

Конечностно-поясная прогрессирующая мышечная дистрофия типа 2А (кальпаинопатия)

Т.И. Баранич, С.Б. Артемьева, Н.В. Клейменова, Л.А. Хавхун, Д.В. Влодавец, Д.О. Казаков, П.А. Шаталов, Е.Б. Литвинова, И.В. Шулякова, А.В. Брыдун, В.В. Глинка, В.С. Сухоруков

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Limb-girdle muscular dystrophy type 2A (calpainopathy)

T.I. Baranich, S.B. Artemyeva, N.V. Kleimenova, L.A. Khavkhun, D.V. Vlodavets, D.O. Kazakov, P.A. Shatalov, E.B. Litvinova, I.V. Shulyakova, A.V. Brydun, V.V. Glinkina, V.S. Sukhorukov

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Клиническая картина конечностно-поясной прогрессирующей мышечной дистрофии типа 2А (LGMD2A) обусловлена потерей функционально активного кальпаина-3 — специфической для скелетной мышечной ткани изоформы одного из белков семейства кальпаинов, вовлеченного в регуляцию различных тканевых процессов. Функция кальпаина-3 и патофизиологический механизм развития LGMD2A до конца не понятны. Рассматриваются особенности патогенеза, клинической картины и диагностики кальпаинопатии, а также обсуждается возможное применение трансгенов кальпаина-3 как специфической терапии данного заболевания. Представлены два клинических наблюдения.

Ключевые слова: дети, конечностно-поясные мышечные дистрофии, кальпаинопатия, LGMD2A, патогенез, терапия.

The clinical presentation of progressive limb-girdle muscular dystrophy type 2A (LGMD2A) is due to loss of functionally active calpain-3, a skeletal muscle specific isoform of one of the calpain family proteins involved in the regulation of different tissue processes. The function of calpain-3 and the pathophysiological mechanism of LGMD2A are still not fully understood. The article discusses the features of the pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis of LGMD2A and the possible administration of calpain-3 transgenes as a specific therapy for this disease. Two clinical cases of patients with this condition are given.

Key words: children, limb-girdle muscular dystrophies, calpainopathy, LGMD2A, pathogenesis, therapy.

Конечностно-поясные мышечные дистрофии — генетически гетерогенная группа нервно-мышечных расстройств с изолированным или преимущественным поражением плечевого и тазового поясов. В настоящее время известно, по крайней мере, более двадцати различных форм конечностно-поясной мышечной дистрофии (LGMD) — 7 ауто-сомно-доминантных и 14 ауто-сомно-рецессивных

форм. [1]. Хотя различные формы имеют некоторые характерные фенотипические признаки, дифференциальная диагностика нередко бывает затруднена ввиду их схожего клинического течения. Наиболее распространенной формой LGMD во многих европейских странах [1], а также в Бразилии [1, 2], является конечностно-поясная мышечная дистрофия типа 2А (LGMD2A).

LGMD2A — ауто-сомно-рецессивное наследственное заболевание, вызванное гомозиготной или компаундной гетерозиготной мутацией в гене *CAPN3*, кодирующем протеолитический фермент кальпаин-3 («кальпаинопатия»), и характеризующееся симметричной прогрессирующей слабостью проксимальных мышц, а также атрофией, которая обычно начинается с мускулатуры тазового пояса. Клинические проявления отличаются большой вариабельностью: от тяжелых форм с дебютом в первой декаде жизни и быстрым прогрессированием до легких форм заболевания с поздним началом и относительно медленным течением [3, 4]. Имеется специфический паттерн мышц, вовлеченных в патологический процесс: отмечается преимущественная слабость сгибателей локтевого сустава, аддукторов бедра, сгибателей и разгибателей бедра, а также сгибателей коленного сустава. Частым симптомом заболевания является атрофия лопаточных мышц, приводящая к формированию симметричных крыловидных (выступающих)

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 4:69–74

Адрес для корреспонденции: Баранич Татьяна Ивановна — асп. каф. гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Глинка Валерия Владимировна — д.м.н., проф., зав. той же каф.
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Клейменова Нина Васильевна — к.м.н., в.н.с. той же лаборатории

Шаталов Петр Алексеевич — к.б.н., н.с. той же лаборатории

Брыдун Анатолий Васильевич — к.м.н., ст.н.с. той же лаборатории

Артемьева Светлана Брониславовна — к.м.н., зав. психоневрологическим отделением №2 того же учреждения

Литвинова Елена Борисовна — к.м.н., врач того же отделения

Шулякова Ирина Валерьевна — к.м.н., врач того же отделения

Хавхун Любовь Андреевна — к.м.н., врач высшей категории, врач психоневрологического отделения №1 того же учреждения

Влодавец Дмитрий Владимирович — к.м.н., ст.н.с. отдела психоневрологии и эпидемиологии того же учреждения

Казаков Д.О. — сотрудник того же отдела

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

лопаток. Следует отметить, что при кальпаинопатии сердечная и лицевые мышцы не затрагиваются [5]. Однако появились данные о том, что LGMD2A может быть осложнена дисфункцией проводящей системы сердца [6]. Уровень креатинфосфокиназы сыворотки, как правило, значительно повышен.

В настоящей статье мы предлагаем два клинических наблюдения больных с кальпаинопатией, особенностью которых является наличие нарушений сердечно-сосудистой системы.

Наблюдение 1. Анастасия, 15 лет, наблюдается с 9 лет в отделении психоневрологии-2 с диагнозом: прогрессирующая мышечная дистрофия, конечностно-поясная форма — кальпаинопатия (код по МКБ G 71.0), парциальный ЭКГ-феномен Вольфа—Паркинсона—Уайта (без приступов пароксизмальной тахикардии).

Из анамнеза жизни известно, что девочка от третьей беременности, протекавшей без особенностей, родов в срок путем планового кесарева сечения. При рождении масса тела 3300 г, длина тела 51 см, оценка по шкале Апгар 76. Раннее развитие соответствовало возрасту. Самостоятельно начала ходить позднее 1 года 3 мес. Основное ухудшение состояния с 13 лет: прогрессировали изменения суставов и походки, появилась выраженная мышечная слабость; проведена биопсия мышечной ткани, показавшая выраженные признаки мышечной дистрофии. В возрасте 15 лет поступила в отделение повторно для проведения курса восстановительного лечения.

При неврологическом осмотре отмечалось ограничение пассивных и активных движений, контрактуры голеностопных суставов, ульнарная девиация локтевых суставов. Мышечная сила была снижена до 4 баллов дистально и до 3 баллов в проксимальных отделах. Самостоятельно из положения сидя встать не могла, только с помощью предмета опоры. Использовала миопатические приемы. Подъем по лестнице был возможен лишь с выраженным затруднением: только наступая на каждую ступеньку и подтягивая себя руками за перила. Тонус мышц был снижен. Сухожильные рефлексы с рук значительно снижены, коленные рефлексы не вызывались, ахилловы рефлексы живые, D=S. Кожные периостальные рефлексы физиологичные. Не могла ходить на носках и на пятках, прыгать на одной и на двух ногах. Трофические расстройства, нарушения координации и чувствительности не были выявлены. Психомоторное и речевое развитие соответствовало возрастной норме.

В клиническом анализе крови был повышен показатель эозинофилов (6%). В биохимическом анализе крови отмечен повышенный уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) — 73 МЕ/л при норме 0—40 МЕ/л; аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 69 МЕ/л при норме 0—45 МЕ/л; креатинфосфокиназы (КФК) — 3255 Е/л при норме 15—190 Е/л; лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — 649 Е/л при норме 0—450 Ед/л.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были обнаружены реактивные изменения печени, диффузные изменения поджелудочной железы, расширение чашечек левой почки, а также правосторонний нефроптоз.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) показала наибольшую заинтересованность следующих мышц бедра: *m. Biceps femoris*, *m. Semimembranosus*, *m. Semitendinosus*, *m. Adductores*. МРТ мышц голени — наибольшая заинтересованность *m. Soleus* и *m. Gastrocnemius caput mediale*.

При проведении мышечной биопсии обнаружены неспецифические морфологические изменения мышечной ткани, соответствующей мышечной дистрофии. При иммуногистохимическом анализе выявлено сниженное содержание дисферлина. Выявление кальпаина-3 не проводилось.

Консультация окулиста: сходящееся постоянное, монолатеральное косоглазие; ОД миопия слабой степени; ОС гиперметропия слабой степени, амблиопия слабой степени. Консультация кардиолога: парциальный ЭКГ-феномен Вольфа—Паркинсона—Уайта (без приступов пароксизмальной тахикардии).

На основании данных анамнеза, проведенных обследований, биопсии мышечной ткани, изменений на МРТ мышц и клинической картины заболевания ребенку поставлен диагноз: конечностно-поясная прогрессирующая мышечная дистрофия, тип 2А (кальпаинопатия). Диагноз подтвержден методом молекулярно-генетического анализа: обнаружены мутации с.550delA и с. 598_612del в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *CAPN3*.

Наблюдение 2. Дмитрий, 15 лет, наблюдавшийся в отделении психоневрологии-1 с диагнозом прогрессирующей мышечной дистрофии, конечностно-поясной формы — кальпаинопатия (код по МКБ G 71.0). Мальчик впервые поступил в НИКИ педиатрии с жалобами на прогрессирующее ухудшение походки, частые падения при ходьбе, мышечную слабость, быструю утомляемость от физической нагрузки, затруднения при подъеме/спуске по ступенькам.

Из анамнеза жизни: ребенок от третьей беременности, протекавшей благоприятно, от первых родов в срок. Масса тела при рождении 3200 г, длина 54 см. К груди приложен в 1-е сутки после родов. Грудное вскармливание до 1 года. Раннее двигательное развитие протекало по возрасту: голову держит с 3 мес жизни, сидит с 6 мес жизни, ходит с 10 мес жизни, фразовая речь с 2 лет, зубы появились в возрасте 6 мес.

Болен с 12 лет, когда появилась слабость, стал быстро уставать, с трудом подниматься по ступенькам, появились замедленные движения, нарушение походки, контрактуры в голеностопных суставах. Обследован по месту жительства: КФК — 7000 Е/л, поставлен диагноз прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. При повторном обследовании в 14 лет: КФК — 37069 Е/л. С 14 лет заболевание не прогрессировало.

При МРТ головного мозга патологии не выявлено. В возрасте 12 лет проведена ДНК-диагностика, проанализированы 19 экзонов гена дистрофина. Делеция не обнаружена, что не исключало поставленный клинический диагноз. При проведении игольчатой миографии (в возрасте 12 и 13 лет) выявлено первично-мышечное поражение с отрицательной динамикой.

При поступлении состояние ребенка по основному заболеванию средней степени тяжести — тяжелое. При неврологическом осмотре отмечалась походка по типу «утиной», при ходьбе опирался на пальцы, гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника, «крыловидные» лопатки, «полая» стопа с обеих сторон. При вставании с пола, подъеме по лестнице применял миопатические приемы. Отмечались псевдогипертрофии икроножных мышц. Пассивные и активные движения в голеностопных суставах были ограничены за счет контрактур. Мышечная сила снижена: в руках до 3 баллов, в ногах до 2 баллов. Тонус мышц снижен диффузно. Сухожильные рефлексы не вызывались. Нарушения чувствительности не выявлены. Психоречевое развитие соответствовало возрасту. Наблюдалось косоглазие — альтернирующее приведение OS.

В биохимическом анализе повышены показатели АСТ (81 МЕ/л), АЛТ (67 МЕ/л), КФК (14 082 Е/л) и ЛДГ (605 Е/л).

На ЭКГ обнаружена синусовая тахикардия 103–97 в минуту. Вертикальное положение электрической оси сердца. Консультация кардиолога: синусовая тахикардия.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были обнаружены гепатомегалия; увеличение и диффузные изменения поджелудочной железы; недостаточно четкая дифференцировка паренхимы почек. Проведенная R-денситометрия не выявила диффузного остеопороза, а R-денситометрия позвоночника исключила остеопороз поясничного отдела позвоночника.

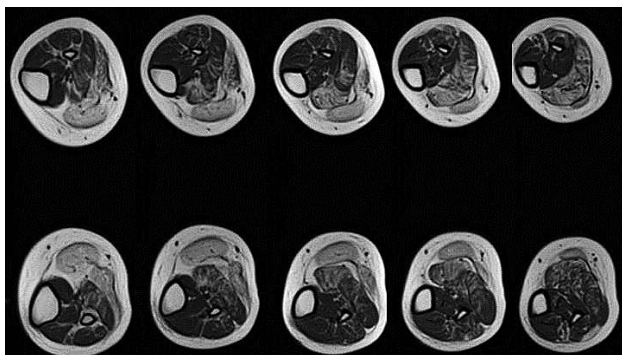


Рис. 1. МРТ-изображение (Т1ВИ) бедра больного Д. с конечностно-поясной мышечной дистрофией типа 2А. Отмечается тотальное поражение задней группы мышц бедра (*m. Adductores*, *m. Semimembranosus*, *m. Semitendinosus*, *m. Biceps femoris*) при относительной сохранности передней группы мышц, которая поражена диффузно.

При МРТ мышц в Т1 взвешенном изображении (Т1ВИ) отмечено тотальное поражение задней группы мышц бедра: *m. Adductores*, *m. Semimembranosus*, *m. Semitendinosus*, *m. Biceps femoris*, при относительной сохранности передней группы мышц, которая поражена диффузно (рис. 1). МРТ мышц голени выявила выраженное поражение *m. Soleus* и *m. Gastrocnemius caput mediale* (рис. 2). Обозначенный паттерн поражения мышц на голени в сочетании с вовлечением задней группы мышц бедра является патогномоничным для кальпаинопатии [7].

Морфологический анализ биоптата скелетной мышечной ткани выявил слабовыраженную картину мышечной дистрофии, о которой свидетельствовали патологические изменения со стороны соединительнотканых оболочек, форма и размеры мионов, размеры и распределение мышечных ядер, а также характер исчерченности. Были отмечены отдельные мышечные волокна с локальными воспалительными инфильтратами, в клеточном составе которых преобладали лимфоциты и эозинофилы (рис. 3). Иммуногистохимический анализ определил значительное снижение концентрации кальпаина-3 (рис. 4).

На основании данных анамнеза, проведенных обследований, биопсии мышечной ткани, изменений на МРТ и клинической картины заболевания ребенку поставлен диагноз: конечностно-поясная прогрессирующая мышечная дистрофия, тип 2А (кальпаинопатия).

Обсуждение

Вышеописанные клинические картины LGMD2A обусловлены потерей функционально активного кальпаина-3 — специфической для скелетной мышечной ткани изоформы одного из белков семейства кальпаинов. Кальпаины представляют собой Ca^{2+} -активируемые цистеиновые протеолитические ферменты, вовлеченные в регуляцию различных тканевых процессов, таких как клеточная пролиферация

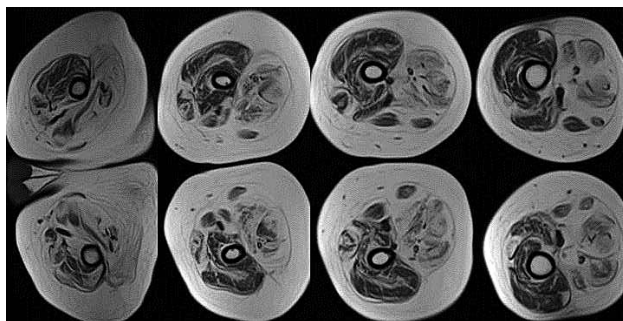


Рис. 2. МРТ-изображение (Т1ВИ) голени у больного Д. с конечностно-поясной мышечной дистрофией типа 2А. Отмечается выраженное поражение *m. Soleus* и *m. Gastrocnemius caput mediale* (медиальной головки икроножной мышцы).

и дифференциация, клеточный цикл, апоптоз, процесс слияния клеточных мембран, активация тромбоцитов и сигнальная трансдукция [8]. На сегодняшний день обнаружено около 460 патогенных мутаций, охватывающих практически весь ген кальпаина-3 (*CAPN3*) [9].

Функция кальпаина-3 и патофизиологический механизм развития LGMD2A до конца не понятны, несмотря на многочисленные доказательства роли кальпаина-3 в ремоделировании поврежденного цитоскелета [10, 11]. Несколько исследований показали, что дефицит кальпаина-3 приводит к образованию дефектных саркомеров, нарушению сократительной способности мышц и потери мышечных волокон [10, 12].

Интересна роль кальпаинов в процессе опухолеобразования. W. Schmidt и соавт. [13] продемонстрировали возможность развития у мышиных моделей LGMD2A опухолей, ассоциированных со скелетной мышечной тканью и представляющих собой саркомы, которые характеризуются глубокой геномной нестабильностью (повреждение ДНК, рекуррентные мутации в онкогенах и aberrантное число копий хромосом). Также было доказано наличие данных aberrаций, ассоциированных с опухолевым ростом, в дистрофических мышцах мышей, нокаутированных по гену кальпаина-3, до образования видимых сарком. Кроме того, соответствующие геномные повреждения были обнаружены в скелетных мышцах у пациентов с мышечными дистрофиями. Вероятно, возникновение описанных в клиническом наблюдении двух отдельных мышечных волокон с локальными воспалительными инфильтратами может объясняться этим же механизмом.

Биопсия скелетных мышц при кальпаинопатии обычно демонстрирует дистрофические изменения разной степени выраженности [2]. A. Nadaj-Pakleza и соавт. [1] провели гистопатологическое исследование мышечных биоптатов больных с различными

мутациями в гене *CAPN3*. Во всех биоптатах были отмечены характерные особенности мышечной дистрофии, такие как некроз волокон, регенерация, изменения размера волокон и фиброз. При гистоферментохимическом выявлении активности митохондриальных ферментов часто наблюдались лобулярные волокна, представляющие собой группу мелких беспорядочно разбросанных мышечных волокон с саркоплазматическими сетчатыми скоплениями, однако наиболее часто они определялись в биоптатах пациентов с мутацией c550delA в гене *CAPN3*.

Еще совсем недавно одним из специфических патофизиологических компонентов кальпаинопатии считался эозинофильный миозит, характеризующийся инфильтрацией скелетной мышечной ткани эозинофилами в сочетании с эозинофилией периферической крови и/или костного мозга. Отметим, что в приведен-

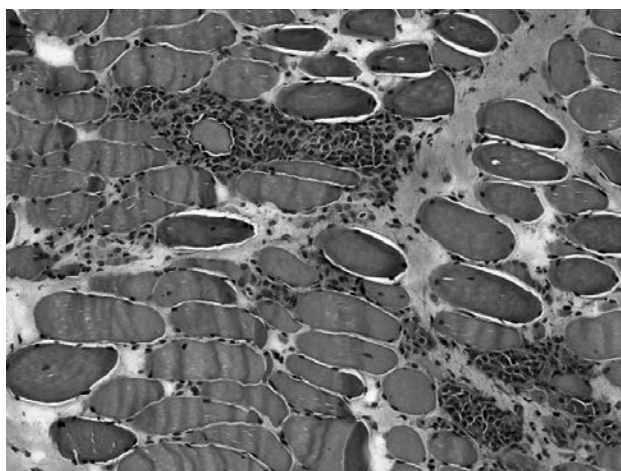


Рис. 3. Морфологическая картина биоптата скелетной мышечной ткани больного Д.

Слабо выраженная дистрофия мышечной ткани. Локусы воспалительной инфильтрации, в клеточном составе которых преобладают лимфоциты и эозинофилы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.



Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование биоптата скелетной мышечной ткани больного Д. $\times 400$.

а — нарушение распределения кальпаина-3 в скелетной мышце больного Д.;

б — нормальное распределение кальпаина-3 в скелетной мышце пациента с центрально-ядерной миопатией.

ном наблюдении 1 показатель эозинофилов в клиническом анализе крови был повышен до 6%; а при анализе мышечного биоптата (клиническое наблюдение 2) также обратили на себя внимание локальные воспалительные инфильтраты, в клеточном составе которых преобладали лимфоциты и эозинофилы. Однако после того как эозинофильный миозит был описан при LGMD2C, мышечной дистрофии Беккера и воспалительных миопатиях [14–16], возникло предположение, что эозинофилопосредованное повреждение мышечных волокон может наблюдаться при большем спектре миопатий, чем считалось ранее. Исследование Т. Schröder показало, что число эозинофилов/мм² в скелетной мышечной ткани, значительно повышенное при LGMD2A, полимиозите, дерматомиозите и спорадическом миозите с тельцами включения по сравнению со здоровыми скелетными мышцами, тем не менее существенно не превышает данный показатель при других исследуемых миопатиях (LGMD2B, LGMD2L, лицелопаточно-плечевая мышечная дистрофия и дистрофинопатия). Корреляции между количеством эозинофилов/мм² и возрастом пациента, а также продолжительностью заболевания выявлено не было. Примечательно, что степень выраженности деструктивных, фиброзных и воспалительных изменений не различалась в мышечных биоптатах с высоким и низким содержанием эозинофилов [17]. Очевидно, с полной уверенностью можно утверждать лишь то, что эозинофильная инфильтрация не является признаком здоровой скелетной мышцы.

Для компенсации продолжающейся мышечной дегенерации мышечные волокна должны регенерировать. Предполагается, что кальпаину-3 принадлежит ведущая роль в регенерации сократительных элементов мышцы. Также отмечено, что полное отсутствие функциональной активности кальпаина-3 приводит к наиболее тяжелому истощению мышц вследствие регенераторной несостоятельности [9]. S. Hauerslev и соавт. обследовали 22 пациентов с LGMD2A с дефицитом кальпаина-3, 5 пациентов с LGMD2I вторичным снижением уровня кальпаина-3 и 5 пациентов с мышечной дистрофией Беккера (BMD) и нормальными показателями кальпаина-3. Установлено, что мышечная регенерация значительно снижена у пациентов с LGMD2A при тяжелом течении заболевания по сравнению с пациентами с LGMD2I и BMD, имеющими аналогичную тяжесть заболеваний. Число так называемых «мутовчатых» («whorled fibers») волокон, являющихся признаком аномальной регенерации, было значительно выше у больных с полным отсутствием кальпаина-3, чем у больных с остаточным его количеством [9]. Эти данные согласуются с результатами экспериментального исследования мышей, нокаутированных по гену кальпаина-3 и демонстрирующих снижение уровня тяжелых цепей эмбрионального миозина и аномальную организацию саркомера [10]. Кроме того, показано, что конкретное расположение мутантного ло-

куса в гене *CAPN3* не влияет на процесс регенерации. Таким образом, только наличие полноценного функционально активного кальпаина-3 является необходимым условием для адекватного восстановления мышц. Из этого следует, что патогенез LGMD2A может быть связан с дефицитом регенерации поврежденных мышечных волокон, что объясняет вышеописанные клинические проявления данного заболевания.

С другой стороны, в скелетных мышцах, дефицитных по кальпаину-3, обнаружены нарушения ультраструктуры, распределения и функции митохондрий, ведущие к оксидативному стрессу и энергетическому дефициту, который в свою очередь обуславливает вторичную митохондриальную пролиферацию. Возможным объяснением митохондриальных нарушений при LGMD2A является накопление субстратов кальпаина-3 в мышцах и образование нерастворимых белковых агрегатов, что приводит к увеличению цитотоксичности и может повлиять на митохондриальный гомеостаз [18]. Эти данные согласуются с концепцией того, что идентификация RRF («рваные» красные волокна — мозаично разбросанные скелетно-мышечные волокна с аномальными скоплениями митохондрий под сарколеммой и между фибриллами) в мышечных биоптатах не является патогномоничным признаком первичной митохондриальной патологии, и даже СОХ-отрицательные мышечные волокна (индикатор дефицита цитохром С-оксидазы — необходимого компонента дыхательной цепи митохондрий) могут встречаться как вторичные изменения при ряде нервно-мышечных заболеваний, в том числе при кальпаинопатии [2].

В ходе разработки *CAPN3* трансгенов с целью применения в терапии кальпаинопатии установлено, что у мышей внутривенное введение кальпаин-3-экспрессирующего вектора, ведущее к резкому повышению концентрации кальпаина-3 в мышечной ткани, приводит к летальному исходу. Последующее патологоанатомическое исследование выявило большие зоны фиброза в сердце, что, по-видимому, связано с неконтролируемой протеолитической активностью кальпаина-3. Для нейтрализации этой токсичности были разработаны новые аденоассоциированные вирусные векторы, экспрессия которых ограничивалась скелетными мышцами, что позволило нивелировать симптомы дефицита кальпаина-3 при отсутствии кардиотоксичности [5].

Интересно, что ни в одном из проведенных экспериментов в скелетных мышцах не было отмечено признаков токсичности, связанной с трансгенной экспрессией кальпаина-3. Помимо этого, трансгенные мышечные модели с избыточной экспрессией кальпаина-3 не демонстрировали повреждения скелетных мышц, несмотря на увеличение экспрессии в 25–60 раз [19]. Эти наблюдения свидетельствуют о высокой буферной емкости скелетной мышечной ткани по отношению к протеолитической активности кальпаина-3, что может быть обусловлено ингиби-

рующим действием титина, гигантского саркомерно-го белка, имеющего несколько участков связывания кальпаина-3 [20–22]. Эти результаты представляют собой шаг вперед в направлении использования *CAPN3* трансгенов в качестве терапевтического средства у больных с LGMD2A.

Точная дифференциальная диагностика конечностно-поясной мышечной дистрофии имеет значе-

ние для генетического консультирования, прогноза, и, что особенно важно, для правильного решения вопроса о необходимости сердечной и респираторной поддержки пациента. Возможно, в будущем, с развитием стратегий и технологии замещения дефектных генов появится возможность предоставить специфическую генетическую терапию для каждой из форм конечностно-поясной мышечной дистрофии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Nadaj-Pakleza A.A., Dorobek M., Nestorowicz K. et al.* Muscle pathology in 31 patients with calpain 3 gene mutations. *Neurol Neurochir Pol* 2013; 47: 3: 214–222.
2. *Cotta A., Carvalho E., da-Cunha-Júnior A.L. et al.* Common recessive limb girdle muscular dystrophies differential diagnosis: why and how? *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72: 9: 721–734.
3. *Angelini C., Nardetto L., Borsato C. et al.* The clinical course of calpainopathy (LGMD2A) and dysferlinopathy (LGMD2B). *Neurol Res* 2010; 32: 41–46.
4. *Fanin M., Nascimbeni A.C., Fulizio L. et al.* Loss of calpain-3 autocatalytic activity in LGMD2A patients with normal protein expression. *Am J Pathol* 2003; 163: 1929–1936.
5. *Roudaut C., Le Roy F., Suel L. et al.* Restriction of calpain3 expression to the skeletal muscle prevents cardiac toxicity and corrects pathology in a murine model of limb-girdle muscular dystrophy. *Circulation* 2013; 128: 10: 1094–1104.
6. *Hashiguchi S., Adachi K., Inui T. et al.* A clinicopathological investigation of two autopsy cases of calpainopathy (LGMD2A). *Brain Nerve* 2014; 66: 9: 1097–1102.
7. *Влодавец Д.В., Казаков Д.О.* Диагностические возможности МРТ мышц при нервно-мышечных заболеваниях. *Неврол журн* 2014; 19: 3: 4–12. (Vlodavets D.V., Kazakov D.O. The diagnostic potential of muscle MRI in neuromuscular diseases. *Nevrol zhurn* 2014; 19: 3: 4–12).
8. *Suzuki K., Hata S., Kawabata Y., Sorimachi H.* Structure, activation, and biology of calpain. *Diabetes* 2004; 53: Suppl 1: 12–18.
9. *Hauerslev S., Sveen M.L., 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.
10. *Kramerova I., Kudryashova E., Tidball J.G., Spencer M.J.* Null mutation of calpain 3 (p94) in mice causes abnormal sarcomere formation in vivo and in vitro. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1373–1388.
11. *Ojima K., Kawabata Y., Nakao H. et al.* Dynamic distribution of muscle-specific calpain in mice has a key role in physical-stress adaptation and is impaired in muscular dystrophy. *J Clin Invest* 2010; 120: 2672–2683.
12. *Baghdiguian S., Martin M., Richard I. et al.* Calpain 3 deficiency is associated with myonuclear apoptosis and profound perturbation of the IkappaB alpha/NF-kappaB pathway in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Nat Med* 1999; 5: 503–511.
13. *Schmidt W.M., Uddin M.H., Dysek S. et al.* DNA Damage, Somatic Aneuploidy, and Malignant Sarcoma Susceptibility in Muscular Dystrophies. *PLoS Genet* 2011; 7: 4: e1002042.
14. *Baumeister S.K., Todorovic S., Mili-Rasi V. et al.* Eosinophilic myositis as presenting symptom in gamma-sarcoglycanopathy. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 167–171.
15. *Weinstock A., Green C., Cohen B.H. et al.* Becker muscular dystrophy presenting as eosinophilic inflammatory myopathy in an infant. *J Child Neurol* 1997; 12: 146–147.
16. *Cantarini L., Volpi N., Carbotti P. et al.* Eosinophilia-associated muscle disorders: an immunohistological study with tissue localization of major basic protein in distinct clinicopathological forms. *J Clin Pathol* 2009; 62: 442–447.
17. *Schröder T., Fuchss J., Schneider I. et al.* Eosinophils in hereditary and inflammatory myopathies. *Acta Myol* 2013; 32: 3: 148–153.
18. *Kramerova I., Kudryashova E., Wu B. et al.* Mitochondrial abnormalities, energy deficit and oxidative stress are features of calpain 3 deficiency in skeletal muscle. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 17: 3194–3205.
19. *Spencer M.J., Guyon J.R., Sorimachi H. et al.* Stable expression of calpain 3 from a muscle transgene in vivo: immature muscle in transgenic mice suggests a role for calpain 3 in muscle maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8874–8879.
20. *Hayashi C., Ono Y., Doi N. et al.* Multiple molecular interactions implicate the connectin/titin N2A region as a modulating scaffold for p94/calpain 3 activity in skeletal muscle. *J Biol Chem* 2008; 283: 14801–14814.
21. *Duguez S., Bartoli M., Richard I.* Calpain 3: a key regulator of the sarcomere? *FEBS J* 2006; 273: 3427–3436.
22. *Beckmann J.S., Spencer M.* Calpain 3, the “gatekeeper” of proper sarcomere assembly, turnover and maintenance. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 913–921.

Поступила 26.05.15