах нормы. При иммуногистохимическом исследовании культивированных фибробластов кожи выявлено некоторое снижение коллагена VI типа (рис. 14, 15) по сравнению с контролем (рис. 12, 13). Мутация в гене ламин A/C не была обнаружена.

**Резюме.** Полученные результаты позволили исключить нарушения в гене эмерина, а также в гене ламин A/C, ответственных за развитие X-сцепленной и аутосомно-доминантной мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса. Иммуногистохимический анализ фибробластов, показавший некоторые изменения в содержании коллагена VI типа, подтверждал клинический диагноз миопатии Бетлема. Однако при секвенировании генов коллагена VI типа (Col6A 1-3) соответствующих мутаций не было обнаружено.

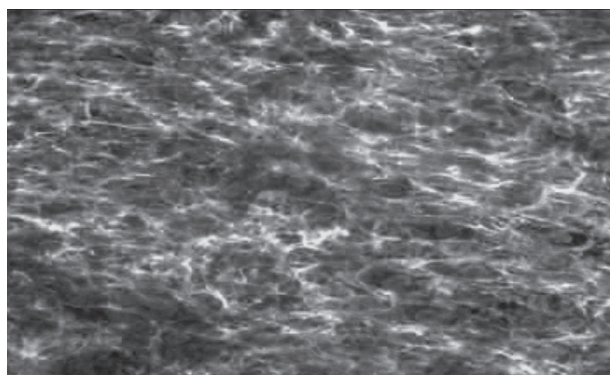


Рис. 13. Иммуногистохимическое исследование в контроле коллагена VI типа в фибробластах кожи, не обработанных тритоном X-100.

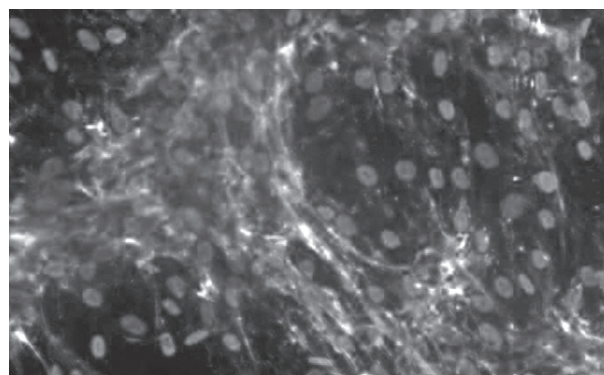


Рис. 14. Иммуногистохимическое исследование у больного МБ коллагена VI типа в фибробластах кожи, не обработанных тритоном X-100.

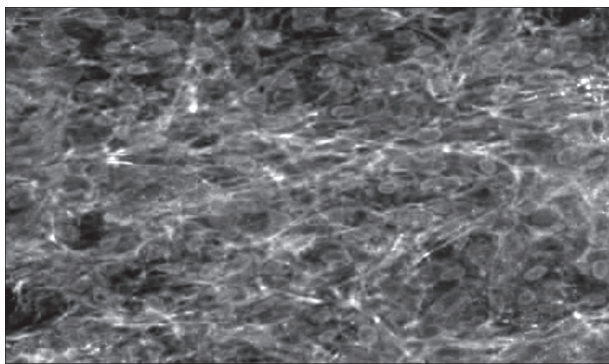


Рис. 15. Иммуногистохимическое исследование в контроле коллагена VI типа в фибробластах кожи, обработанных тритоном X-100 с целью повышения проницаемости фибробластов для коллагена.

Примечание: в контроле (см. рис. 13 и 15) в фибробластах имеется нормальное экстрацеллюлярное распределение коллагена как до, так и после обработки препарата тритоном X-100. Следует отметить, что после обработки контрольного препарата тритоном отсутствует интрацеллюлярное накопление коллагена в фибробластах (см. рис. 15).

Примечание: у больного МБ (см. рис. 14 и 16) в фибробластах отмечается снижение содержания экстрацеллюлярного коллагена как до, так и после обработки препарата тритоном. Кроме того, после обработки препарата тритоном наблюдается интрацеллюлярное накопление коллагена в некоторых фибробластах (см. рис. 16).

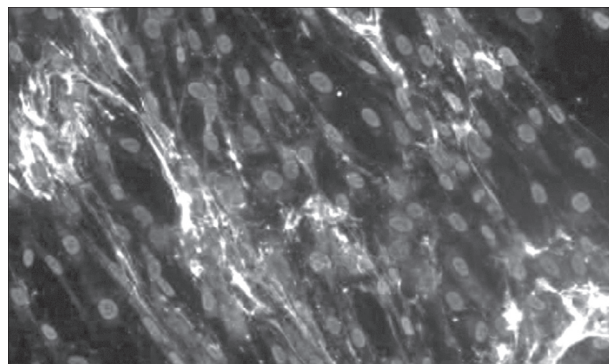


Рис. 16. Иммуногистохимическое исследование у больного МБ коллагена VI типа в фибробластах кожи, обработанных тритоном X-100 с целью повышения проницаемости фибробластов для коллагена.

## Заключение

Миопатия Бетлема впервые описана J. Bethlem и G. van Wijngaarden в 1976 г. как аутосомно-доминантная легко протекающая проксимальная миопатия с контрактурами длинных сгибателей пальцев рук [1]. В анамнезе у этих больных можно отметить неонатальную гипотонию или тортиколиз, некоторую задержку моторного развития и слабое шевеление плода во время беременности матери. Обычно заметные двигательные нарушения возникают во взрослом состоянии в первом или втором десятилетии жизни [2]. Однако некоторые взрослые больные не жалуются на слабость мышц, так что истинное время начала болезни у них не удается установить [3]. Характерным признаком болезни являются контрактуры мышц, которые обычно появляются в детстве и захватывают различные суставы, но чаще возникают флексорные контрактуры пальцев рук, кистей, локтевых и голеностопных суставов. Наряду с тяжелыми контрактурами длинных сгибателей пальцев рук может наблюдаться гипермобильность дистальных межфалангеальных суставов [2]. Мышца сердца обычно не поражается [4], вовлечение дыхательных мышц, особенно диафрагмы, редко описывали [5, 6]. При МРТ обнаруживают различную степень поражения отдельных мышц с характерным вовлечением периферической области *vastus lateralis* и мышц задней группы бедер с сохранностью центральных областей этих мышц [7]. При электромиографии находят миопатические изменения (снижение амплитуды и длительности *потенциала двигательных единиц*) [5]. В биоптатах мышцы выявляют неспецифические миопатические изменения: значительная вариация диаметра мышечных волокон, некоторое увеличение жировой ткани, отдельные некротические и дистрофические волокна. Уровень КФК в крови остается в пределах нормы или слегка повышен [1, 3]. У некоторых больных обнаруживают изменения

кожи — фолликулярный гиперкератоз и келлоидные образования [8, 9]. Болезнь медленно прогрессирует, и примерно 2/3 больных после 50 лет для передвижений за пределами квартиры нуждаются в кресле на колесах [2].

Миопатия Бетлема обусловлена нарушением синтеза коллагена VI типа. Коллаген VI типа расположен в экстрацеллюлярном матриксе и состоит из трех различных белковых цепей альфа 1, альфа 2 и альфа 3, которые кодируются генами *Col6A1*, *Col6A2* и *Col6A3* [10, 11]. Первые два гена картированы на хромосоме 21q22.3 (2), третий ген — на хромосоме 2q37 [12]. Приблизительно 75% мутаций локализованы в *Col6A1*, 10% — в *Col6A2* и 15% — в генах *Col6A3* [2, 13].

Мутации в генах *Col6* вызывают развитие различных миопатий, обусловленных нарушением синтеза коллагена VI типа: аутосомно-доминантную миопатию Бетлема, аутосомно-рецессивную конгенитальную мышечную дистрофию Ульриха и промежуточные фенотипы с клиническими признаками миопатии Бетлема и дистрофии Ульриха с гипермобильностью дистальных суставов кистей, слабостью проксимальных мышц и контрактурами в суставах [11]. Миопатия Бетлема генетически гетерогенная. Описаны 5 вариантов миопатии Бетлема с мутацией генов на хромосомах 21q22.3 и 2q37 [11]. Обнаружение мутаций в генах *Col6* является золотым стандартом диагностики миопатии Бетлема [10]. Однако большой размер генов, содержащих 107 экзонов, кодирующих коллаген VI типа, значительно затрудняет молекулярно-генетическое подтверждение болезни [11]. Среди 79 больных с типичным фенотипом болезни Бетлема мутацию удалось обнаружить только в 66% наблюдений [10]. В связи с этим большое значение для диагностики миопатии Бетлема имеет иммуногистохимический анализ культивированных фибробластов кожи со

специфическими антителами к коллагену VI, который выявляет снижение содержания коллагена в экстрацеллюлярном матриксе фибробластов у 78% больных с генетически подтвержденной миопатией [10, 14]. Также, по данным К. Bushby, приблизительно у половины больных с типичным фенотипом болезни не было найдено мутации в гене коллагена VI типа, однако у 50% из этих больных обнаружены изменения содержания и распределения коллагена VI типа в культивированных фибробластах кожи [19]. Между тем при иммуногистохимическом анализе скелетной мышцы при миопатии Бетлема было отмечено нормальное содержание коллагена VI типа в эндомиуме и базальной мембране [10]. В последние годы наибольшее значение придается цитометрическому анализу, который дает возможность количественно оценить содержание коллагена VI типа в иммунообработанных культивированных фибробластах у больных с отрицательными данными молекулярно-генетических исследований [11].

Таким образом, иммуногистохимические исследования (такие как иммуноблоттинг и иммуногистохимический анализы, выполненные на биоптатах мышцы) или молекулярно-генетические исследования (или использование обоих этих методов) могут помочь исключить сходные с миопатией Бетлема болезни, такие как саркогликанопатии, кальпаинопатии и дисферлинопатии [15], а также X-сцепленную или аутосомно-доминантную мышечную дистрофию Эмери—Дрейфуса [16].

Для коррекции миопатий, обусловленных дефицитом коллагена VI типа, было предложено лечение циклоспорином А [17, 18]. Было отмечено улучшение функции митохондрий и увеличение регенерации волокон скелетной мышцы, нарастающей мышечной силы у больных с мышечной дистрофией Ульриха и миопатией Бетлема.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Bethlem J., Van Wijngaarden G.K.* Benign myopathy with autosomal dominant inheritance: a report of three pedigrees. *Brain*. 1976; 99: 91—100.
2. *Jobsis G.J., Boers J.M., Barth P.G., de Visser M.* Bethlem myopathy: a slowly progressive congenital muscular dystrophy with contractures. *Brain*. 1999; 122: 649—55.
3. *Merlini L., Morandi L., Granata C., Ballestrazzi A.* Bethlem myopathy: early-onset benign autosomal dominant myopathy with contractures. Description of two new families. *Neuromuscul. Disord.* 1994; 4L 503—11.
4. *Bonnemann C.G., Brockmann K., Hanefeld F.* Muscle ultrasound in Bethlem myopathy. *Neuropediatrics*. 2003; 34: 335—6.
5. *Mohire M.D., Tandan R., Fries T.J., Little B.W., Pendlebury W.W., Bradley W.G.* Early-onset benign autosomal dominant limb-girdle myopathy with contractures (Bethlem myopathy). *Neurology*. 1988; 38: 573—80.
6. *de Visser M., de Voogt W.G., la Riviere G.V.* The heart in Becker muscular dystrophy, facioscapulohumeral dystrophy, and Bethlem myopathy. *Muscle and Nerve*. 1992; 15: 591—6.
7. *Mercuri E., Lampe A., Allsop J. et al.* Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Neuromuscul. Disord.* 2005; 15: 303—10.
8. *Pepe G., Bertini E., Bonaldo P., Bushby K. et al.* Bethlem myopathy (BETHLEM) and Ullrich sclerotic muscular dystrophy: 100th ENMC international workshop, 23—24 November 2001, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul. Disord.* 2002; 12: 984—93.
9. *Haq R.U., Speer M.C., Chu M.-L., Tandan R.* Respiratory muscle involvement in Bethlem myopathy. *Neurology*. 1999; 52: 174—6.
10. *Lampe A.K., Bushby K.M.D.* Collagen VI related muscle disorders. *J. Med. Genet.* 2005; 42: 673—85.
11. *Kim J., Jimenez-Mallebrera C., Foley A.R. et al.* Flow cytometry analysis: A quantitative method for collagen VI deficiency screening. *Neuromuscul. Disord.* 2012; 22 (2): 139—40.
12. *Speer M.C., Tandan R., Rao P.N. et al.* Evidence for locus heterogeneity in the Bethlem myopathy and linkage to 2q37. *Hum. Mol. Genet.* 1996; 5: 1043—6.
13. *Lucioli S., Giusti B., Mercuri E. et al.* Detection of common and private mutations in the COL6A1 gene of patients with Bethlem myopathy. *Neurology*. 2005; 64: 1931.
14. *Hicks D., Lampe A.K., Barresi R. et al.* A refined diagnostic algorithm for Bethlem myopathy. *Neurology*. 2008; 70: 1192.
15. *Bushby K.M.D.* The limb-girdle muscular dystrophies. In: Emery A.E.H., ed. *The muscular dystrophies*. Oxford: Oxford University Press; 2001: 109—36.
16. *Toniolo D.* Emery-Dreifuss muscular dystrophy. In: Emery A.E.H., ed. *The muscular dystrophies*. Oxford: Oxford University Press; 2001: 95—108.
17. *Merlini L., Angelin A., Tiepolo T. et al.* Cyclosporine A corrects mitochondrial dysfunction and muscle apoptosis in patients with collagen VI myopathies. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008; 105: 25—9.
18. *Allamand V., Merlini L., Bushby K.* 166th ENMC International Workshop on collagen VI-related myopathies. 22—24 May 2009, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul. Disord.* 2010; 20: 345—54.
19. *Kazakov V., Bushby K., Rudenko D., Hicks D. et al.* Benign myopathy with diffuse and severe muscle contractures compatible with Bethlem myopathy. Report of a case from Russia. Abstracts of XXXIV Oxford symposium of muscle disease. 10th and 11th July 2009. Worcester College, Oxford, UK.