

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.74-007.17-036.1

КОНЕЧНОСТНО-ПОЯСНАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ТИПА 2А (КПМД2А) — КАЛЬПАИНОПАТИЯ. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В. М. Казаков¹, Д. И. Руденко¹, В. О. Колынин¹, О. В. Посохина¹ в соавторстве с F. Muntoni², V. Dubowitz³, C. Sewry², C. Jimenez-Mallebrera², L. Anderson³, C. Angelini⁴

*¹Кафедра неврологии, СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; ²The Dubowitz Neuromuscular Centre, Hammersmith Hospital, Лондон, Соединенное королевство Великобритании и Северной Ирландии; ³National LGMD Referral Centre, Newcastle Hospital NHS Trust, Ньюкасл, Соединенное королевство Великобритании и Северной Ирландии; ⁴Department of Neurosciences, University of Padova, Падуя, Италия

Аутосомно-рецессивная конечностно-поясная мышечная дистрофия типа 2А (КПМД2А) (кальпаинопатия) обусловлена мутацией в гене кальпаина 3, локализованного в хромосомном локусе 15q15.1-q21.1. Она характеризуется симметричной слабостью мышц тазового пояса и прямых мышц живота, ранним развитием контрактур икроножных мышц, задней группы и отводящих мышц бедер. Мы описали мальчика 15 лет с КПМД, у которого диагноз кальпаинопатии был подтвержден при использовании иммуноблоттинга и молекулярно-генетического исследования. Проведен клинический дифференциальный диагноз с другими мышечными дистрофиями, в клинической картине которых преобладают контрактуры мышц.

Ключевые слова: кальпаинопатия, конечностно-поясные мышечные дистрофии, иммуногистохимия, иммуноблоттинг, КПМД2А

Limb girdle muscular dystrophy type 2A - calpainopathy. A case report.

Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy type 2A (LGMD2A) (calpainopathy) is caused by calpain 3 gene mutation located on chromosome 15q15.1-q21.1. The disease is characterized by symmetric weakness of pelvic girdle and abdominal muscles, early contractures of gastrocnemius muscle, posterior group and adductors of thigh muscles. The article describes a 15 years old boy with LGMDA2. The clinical diagnosis was confirmed with use of immunoblotting and DNA analysis. The differencing diagnosis of calpainopathy with other forms of muscular dystrophies predominantly with muscle contractions was conducted.

Key words: calpainopathy, Limb-girdle muscular dystrophies, immunohistochemistry, immunoblotting, LGMD2A

Название "конечностно-поясная мышечная дистрофия" (КПМД) было предложено в 1954 г. [15]. Положение о нозологии КПМД значительно изменилось, когда были обнаружены дистрофинсвязанные гликопротеины [14]. Дистрофин — интрацеллюлярный, субмембранный белок тесно связан с трансмембранными белками (саркогликан- α , саркогликан- β , саркогликан- γ , саркогликан- δ ; дистрогликан- β) и экстрацеллюлярными белками (дистрогликан- α , ламинин и его фракции — ламинин- α_1 , ламинин- α_2 , ламинин- β_1 , ламинин- β_2 , ламинин- γ_1) расположенными в базальной мембране мышечной клетки. Эти белки обеспечивают активный транспорт веществ, в том числе ионов кальция, из экстрацеллюлярного пространства в клетку, а трансмембранные белки вместе с дистрофином гарантируют целост-

ность сарколеммы во время мышечного сокращения. Позднее были описаны другие функционально значимые для мышцы белки, не связанные с дистрофином, расположенные в мембране ядер мышечного волокна, в миофибриллах или саркоплазме. Мутации в генах, контролирующих все эти белки, приводят к развитию мышечных дистрофий (МД), напоминающих по клинической картине МД Дюшенна и Бекера. Описаны 22 типа КПМД: 7 из них (КПМД1А-Г) наследуются по аутосомно-доминантному типу, а 15 (КПМД2А-О) — по аутосомно-рецессивному [7].

В настоящее время картированы на хромосомах гены КПМД, контролирующие синтез различных белков скелетной мышцы, известны генные продукты и их молекулярные массы, синтезированы антитела к генным продуктам (к мембранным, экстрацеллюлярным, миофибрилярным и ядерным белкам). Это обуславливает точную диагностику этих типов КПМД.

По клиническим признакам различные типы КПМД крайне трудно дифференцировать между собой. КПМД являются примером, когда мутации разных генов, локализованных в разных хромосомах, кодирующих разные белки, приводят к развитию сходных клинических фенотипов. Мы описали больного с КПМД, у которого диагноз КПМД2А (кальпаинопатия) был установлен при использовании иммуноблоттинга и молекулярно-генетического анализа.

*Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

*Russia, 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6/8

Сведения об авторах:

Казаков Валерий Михайлович — проф., д-р мед. наук, каф. неврологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, e-mail: valegkazakov@mail.ru, Руденко Дмитрий Игоревич — д-р мед. наук, проф. каф. неврологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Колынин Владислав Олегович — канд. мед. наук, асс. каф. неврологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Посохина Оксана Васильевна — канд. мед. наук, невролог-электрофизиолог, каф. неврологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

Доклад сделан В. М. Казаковым на XXX Оксфордском симпозиуме по болезням мышц 22 июля 2005 г., Оксфорд, Великобритания [6].

Описание случая

Больной Б., 15 лет, жаловался на ограничение движений в локтевых суставах, ходьбу на носочках, затруднения подъема по лестнице и из положения лежа на спине.

Анамнез. Больной был единственным ребенком у родителей, которые не состояли в кровном родстве. Беременность и роды у матери протекали нормально. Мальчик начал сидеть в 6 мес и в возрасте 1 года начал ходить. В 5 лет он не мог быстро бегать, как его товарищи того же возраста. В 7 лет начал ходить на носочках, а в 13 лет появились контрактуры локтевых суставов. Однако мальчик ходил самостоятельно и поднимался по лестнице, держась одной рукой за перила.

Статус. Глазные, лицевые и бульбарные мышцы сохранены. Сгибатели шеи ослаблены до 4 баллов. Умеренная атрофия и слабость (3 балла) трапециевидных, ромбовидных и в меньшей степени передних зубчатых мышц. Лопатки отступают от грудной клетки. Однако больной мог отвести руки выше головы. Дельтовидные мышцы были относительно сохранены. Умеренная атрофия, слабость (3 балла) и тяжелая контрактура двуглавых мышц плеч. Трехглавые мышцы плеч поражены в меньшей степени (3+ балла). Умеренная контрактура длинных и коротких сгибателей пальцев рук. Слабость мышц живота (2 балла) и выпрямителя туловища (3 балла). Усилен поясничный лордоз. Большие ягодичные мышцы и приводящие мышцы бедер были тяжело поражены (сила в них снижена до 2 баллов), но средние ягодичные, подвздошно-поясничные, напрягающие широкую фасцию, четырехглавые и мышцы задней группы бедер были ослаблены в меньшей степени (3+ балла). Тяжелая контрактура задней группы мышц бедер (разгибание голени возможно до 70°) и отводящих мышц бедер. Передняя и задняя группы мышц голени относительно сохранены (4—5 баллов). Однако силу этих мышц было трудно измерить вследствие тяжелых контрактур икроножных мышц (разгибание стоп возможно только до 30°). Все глубокие рефлексы, за исключением ахилловых, отсутствовали. Не было псевдогипертрофий мышц и фасцикуляций. Все виды чувствительности сохранены. Интеллект полностью сохранен. Больной мог без посторонней помощи ходить на носочках по улице и подниматься по ступенькам, придерживаясь одной рукой за перила. Мог подняться с корточек, упираясь руками в стул.

Данные лабораторных исследований. Функция легких (жизненная емкость легких 94%), ЭКГ и ЭхоКГ в пределах нормы. Уровень креатинкиназы (КК) в сыворотке крови повышен до 6000 iu/l в возрасте 10 лет и 2000 iu/l в возрасте 15 лет (в норме верхняя граница КК 200 iu/l). На игольчатой ЭМГ (mm. deltoideus, vastus lateralis et tibialis anterior) выявлены легкие миопатические изменения. Во всех исследованных мышцах спонтанной активности не обнаружено. Все регистрируемые потенциалы двигательных единиц (ПДЕ) были небольшие по длительности и амплитуде, увеличено количество

полифазных потенциалов. При произвольном напряжении миограмма хорошо насыщена, распределение интерференционного паттерна по нормальному типу. Скорость проведения импульса по двигательным и чувствительным нервам (nn. medianus, tibialis et suralis) в пределах нормы.

Таким образом, у нашего больного в клинической картине преобладали раннее развитие контрактур отдельных мышц, ограничивающих движения в голеностопных, коленных, локтевых и пястно-фаланговых суставах, и слабость межлопаточных мышц, плеч, мышц тазового пояса и бедер. Отмечался высокий уровень КК в сыворотке крови. Предполагаемый клинический диагноз: конечностно-поясная МД (возможно КПМД2А, дефицит кальпаина). Дифференциальный диагноз проводили с другими МД, в клинической картине которых наблюдается раннее развитие мышечных контрактур, а именно X-сцепленная МД Эмери—Дрейфуса (дефицит эмерина), аутосомно-доминантная МД Эмери—Дрейфуса (дефицит ламина А/С), миопатия Бетлема (дефицит коллагена VI типа), аутосомно-рецессивная КПМД типа 2D (дефицит саркогликана-α).

Дифференциальный диагноз

МД Эмери—Дрейфуса характеризуется: 1) началом в типичных случаях после 10 лет, но описаны случаи развития болезни в 5—6 лет; 2) ранним развитием контрактур мышц задней группы шеи, двуглавых мышц плеч (или локтевых суставов) и икроножных мышц (или ахилловых сухожилий) еще до появления атрофии и клинической слабости мышц; 3) поздним, медленным развитием прогрессирующей слабости и атрофии мышц плечеперонеальной области или лопаточно-плечеперонеальной области с деформацией стоп (полая стопа); сохранением двигательной активности, способности ходить на протяжении долгого периода жизни; 4) тяжелой кардиомиопатией с нарушением проводимости, развитием полной блокады сердца; развитием кардиомиопатии в типичных случаях позднее, в возрасте 30 лет (возможна внезапная смерть из-за полного атриовентрикулярного блока сердца); 5) умеренным повышением уровня КК в сыворотке крови [4]. Кроме того, при аутосомно-доминантной мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса выявляют отчетливые неврогенные изменения на ЭМГ — фасцикуляции и положительные волны в покое, увеличение длительности и амплитуды ПДЕ при произвольном напряжении мышцы, дискретную активность ПДЕ при максимальном произвольном сокращении мышц.

Наш больной по клиническим проявлениям несколько напоминал МД Эмери—Дрейфуса. Однако, во-первых, первые признаки болезни у него появились в раннем детстве в виде слабости больших ягодичных мышц, что проявилось затруднением бега и подъема по лестнице; во-вторых, через некоторое время отмечено усиление поясничного лордоза, который был обусловлен слабостью больших ягодичных мышц и мышц живота; в-третьих, затем развиваются контрактуры относительно сохраненных

икроножных и задних большеберцовых мышц и спустя некоторое время — мышц, напрягающих широкую фасцию и задней группы бедер, что привело к укорочению ахилловых сухожилий; контрактуры мышц — сгибателей предплечий и пальцев развились позднее; в-четвертых, межлопаточные мышцы, средние ягодичные, четырехглавые и мышцы задней группы голени были относительно сохранены, и он мог отвести руки выше головы и самостоятельно ходить на носочках на длительные дистанции; в-пятых, следует также отметить, что у него не было контрактуры задней группы мышц шеи. Функция сердечной мышцы не нарушена. Уровень КК крови на ранней стадии болезни повышен в 30 раз по сравнению с нормой.

Все вышеуказанные клинические особенности у нашего пациента более сопоставимы с кальпаинсвязанной КПМД2А [3], чем с МД Эмери—Дрейфуса.

Диагноз миопатии Бетлема был также возможен. Это доброкачественная, аутосомно-доминантная миопатия начинается в раннем детстве с развития контрактур икроножных мышц (ходьба на носках) и двуглавых мышц плеч; с возрастом наблюдается генерализация контрактур [8]. Тяжелые контрактуры мышц вызывают ограничение движений во всех крупных и мелких суставах конечностей. Слабость мышц очень медленно прогрессирует в течение многих лет с периодами остановки процесса в течение десятилетий. Уровень КК в крови в пределах нормы или слегка повышен.

В отличие от миопатии Бетлема у нашего больного ранние двигательные нарушения были обусловлены слабостью мышц тазового пояса, бедер и туловища в большей степени, чем контрактурами мышц, контрактуры были локализованы и избирательно ограничивали движения в голеностопных, локтевых и пястно-фаланговых суставах, кроме этого, отмечались быстрое прогрессирование мышечной слабости (в течение короткого периода времени) и очень высокий уровень КК в сыворотке крови. Родители и другие родственники были здоровые. Все эти данные говорили против миопатии Бетлема.

Ходьба на носках является ранним признаком больных саркогликанопатией-α (КПМД2D) [3]. Кроме того, «большинство больных КПМД2D имеют выраженные "крыловидные" лопатки, и редко у них наблюдается клиническая слабость мышц верхних конечностей... Рано вовлекаются дельтовидные мышцы и двуглавые плеч при относительной сохранности трехглавых мышц. Мышцы бедер поражаются в меньшей степени, чем мышцы тазового пояса. На бедрах в равной степени вовлекаются четырехглавые мышцы и задней группы бедер. На голених рано поражаются передние большеберцовые мышцы» [3].

В отличие от больных КПМД2D у нашего пациента отмечалась субклиническая слабость мышц, фиксирующих лопатки, и больной мог отвести руки почти до вертикального уровня, дельтовидные мышцы были относительно сохранены и трехглавые мышцы плеч были поражены сильнее, чем двуглавые плеч, передние большеберцовые мышцы были сохранены.

Однако у нашего больного, как и у пациентов с КПМД2D, четырехглавые мышцы были ослаблены в меньшей степени, чем большие ягодичные.

Резюме. Таким образом, результаты анализа клинической картины и данных лабораторных исследований позволили диагностировать у мальчика КПМД, напоминающую кальпаинопатию. Однако по клиническим признакам нельзя было полностью исключить X-сцепленную или аутосомно-доминантную МД Эмери—Дрейфуса, так же как и саркогликанопатию-α. Для уточнения диагноза, определения типа МД были необходимы гистологические, гистохимические, иммуногистохимические исследования биопсированной скелетной мышцы и анализ ДНК. В связи с этим больной был направлен в Лондон, в Нервно-мышечный центр им. Дубовица.

Гистологическое и гистохимическое исследования (Sewry C., Jimenez-Mallebrera C.). В биоптатах мышцы (игольчатая биопсия m. vastus lateralis sinistra) наблюдалась значительная вариация размера обоих типов мышечных волокон: гипертрофированные волокна (тип I) и атрофированные волокна (тип II). Отмечались расщепление и/или спиральное расположение некоторых гипертрофированных волокон и небольшое количество внутренних ядер. Не было увеличения количества соединительной ткани в эндомиоциуме. При окраске на окислительные ферменты большинство атрофированных волокон имели дольчатое строение. Не обнаружено волокон с центральными стержнями и волокон, лишенных цитохром-оксидазной активности (ЦОК-негативные волокна). В дольчатых волокнах наблюдались участки накопления гликогена.

Иммуногистохимическое исследование (Sewry C., Jimenez-Mallebrera C.). Все белки-ферменты, меченные антителами, присутствовали в мышце (спектрин-β, дистрофин (дистрофин 1, 2, 3), саркогликаны (α, β, γ, δ), кавеолин 3, коллаген VI, эмерин, утрофин, ламинин-α₂, ламинин-α₃ и ламинин-γ₁, ламинин-β₁ и миозин плода). В маленьких медленных волокнах выявлена низкая экспрессия миозина.

Резюме. Результаты исследования позволили исключить дефект генов, кодирующих эмерин, саркогликаны, коллаген VI, кавеолин и дистрофин. Дефект гена ламина A/C, ответственного за развитие аутосомно-доминантной МД Эмери—Дрейфуса, нельзя полностью исключить, так как при этой МД также могут появляться атрофированные волокна, содержащие миозин. Следует принять во внимание, что наличие дольчатых волокон может наблюдаться также при кальпаинопатиях.

Иммуноблоттинг (Anderson L.). Выявлялась крайне слабая (+/-) полоска полноразмерного кальпаина 3 молекулярной массой 94 кД. Прерывистая полоска субъединицы кальпаина 3 молекулярной массой 30 кД и почти исчезнувшая полоска субъединицы кальпаина 3 молекулярной массой 60 кД были слегка заметны. Все другие меченные антителами белки-ферменты (дистрофин 2, 3; саркогликан-α, саркогликан-γ; дисферлин, ламинин-α₂, дистрогликан-β) отчетливо визуализировались.



Рис. 1. Больной не может отвести руки до горизонтального уровня. Слабость мышц, фиксирующих лопатки. Контрактура двуглавых мышц плеч и сгибателей основных и средних фаланг пальцев.

Резюме. Результаты исследования подтверждают предполагаемый клинический диагноз КПМД, обусловленной дефицитом кальпаина 3 (КПМД2А) у данного больного.

Молекулярно-генетическое исследование (Angelini С.). Выявлена гомозиготная мутация (550delA) в экзоне 4, гена кальпаина 3. Мутаций в генах ламина А/С и дистрофина не обнаружено.

Таким образом, в результате анализа ДНК окончательно подтвержден клинический диагноз КПМД2А, и исключены другие МД, а именно КПМД2В (дефицит дисферлина) и КПМД2J (дефицит титина), при которых может наблюдаться вторичное снижение уровня кальпаина 3.

Больной был вновь обследован в возрасте 19 лет. Формула слабости отдельных мышц и выраженность и локализация контрактур оставались прежними (рис. 1—4). Однако отмечалось значительное нарастание слабости мышц плечевого и тазового пояса, туловища и бедер. Больной мог ходить на носках



Рис. 2. Больной не может разогнуть пальцы (контрактура сгибателей основных и средних фаланг).



Рис. 3. Усилен поясничный лордоз из-за слабости мышц живота и больших ягодичных мышц. Контрактура сгибателей основных и средних фаланг пальцев.

по улице и подниматься по лестнице только с посторонней помощью. При компьютерной томографии мышц бедер и голеней выявлены тяжелое поражение (замещение жировой тканью) мышц задней группы бедер и приводящих мышц бедер и умеренное вовлечение икроножных и камбаловидных мышц, более заметное на правой стороне; четырехглавые мышцы бедер, передние большеберцовые, длинные разгибатели пальцев стоп, малоберцовые и задние большеберцовые мышцы сохранены (рис. 5, 6).

Заключение

КПМД2А (кальпаинопатия) клинически проявляется в возрасте 4—15 лет. Первые признаки: родители отмечают, что ребенок ходит на носочках

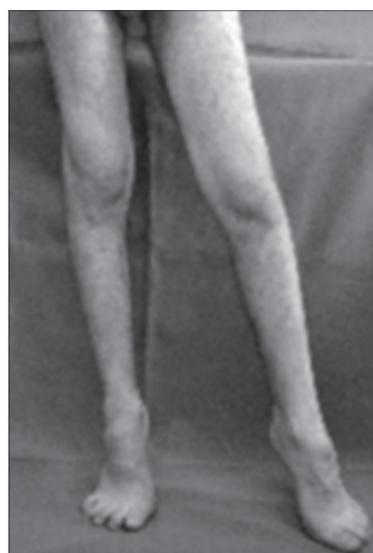


Рис. 4. Больной стоит на носках, широко расставив ноги (контрактуры мышц задней группы голени, задней группы бедер и отводящих мышц бедер).

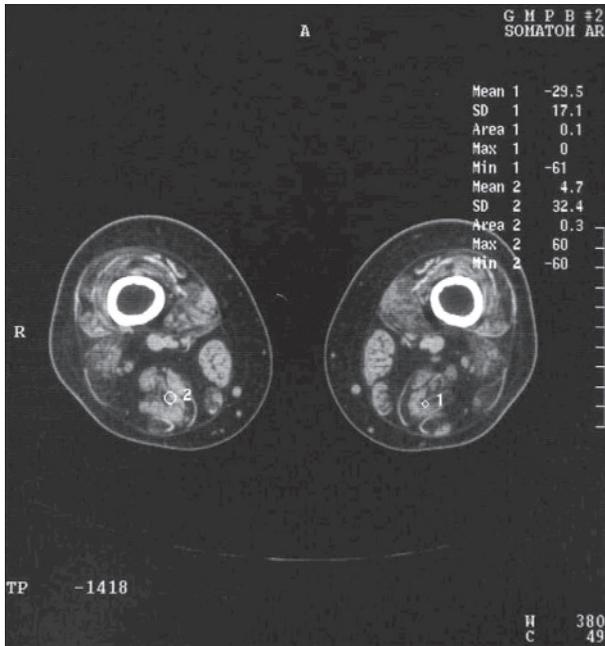


Рис. 5. КТ мышц средней трети бедер. Тяжелое вовлечение (замещение жировой тканью) mm. adductor magnus, adductor longus, semimembranosus, biceps femoris et semitendinosus (в меньшей степени), более заметное на левой стороне. Mm. quadriceps, sartorius et gracilis относительно сохранены.

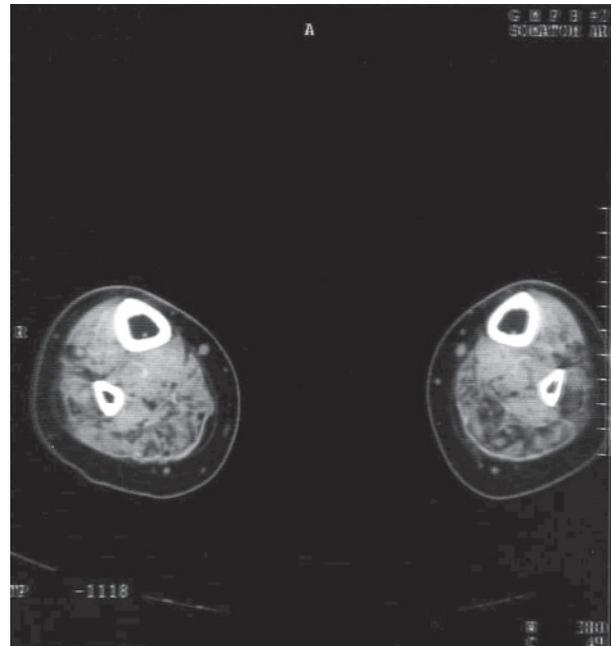


Рис. 6. КТ мышц средней трети голени. Умеренное вовлечение mm. soleus, gastrocnemius et peroneus longus, более заметное на левой стороне. Mm. tibialis anterior, extensor digitorum longus, tibialis posterior, flexor digitorum longus et flexor hallucis longus сохранены.

ках. В большинстве случаев болезнь начинается с субклинической слабости фиксаторов лопаток, мышц живота и тазового пояса (большие ягодичные мышцы), что приводит к усилению поясничного лордоза вследствие смещения таза кпереди и вниз (его передней половины) за счет сокращения подвздошно-поясничных мышц бедер и переразгибанию верхней части спины. В результате этого нарушается удержание нормального равновесия туловища, так как центр тяжести смещается кзади. С целью компенсации нормального равновесия туловища, смещения центра тяжести кпереди больной вынужден встать на носки [13]. На ранней фазе возникают контрактуры икроножных мышц, задней группы бедер, средних ягодичных и мышц, напрягающих широкую фасцию, которые фиксируют поясничный гиперлордоз и ходьбу на носках. Позднее (в 10—13 лет) развиваются контрактуры двуглавых мышц плеч, сгибателей основных фаланг пальцев рук и выпрямителя туловища, и появляются "крыловидные" лопатки. Тяжелее поражаются большие ягодичные и абдоминальные мышцы и в меньшей степени подвздошно-поясничные. Относительно сохранными остаются средние ягодичные мышцы и четырехглавые бедер. Сердечная и дыхательные мышцы обычно сохранены. Нередко наблюдаются боли в мышцах голени и бедер. Больному трудно подниматься по лестнице, с пола встает, используя приемы Говерса. Через 11—28 лет от начала болезни пациент может перемещаться только в инвалидном кресле. Уровень КК в сыворотке крови обычно значительно повышен до

15 000 iu/l и выше [3, 11, 12]. Недавно был описан необычный случай генетически подтвержденной кальпаинопатии в возрасте 41 года с тяжелым поражением перонеальной группы мышц голени, свисающими стопами [2].

Кальпаинопатия наиболее часто встречается в Европе среди других КПМД [1, 5, 12]. Наследование аутосомно-рецессивное. Причина болезни — мутация в гене, который локализован в хромосомном локусе 15q15.1-q21.1. Кальпаин 3 — специфический фермент мышцы, относящийся к семейству Са-зависимых протеаз; он находится в мембране ядер мышечных клеток, а также в саркоплазме и регулирует дифференцировку мышечной клетки [1, 3, 10]. КПМД2А — генетически гетерогенная болезнь. В гене кальпаина 3 выявлено более 150 мутаций [11]. В различных популяциях описаны разные типы мутации. Т. Rogoda и соавт. [9] изучили в России 9 больных из 15 семей с КПМД2А. Обнаружено, что 7 больных из 6 семей имели гомозиготную мутацию (550delA) в экзоне 4, а другие 7 пациентов из 4 семей были гетерозиготными по той же самой мутации. Гетерозиготные носители мутации 550delA также отмечены в обычной популяции. Частота этой мутации составила 1/150. Авторы полагают, что мутация 550delA гена кальпаина 3 относительно часто встречается в русской популяции, и кальпаинопатия может быть — наиболее частая форма среди аутосомно-рецессивных КПМД, которые наблюдаются в России. Точный диагноз типа КПМД возможен только на основании результатов молекулярно-генетического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beckmann J. S., Richard I., Hillaire D. et al. A gene for limb-girdle muscular dystrophy maps to chromosome 15 by linkage analysis // *C. R. Acad. Sci. (Paris). Ser. III.* — 1991. — Vol. 312. — P. 141—148.
2. Burke G., Hillier C., Cole J. et al. Calpainopathy presenting as foot drop in a 41 year old // *Neuromuscul. Disord.* — 2010. — Vol. 20. — P. 407—410.
3. Bushby K. M. D. Invited review. Making sense of the limb-girdle muscular dystrophies // *Brain.* — 1999. — Vol. 122. — P. 1403—1420.
4. Emery A. E. H. Emery-Dreifuss muscular dystrophy and other related disorders // *Br. Med. Bull.* — 1989. — Vol. 45. — P. 772—787.
5. Guglieri M., Nagri F., D'Angelo M. G. et al. Clinical, molecular and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients // *Hum. Mutat.* — 2008. — Vol. 29. — P. 258—266.
6. Kaplan J.-C. Gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome only) // *Neuromuscul. Disord.* — 2010. — Vol. 20. — P. 74—94.
7. Kazakov V., Muntoni F., Dubowitz V. et al. Calpainopathy. Report of a case from Russia // *Abstracts of XXX Oxford Symposium on Muscle Disease.* — Oxford, 2005. — P. 9.
8. Mohire M. D., Tandan R., Fries T. J. et al. Early-onset benign autosomal dominant limb-girdle myopathy with contractures (Bethlem myopathy) // *Neurology.* — 1988. — Vol. 38. — P. 573—580.
9. Pogoda T. V., Krakhmaleva I. N., Lipatova N. A. et al. High incidence of 550delA mutation of CAPN3 in LGMD2 patients from Russia // *Hum. Mutat. Mutat. in Brief.* — 2000. — Vol. 15, N 3. — P. 259.
10. Richard I., Broux O., Allamand V. et al. Mutations in the proteolytic enzyme, calpain 3, cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A // *Cell.* — 1995. — Vol. 81. — P. 27—40.
11. Saenz A., Leturcq F., Cobo A. M. et al. LGMD2A: genotype-phenotype correlations based on a large mutational survey on the calpain-3 gene // *Brain.* — 2005. — Vol. 128. — P. 732—742.
12. Schessl J., Walter M. C., Schreiber G. et al. Phenotypic variability in siblings with calpainopathy (LGMD2A) // *Acta Myol.* — 2008. — Vol. 27. — P. 54—58.
13. Siegel I. M. Pathomechanics of Stance in Duchenne muscular dystrophy // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 1972. — Vol. 53. — P. 403—406.
14. Tanaka H., Ishiguro T., Euguchi C. et al. Expression of a dystrophin-related protein associated with the skeletal muscle cell membrane // *Histochemistry.* — 1991. — Vol. 96. — P. 1—5.
15. Walton J. N., Nattrass F. J. On the classification, natural history and treatment of the myopathies // *Brain.* — 1954. — Vol. 77. — P. 169—231.