

Аллельный вариант врожденной миопатии Салиха

М.С. Беленикин, С.С. Жилина, А.А. Баринов, М.Ю. Шорина, Н.О. Брюханова, Р.М. Магомедова, Т.И. Мещерякова, А.Н. Петрин, И.А. Демидова, Г.Г. Прокопьев, Г.Р. Мutowин, А.Г. Притыко

ФГБУ «Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы», Москва; ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница №62»

An allelic variant of congenital Salih myopathy

M.S. Belenikin, S.S. Zhilina, A.A. Barinov, M.Yu. Shorina, N.O. Bryukhanova, R.M. Magomedova, T.I. Meshcheryakova, A.N. Petrin, I.A. Demidova, G.G. Prokopiev, G.R. Mutovin, A.G. Prityko

Research and Practical Center of Medical Care for Children with Craniofacial Anomalies and Congenital Diseases of the Nervous System, Moscow; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Moscow Cancer Hospital Sixty-Two

Статья посвящена описанию этапов и проблем диагностики врожденной миопатии с ранними дыхательными нарушениями. В рамках дифференциального диагноза рассмотрены врожденные миопатии, при которых встречается раннее поражение сердца. Поскольку течение заболевания у наблюдавшейся пациентки отличалось от таких нозологических форм и манифестировало не только мышечной слабостью, но и ранними нарушениями дыхания, по клинической картине заболевания и результатам гистологического исследования мышц нам не удалось определить с нозологической принадлежностью и было решено провести экзомное секвенирование. Молекулярно-генетическое исследование позволило найти гетерозиготные мутации в гене титина (TTN). Полученные данные свидетельствуют о врожденной проксимальной миопатии с ранней дыхательной недостаточностью, являющейся аллельным вариантом миопатии Салиха. Этот случай представляет собой первое и пока единственное описание данного заболевания в России.

Ключевые слова: дети, врожденная миопатия Салиха, дыхательные нарушения, титин, ген TTN.

The paper describes the steps and problems of diagnosing congenital myopathy with early respiratory disorders. While differentially diagnosing, the authors consider congenital myopathies, in which early cardiac involvement is encountered. Since the course of the disease in an observed female patient differed from that of such nosological entities and appeared as not only muscle weakness, but also as early respiratory disorders, we could not identify what nosological entity the disease belonged to in view of its clinical presentation and the results of muscle histological examination and we decided to perform exome sequencing. Molecular genetic testing could find heterozygous mutations in the titin (TTN) gene. The findings are suggestive of congenital proximal myopathy with early respiratory failure, which is an allelic variant of Salih myopathy. This case is the first and so far only description of this disease in Russia.

Key words: children, congenital Salih myopathy, respiratory disorders, titin, TTN gene.

Заболевания, описание которых ограничено единичными наблюдениями в зарубежных изданиях, могут представлять сложную диагностическую про-

блему. Одним из таких заболеваний является врожденная миопатия Салиха [1–3].

Известно, что врожденная мышечная слабость нередко сочетается с дыхательными нарушениями, требующими вентиляционной поддержки. Разнообразие причин таких состояний существенно затрудняет дифференциальную диагностику различных по своей этиологии форм миопатий. Между тем правильная постановка диагноза является необходимым условием адекватной терапии и эффективного медико-генетического консультирования. Демонстрацией диагностических проблем, возникающих при обследовании детей с проявлениями миопатии и нарушениями дыхания, служит представленное ниже наблюдение.

Девочка в возрасте 4 мес поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии Научно-практический центр (НПЦ) медицинской помощи детям с диагнозом «врожденная миопатия неуточненная».

Старший sibс здоров. Пробанд от второй беременности, вторых родов в срок. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса при рождении 3500 г. Находилась на грудном вскармливании, сосала вяло. С рождения отмечена одышка, втяжение мечевидного отростка

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:89–93

Адрес для корреспонденции: Беленикин Максим Сергеевич – к.х.н., в.н.с. Научно-практического центра медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы
Жилина Светлана Сергеевна – к.м.н., в.н.с. указанного учреждения
Шорина Марианна Юрьевна – врач указанного учреждения
Брюханова Наталья Олеговна – мл.н.с. указанного учреждения
Мещерякова Татьяна Ивановна – врач-генетик указанного учреждения
Петрин Александр Николаевич – д.м.н., врач-генетик указанного учреждения
Прокопьев Геннадий Германович – к.м.н., вед.научн.сотр. указанного учреждения

Притыко Андрей Георгиевич – д.м.н., директор указанного учреждения
119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38.

Баринов Алексей Андреевич – биолог Московской городской онкологической больницы №62

Демидова Ирина Анатольевна – к.м.н., зав. лабораторией молекулярной биологии указанного учреждения

143423 Московская область, Красногорский район, поселок Истра, д. 27

Мutowин Геннадий Романович – д.м.н., проф. Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова
Магомедова Раисат Магомедовна – асп. указанного учреждения
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

грудины. В возрасте 1 мес в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью госпитализирована в больницу Святого Владимира с диагнозом: последствия церебральной ишемии гипоксически-ишемического генеза. Синдром мышечной гипотонии. Гнойный трахеобронхит. Дисацелектазы. Острая сердечно-легочная недостаточность. Продленная ИВЛ. Неоднократные попытки отключения от искусственной вентиляции легких (ИВЛ) остались без эффекта. В тяжелом состоянии переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Морозовской детской городской больницы. Самостоятельные дыхательные движения нерегулярные и урежались с увеличением времени продленной ИВЛ. Периодически диагностировался ателектаз левого легкого, при компьютерно-томографическом исследовании порок развития легкого был исключен. В связи с необходимостью проведения продленной ИВЛ и частых санаций трахеи ребенку наложена трахеостома.

При обследовании: креатинфосфокиназа 1185 ед/л. Электромиографическое исследование функции периферического мотонейрона выявило изменения, характерные для первично-мышечных заболеваний. Селективный биохимический скрининг исключил наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления. Мутаций в генах *SMN1* (спинальная мышечная атрофия, OMIM: 253300) и *PNOX2B* (синдром врожденной центральной гиповентиляции, OMIM: 209880) не обнаружено. Морфологический анализ биоптата скелетной мышцы в 2,5 мес жизни выявил выраженные иммуногистохимические признаки аутоиммунного миозита в виде значительных отложений маркера главного комплекса гистосовместимости I типа в перисарколеммальных участках мышечных волокон (исследования проведены в лаборатории общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии). Дополнительное иммуногистохимическое исследование биоптата скелетной мышцы позволило сделать вывод о наличии нейрогенной миопатии при отсутствии признаков идиопатической воспалительной миопатии.

В возрасте 4 мес ребенок переводится в ОРИТ НПЦ медицинской помощи детям для оказания паллиативной помощи в объеме ИВЛ и симптоматической терапии с диагнозом: врожденная миопатия неуточненная. За время пребывания в отделении состояние ребенка оставалось тяжелым по основному заболеванию. Сохранялась дыхательная недостаточность, зависимость от ИВЛ, отмечалось быстрое прогрессирование атрофий скелетных мышц, полное отсутствие движения. Нарастала пастозность в конечностях, изменения кожи по типу склеремы. В неврологическом статусе: гипомимия, дисфагия, смешанный тетрапарез с «выпадением» сухожильных и брюшных рефлексов. Вегетативная дисфункция нарушена — у ребенка периодически отмечались эпизоды повышения температуры

тела до фебрильных значений (нарушение терморегуляции смешанного генеза). Уровень лактата в крови за весь период не превышал 2,0 ммоль/л.

При видео-ЭЭГ мониторинге наблюдались диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга. Эпилептиформной активности, эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов при исследовании не зарегистрировано. Отмеченные события в виде вздрагиваний, открывания глаз, заведения глазных яблок в стороны не сопровождались изменением фоновой ритмики. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга визуализированы последствия перенесенной перинатальной гипоксии с явлениями задержки миелинизации: субатрофия больших полушарий головного мозга, заместительная наружная гидроцефалия. Кардиологическое исследование диагностировало тахикардию (165 в минуту), неполную блокаду правой ножки пучка Гиса, синдром ранней реполяризации желудочков, увеличение нагрузки на правые отделы сердца. В динамике наблюдения нарастала перегрузка правого предсердия, гипертрофическая кардиомиопатия. Преобладание правых отделов сердца. Сократительная функция миокарда левого желудочка удовлетворительная.

Решающее значение в постановке диагноза имели результаты экзомного секвенирования, позволившие в гене *TTN* найти мутации, ассоциированные с врожденной проксимальной миопатией с ранними дыхательными нарушениями (OMIM: 603689, 188840), которая является аллельным вариантом миопатии Салиха (OMIM: 611705, 188840). Это очень редкое, ранее не описанное в РФ заболевание с прогрессирующим течением и отсутствием в настоящее время методов патогенетической терапии.

Обсуждение

В соответствии с имеющимися в литературе описаниями [1–3] врожденная миопатия Салиха характеризуется мышечной слабостью, проявляющейся в неонатальном периоде или в раннем детстве. Мышечная слабость преимущественно проксимальная с незначительной мышечной гипертрофией и задержкой моторного развития. Отмечается гипомимия. Дети приобретают способность самостоятельно ходить в возрасте от 1,5 до 4 лет. В первом десятилетии жизни постепенно нарастают контрактуры и тугоподвижность в суставах и позвоночнике. Интеллект не страдает. Нарушения сердечной деятельности появляются к 5 годам и быстро прогрессируют, приводя к летальному исходу к концу второго десятилетия жизни.

При биохимических исследованиях выявляется умеренно повышенная активность сывороточной креатинкиназы (в 1,5–7 раз выше нормы). Электромиография (ЭМГ) демонстрирует миопатический тип кривой со снижением амплитуды и полифазными потенциалами; скорость проведения по сенсорным волокнам в норме. По данным ЭКГ в четырехлетнем

возрасте формируется отклонение оси сердца влево и снижается функция левого желудочка. С появлением дилатационной кардиомиопатии (в возрасте 5–16 лет) нарушения ритма становятся очевидными на ЭКГ и при Холтеровском мониторировании: полиморфные желудочковые комплексы, бигеминия и тригеминия, атриовентрикулярная блокада, желудочковая тахикардия [1–3].

Гистологические изменения скелетных мышц неспецифичны. У детей в возрасте до 6 лет определяются разные по размеру волокна со скоплением ядер в центре без разрастания соединительной ткани. В конце первой декады жизни выявляется мягкий эндомизиальный фиброз. Окислительные процессы в клетках снижены. Преобладают мышечные волокна I типа (>90%) [4]. Иммуногистохимические исследования скелетных мышц выявляют нормальную экспрессию дистрофина, ламинина α_2 , интегрина α_7 , α - и β -дистрогликана, десмина, эмерина и саркогликанов α , β , γ и δ . При электронной микроскопии скелетных мышц обнаруживают множественные очаги изменений саркомера и истощение митохондрий.

Диагноз врожденной миопатии Салиха ставится на основании клинических данных, повышенного уровня креатинфосфокиназы, результатов гистологического исследования биоптата мышц и наличия мутации в гене *TTN*.

Биопсия скелетных мышц является неотъемлемой частью диагностики миопатий, поскольку только специфические гистологические, иммунохимические и электронно-микроскопические находки могут определить круг поиска мутаций в генах, ответственных за возникновение врожденных структурных миопатий. В нашем случае специфических маркеров наиболее часто встречающихся врожденных миопатий обнаружено не было. Найденные изменения первоначально были расценены как миозит, однако при повторном консультировании материала эти находки трактовались как нейрогенная миопатия, что не позволило нам определиться с поиском отдельных генов. Тем не менее дифференциальный диагноз проводился со следующей группой миопатий, манифестирующих в раннем детском возрасте:

I. Спинальная мышечная атрофия (СМА) характеризуется прогрессирующей симметричной мышечной слабостью в результате дегенерации и потери мотонейронов передних рогов спинного мозга и ствола в неонатальном периоде или раннем детстве. Отличие клинических проявлений от миопатии Салиха: наличие тремора пальцев, нормальная или незначительно повышенная активность креатинкиназы сыворотки, отсутствие вовлечения сердца по данным ЭКГ [3], нейрогенные особенности по данным ЭМГ – многофазные волны, положительные острые волны и фибрилляции (в отличие от миопатической ЭМГ при миопатии Салиха); гистологические изменения скелетных мышц, свиде-

тельствующие об атрофии волокон I-го и 2-го типов, тогда как при миопатии Салиха преобладают волокна I-го типа.

II. Саркогликанопатии распространены в Северной Африке и на Аравийском полуострове [1]. Различие клинических проявлений с миопатией Салиха: высокая активность сывороточной креатинфосфокиназы (в 10–70 раз выше нормы); высокая R волна в V_1 и V_2 по данным ЭКГ (в отличие от миопатии Салиха, где глубокие S волны определяются в правых грудных отведениях и снижено соотношение R/S); по данным эхокардиографии дисфункция левого желудочка ассоциируется с нарушениями движения нижней стенки и задней перегородки (при миопатии Салиха дисфункция изначально ограничивается левым желудочком, а впоследствии вовлекает все камеры сердца [4]); гистологический анализ скелетных мышц выявляет ранние дистрофические изменения, иммуногистохимическое исследование демонстрирует отрицательное окрашивание одного или нескольких саркогликанов (α , β , γ и δ).

Для полноты описания необходимо упомянуть и другие формы поясно-конечностных мышечных дистрофий:

III. Поясно-конечностная мышечная дистрофия LGMD2I вызывается мутациями в гене фукутина (*FKRP*) [5]. При этом заболевании имеется фенотипическое сходство с миопатией Салиха, однако отсутствуют птоз, гипомимия, наблюдается высокий уровень сывороточной креатинкиназы и особенности на ЭКГ в виде изменения размеров и формы зубца P [6–8].

IV. Поясно-конечностная форма мышечной дистрофии LGMD2J – аллельна миопатии Салиха и связана с гомозиготной мутацией в C-концевой области *TTN*. Заболеванию свойственно более позднее начало с появлением первых признаков на четвертом десятилетии жизни). Примерно в половине всех зарегистрированных случаев отмечалась слабость в дистальных мышцах. Контрактуры и сердечная патология не описаны [8, 9].

V. Врожденные мышечные дистрофии (CMD) – генетически гетерогенная группа заболеваний, при которых мышечная слабость, как правило, выявляется с рождения или в раннем детстве. Задержка темпов моторного развития у всех детей, характерные иммуногистохимические изменения в мышечных волокнах. В описываемом в статье клиническом случае в рамках постановки дифференциального диагноза были рассмотрены только те врожденные миопатии, при которых описано раннее поражение сердца, а именно дистрогликанопатии, дефицит ламинина α_2 , LMNA-связанные CMD, болезнь множественных стержней.

1. Дистрогликанопатии. Дилатационная кардиомиопатия выявлялась у лиц с мутациями *FKRP* и у лиц с миопатией Фукуяма. Эти расстройства отличаются от миопатии Салиха наличием: интеллектуальной не-

достаточности / эпилепсии, пороками развития глаз, на МРТ выявляются пороки головного мозга.

2. Дефицит ламинина α_2 (MDC1A, OMIM: 607855) возникает в результате биаллельной мутации в гене *LAMA2* и характеризуется врожденной гипотонией и задержкой или отсутствием моторного развития, прогрессирующими диффузными контрактурами суставов, ригидностью позвоночника и нормальным когнитивным развитием у большинства пациентов. Примерно у $1/3$ больных развивается дисфункция левого желудочка [10]. Сходство с миопатией Салиха: миопатическое лицо и, у отдельных лиц, гипертрофия икроножных мышц [11–13]. Отличия от миопатии Салиха, выявленные при обследовании больных с MDC1A: МРТ головного мозга демонстрирует диффузные аномалии белого вещества, иммуногистохимическое окрашивание скелетных мышц демонстрирует частичную или полную недостаточность ламинина α_2 .

3. LMNA-связанные CMD (L-CMD) характеризуются гипотонией с рождения и слабостью аксиально-шейных мышц. Часто наблюдается поражение сердца (дилатационная кардиомиопатия) [13], а наблюдаемая внезапная смерть, вероятно, вторична по отношению к тяжелой желудочковой аритмии. Отличия от миопатии Салиха: слабость лицевых мышц, птоз, мышечные псевдогипертрофии.

4. Болезнь множественных стержней (MMD) вызвана мутациями в генах *SEPN1* и *RYR1*. Фенотип MMD, вызванный мутациями в гене *RYR1*, обычно мягче, чем при мутациях в *SEPN1* [14, 15]. Классический MMD-фенотип имеет множество сходств с признаками миопатии Салиха, а именно: неонатальная гипотония с ранним началом и задержкой развития моторики, слабость с максимальным участием сгибателей шеи и в меньшей степени мышц тазового и плечевого пояса; мимическая слабость варьирует от полного отсутствия до тяжелой формы; уровень сывороточной креатинфосфокиназы может быть слегка повышен; гистологическое исследование скелетных мышц обнаруживает общие черты с миопатией Салиха [13]. В отличие от этой формы при миопатии Салиха возникают дыхательные нарушения, требующие вентиляционной поддержки и поражение сердца вторично по отношению к дыхательной недостаточности.

Таким образом, врожденные миопатии характеризуются гипотонией, задержкой моторного развития, слабостью проксимальных мышц, недоразвитием мышечной массы; часто встречается удлиненное лицо, сколиоз, и деформации стоп. Из-за отмеченных фенотипических перекрытий признаков между врожденными миопатиями и врожденными мышечными дистрофиями диагноз основывается на результатах гистологического исследования мышц, при котором выявляются морфологические изменения, обусловленные распадом саркомерного Z-диска и миофибрилл. Биопсия мышц помогает

определиваться с молекулярно-генетическим исследованием отдельных генов.

Течение заболевания у наблюдавшейся пациентки отличалось от всех перечисленных нозологических форм и манифестировало не только мышечной слабостью, но и ранними нарушениями дыхания. В клинической картине с рождения отмечалась диффузная мышечная слабость, гипомимия, снижение объемов спонтанной двигательной активности. Поверхностное с элементами апноэ дыхание практически с периода новорожденности со снижением оксигенации до критических цифр к возрасту 1 мес требовало проведения ИВЛ. Наблюдалась задержка темпов моторного развития при нормальном умственном развитии ребенка. Нарастала дилатационная кардиомиопатия в сочетании с мышечной слабостью к возрасту 6–7 мес. С прогрессированием контрактур снижался уровень креатинфосфокиназы. По результатам ЭМГ-исследования в возрасте 3 мес установлен первично-мышечный тип кривой (снижение амплитуды и полифазность потенциалов). Принимая во внимание результаты гистологического исследования мышц, нам не удалось определить с нозологической принадлежностью заболевания; в связи с этим было принято решение провести экзомное секвенирование.

Поиск потенциальных мутаций был проведен с помощью высокопроизводительного секвенирования (Illumina MiSeq) по участкам экзома, включенным в набор TruSight Exome (2761 ген). Библиотеки для секвенирования были подготовлены с помощью Nextera Rapid Capture Exome. Все этапы пробоподготовки и секвенирования были проведены в соответствии с протоколами производителя оборудования и реагентов. Все найденные в результате анализа полученных данных патогенные или потенциально патогенные варианты в разных генах мы рассматривали с учетом клинической картины заболевания. Основной поиск потенциально патогенных вариантов был проведен в генах, ассоциированных с проявлением какой-либо из миопатий, но в качестве наиболее вероятного кандидата рассматривали ген белка титина (*TTN*, 2q31.2). В гене *TTN* были найдены гетерозиготные варианты, имеющие частоту минорного аллеля ~0,1%: rs72650011 (замена His на Tyr), rs72648272 (замена Arg на Cys), rs72647870 (замена Gly на Arg). Вариант rs72650011, по данным NCBI (MedGen: 2880), ассоциирован с аутосомно-доминантным заболеванием — дилатационной кардиомиопатией-1G (CMD1G, MIM:604145), являющейся аллельным вариантом миопатии Салиха (MIM:188840, 603689), rs72648272 и rs72647870 располагаются в областях, близких к Z- и M-полосам. Достоверность найденных вариантов подтверждена двумя независимыми секвенированиями. Все три миссенс-мутации потенциально патогенны по данным PolyPhen2. Титин (коннектин), это мышечный

белок (состоит из 38 138 аминокислот) сердечной и скелетных мышц, который охватывает половину саркомера от Z- до M-полосы [16].

Полученные данные позволили сделать вывод, что рассматриваемый нами аллельный вариант миопатии Салиха является аутосомно-доминантной проксимальной миопатией с ранней дыхательной недостаточностью (миопатия Эдстрома, HMERF ,OMIM: 603689); заболевание обусловлено дефектом гена *TTN*, который кодирует белок титин (коннектин) [16]. Титин — мышечный белок (состоит из 38 138 аминокислот) сердечной и скелетных мышц, который охватывает половину саркомера от Z- до M-полосы [17]. Обнаруженные нами у пациентки мутации являются клинически значимыми, согласуются с наблюдаемыми клиническими проявлениями и позволяют объяснить тяжесть дыхательных нарушений и обосновать необходимость продленной ИВЛ. В литературе описаны только единичные случаи миопатия Эдстрома у более старших детей [18, 19]. Аутосомно-доминантная миопатия Эдстрома была определена в двух больших неродственных шведских семьях [18], но у них была найдена замена R279W в альфа-R1 области проте-

инкиназы титина, а дыхательные нарушения и кардиомиопатия были диагностированы у пациентов в возрасте старше 4–5 лет [19].

Заключение

Врожденная гипотония, задержка темпов моторного развития в сочетании с дыхательными нарушениями всегда ставят перед врачами множество задач: диагностика причины страдания, определение особенностей медицинского сопровождения, длительности и способа вентиляционной поддержки. Нами был проделан длительный диагностический путь и проведен дифференциальный диагноз со всеми известными нам врожденными миопатиями с дыхательной недостаточностью. Использование современных высокопроизводительных методов, в частности экзомного секвенирования, помогло определиться с нозологической принадлежностью заболевания. В литературе мы не нашли описания детей с мутациями в гене титина с такими ранними дыхательными нарушениями. Постановка диагноза и молекулярное подтверждение врожденной миопатии крайне необходимы для определения прогноза жизни конкретного пациента и репродуктивного прогноза в семье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Salih M.A.M.* Muscular dystrophies and myopathies in Arab populations. In: A.S. Teebi (ed.). *Genetic Disorders among Arab Populations*. 2 ed. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag 2010; 145–179.
2. *Salih M.A.M.* Approach to diagnosis and treatment of a child with motor unit disease. In: A.Y. Elzouki, F.B. Stapleton, R.J. Whitley et al. (eds). *Textbook of Clinical Pediatrics*. 2 ed. New York, NY: Springer-Verlag 2012; www: GeneReviews® [Internet]. eReviews® [Internet].
3. *Salih M.A.M.* Hereditary and acquired myopathies. In: A.Y. Elzouki, F.B. Stapleton, R.J. Whitley et al. (eds). *Textbook of Clinical Pediatrics*. 2 ed. New York, NY: Springer-Verlag 2012; www: GeneReviews® [Internet].
4. *Carmignac V., Salih M.A., Quijano-Roy S. et al.* C-terminal titin deletions cause a novel early-onset myopathy with fatal cardiomyopathy. *Ann Neurol* 2007; 61: 340–351.
5. *Nigro V., Aurino S., Piluso G.* Limb girdle muscular dystrophies: update on genetic diagnosis and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 429–436.
6. *Boyden S.E., Salih M.A., Duncan A.R. et al.* Efficient identification of novel mutations in patients with limb girdle muscular dystrophy. *Neurogenetics* 2010; 11: 449–455.
7. *Margeta M., Connolly A.M., Winder T.L. et al.* Cardiac pathology exceeds skeletal muscle pathology in two cases of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Muscle Nerve* 2009; 40: 883–889.
8. *Hermans M.C., Pinto Y.M., Merckies I.S. et al.* Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 479–492.
9. *Pénisson-Besnier I., Hackman P., Suominen T. et al.* Myopathies caused by homozygous titin mutations: LGMD2J and variations of phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2010; 81: 1200–1202.
10. *Wang C.H., Bonnemann C.G., Rutkowski A. et al.* Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol* 2010; 25: 1559–1581.
11. *Jones K.J., Morgan G., Johnston H. et al.* The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review. *J Med Genet* 2001; 38: 649–657.
12. *Quijano-Roy S., Galan L., Ferreira A. et al.* Severe progressive form of congenital muscular dystrophy with calf pseudohypertrophy, macroglossia and respiratory insufficiency. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 466–475.
13. *Quijano-Roy S., Mbieleu B., Bönnemann C.G. et al.* De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008; 64: 177–186.
14. *Ferreiro A., Estournet B., Chateau D. et al.* Multi-minicore disease—searching for boundaries: phenotype analysis of 38 cases. *Ann Neurol* 2000; 48: 745–757.
15. *Ferreiro A., Monnier N., Romero N.B. et al.* A recessive form of central core disease, transiently presenting as multi-minicore disease, is associated with a homozygous mutation in the ryanodine receptor type 1 gene. *Ann Neurol* 2002; 51: 750–759.
16. *Edstrom L., Thornell L.E., Albo J. et al.* Myopathy with respiratory failure and typical myofibrillar lesions. *J Neurol Sci* 1990; 96: 211–228.
17. *Bang M.L., Centner T., Fornoff F. et al.* The complete gene sequence of titin, expression of an unusual approximately 700-kDa titin isoform, and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I-band linking system. *Circ Res* 2001; 89: 1065–1072.
18. *Nicolao P., Xiang F., Gunnarsson L.-G. et al.* Autosomal dominant myopathy with proximal weakness and early respiratory muscle involvement maps to chromosome 2q. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 788–792.
19. *Lange S., Xiang F., Yakovenko A. et al.* The kinase domain of titin controls muscle gene expression and protein turnover. *Science* 2005; 308: 1599–1603.

Поступила 02.02.15