

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Монахова А.В.^{1,2}, Влодавец Д.В.^{1,2}, Заваденко Н.Н.¹, Белоусова Е.Д.^{1,2}, Казаков Д.О.², Баранич Т.И.^{1,3}, Сухоруков В.С.^{1,3}, Куприянова А.Г.²

Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия: патогенез, клинические проявления и стратегии терапии

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия;

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, 125367, Москва, Россия

Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия — наиболее распространенная форма врожденных мышечных дистрофий (ВМД), характеризующаяся генетической гетерогенностью и в большинстве случаев — тяжелым течением. Ее патогенез связан с частичным или полным отсутствием $\alpha 2$ -цепи ламинина в базальной мембране мышечного волокна, вызванным мутациями в гене *LAMA2*. Клинические проявления *LAMA2*-связанной мышечной дистрофии варьируют от тяжелой ВМД (ВМД 1А типа) с ранним началом до относительно легкого течения ВМД с поздним дебютом, имеющей фенотип конечностно-поясных мышечных дистрофий (МД). ВМД 1А типа характеризуется задержкой моторного развития с первых месяцев жизни (при этом подавляющее большинство детей не осваивают способность к самостоятельной ходьбе), слабостью лицевой мускулатуры, птозом, офтальмоплегией, ригидностью позвоночника, ранним возникновением контрактур в плечевых, локтевых, тазобедренных и коленных суставах, выраженными респираторными нарушениями по рестриктивному типу, нутритивными проблемами, такими как нарушения глотания, жевания, гастроэзофагеальный рефлюкс, низкая масса тела; у части детей отмечаются умственная отсталость и эпилепсия.

Конечностно-поясные ВМД сопровождаются поздним дебютом и менее выраженными двигательными расстройствами. Поражение опорно-двигательного аппарата, как и при врожденной форме, проявляется ригидностью позвоночника и контрактурами в суставах, особенно в локтевых и голеностопных; характерны псевдогипертрофии четырехглавых и икроножных мышц; нередко наблюдается кардиомиопатия; дыхательная недостаточность отсутствует.

Учитывая мультисистемность поражения, все пациенты требуют длительного междисциплинарного наблюдения и ведения. Приводятся рекомендации Международного консенсуса по стандартам лечения пациентов с ВМД, в котором описывается объем и порядок оказания необходимой им помощи. Знание особенностей клинического течения и патогенеза *LAMA2*-связанных МД особенно актуально в условиях активно разрабатываемых специфических методов их терапии. Сегодня исследуются несколько терапевтических стратегий восстановления и/или поддержания структуры базальной мембраны при мерозин-дефицитной мышечной дистрофии: использование линкерных белков, инициация полимеризации ламинина- $\alpha 2$, технологии редактирования генома CRISPR/Cas9, ингибция апоптоза.

Ключевые слова: врожденные мышечные дистрофии; мерозин-дефицитная мышечная дистрофия; ген *LAMA2*; конечностно-поясные мышечные дистрофии; классификация; диагностика; патогенетическая терапия.

Для цитирования: Монахова А.В., Влодавец Д.В., Заваденко Н.Н., Белоусова Е.Д., Казаков Д.О., Баранич Т.И., Сухоруков В.С., Куприянова А.Г. Мерозин-дефицитная мышечная дистрофия: патогенез, клинические проявления и стратегии терапии. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(3): 159-168. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-159-168>

Для корреспонденции: Монахова Анастасия Вячеславовна — младший научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 125412, Москва. E-mail: stasya1803@mail.ru

Участие авторов:

| | |
|-----------------|--|
| Монахова А.В. | концепция, написание текста, редактирование. |
| Влодавец Д.В. | концепция, написание текста, редактирование. |
| Заваденко Н.Н. | написание текста, редактирование. |
| Белоусова Е.Д. | написание текста, редактирование. |
| Казаков Д.О. | написание текста, проведение магнитно-резонансной томографии. |
| Баранич Т.И. | написание текста, морфологическое исследование мышц. |
| Сухоруков В.С. | написание текста, морфологическое исследование мышц. |
| Куприянова А.Г. | написание текста, морфологическое исследование мышц. |
| Все соавторы | утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи. |

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 08.04.2020

Принята к печати: 28.04.2020

Опубликована: 23.09.2020

Anastasiya V. Monakhova^{1,2}, Dmitry V. Vlodayets^{1,2}, Nikolay N. Zavadenko¹, Elena D. Belousova^{1,2},
Dmitry O. Kazakov², Tatiana I. Baranich^{1,3}, Vladimir S. Sukhorukov^{1,3}, Anna G. Kupriyanova²

Merosin-deficient muscular dystrophy: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic strategies

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation;

²Academician Yu.E. Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation;

³Research Center of Neurology, Moscow, 125367, Russian Federation

Merosin-deficient muscular dystrophy is the most common form of congenital muscular dystrophies (CMD), characterized by genetic heterogeneity and a severe course in most cases. CMD pathogenesis is associated with a partial or complete absence of laminin $\alpha 2$ chains in the basal membrane of muscle fiber caused by a mutation in the *LAMA2* gene. The clinical manifestations of *LAMA2*-associated muscular dystrophy vary from severe CMD (CMD 1A) with an early onset to a relatively mild course with a late onset and phenotype of limb-girdle muscular dystrophy. CMD type 1A is characterized by a delay in motor development from the first months of the life (while the vast majority of children do not master the ability to walk independently), facial muscles weakness, ptosis, ophthalmoplegia, spine rigidity, early occurrence of contractures in the shoulder, elbow, hip and knee joints, restrictive respiratory disorders, nutritional problems, such as disorders of swallowing and chewing, gastroesophageal reflux, low body weight; some children suffer from mental retardation and epilepsy.

The limb-girdle forms are accompanied by a late onset and less pronounced motor disorders; the involvement of the musculoskeletal system, as in the congenital form, is manifested by the rigidity of the spine and contractures in the joints, especially ulnar and ankle; pseudo-hypertrophies of the quadriceps and calf muscles; cardiomyopathy is often observed; respiratory failure is absent.

Based on the multisystemic nature of the disease, all patients require long-term interdisciplinary monitoring and management. There are given recommendations of the International Consensus on standards of treatment for patients with CMD, describing in detail the scope and procedure for providing them with the necessary care. Knowledge of the characteristic clinical course and pathogenesis of *LAMA2*-associated muscle dystrophies becomes especially relevant in the context of actively developing specific methods of their therapy. Currently, there are being investigated several therapeutic strategies for restoring and / or maintaining the structure of the basement membrane in merosin-deficient muscular dystrophy: the use of linker proteins, the initiation of polymerization of laminin $\alpha 2$, the genome removal technology CRISPR/Cas9, the inhibition of apoptosis.

Keywords: congenital muscular dystrophies; merosin-deficient congenital muscular dystrophy; *LAMA2* gene; limb-girdle muscular dystrophies; classification; diagnosis; pathogenetic therapy.

For citation: Monakhova A.V., Vlodayets D.V., Zavadenko N.N., Belousova E.D., Kazakov D.O., Baranich T.I., Sukhorukov V.S., Kupriyanova A.G. Merosin-deficient muscular dystrophy: pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic strategies. *Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2020; 1 (3): 159-168.
https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-3-159-168

For correspondence: Anastasiya V. Monakhova — junior research fellow, Psychoneurology and Epileptology Department, Academician Yu.E. Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 125412, Russian Federation, E-mail: stasya1803@mail.ru

Information about the authors:

Monakhova A.V., <https://orcid.org/0000-0001-9828-9348>
Vlodayets D.V., <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>
Zavadenko N.N., <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>
Belousova E.D., <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>
Kazakov D.O., <https://orcid.org/0000-0003-3071-578X>
Baranich T.I., <https://orcid.org/0000-0002-8999-9986>
Sukhorukov V.S., <https://orcid.org/0000-0002-0552-6939>
Kupriyanova A.G., <https://orcid.org/0000-0002-1096-5717>

Contribution:

Monakhova A.V., concept, writing the text, editing.
Vlodayets D.V., concept, writing the text, editing.
Zavadenko N.N., writing the text, editing.
Belousova E.D., writing the text, editing.
Kazakov D.O., writing the text, MRI assessments.
Baranich T.I., writing the text, muscle morphology assessments.
Sukhorukov V.S., writing the text, muscle morphology assessments.
Kupriyanova A.G., writing the text, muscle morphology assessments.
All co-authors integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: April 08, 2020

Accepted: April 28, 2020

Published: September 23, 2020

Введение

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) — клинически и генетически гетерогенная группа нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся дебютом с рождения или первых месяцев жизни, диффузной мышечной гипотонией, задержкой моторного развития, прогрессирующей мышечной слабостью и признаками дистрофического процесса в мышцах. ВМД имеют частоту встречаемости 1–9 на 100 тыс. человек и составляют 14% случаев врожденной мышечной гипотонии. Наиболее распространенной формой ВМД является мерозин-негативная ВМД — одна из наиболее тяжелых и гетерогенных форм врожденных миопатий. Она характеризуется отсутствием $\alpha 2$ -цепи ламинина в базальной мембране мышечного волокна и вызвана мутациями в гене *LAMA2*. Для мерозин-негативной ВМД типичны значительное повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови, характерные изменения белого вещества на МРТ головного мозга, быстрое формирование контрактур крупных суставов, респираторной недостаточности, а также, в большинстве случаев, отсутствие самостоятельной ходьбы. В последнее время все больше сообщается о формах мерозин-дефицитной МД, вызванных частичной недостаточностью $\alpha 2$ -цепи ламинина, с поздним дебютом и более мягкими клиническими проявлениями.

Молекулярно-генетические особенности

Ген *LAMA2* имеет размер 633.42 kb и локализуется на хромосоме 6q22.33 [1]. Патогенные мутации в гене *LAMA2*, который кодирует $\alpha 2$ -цепь ламинина (OMIM 156225), вызывают группу заболеваний, обозначаемых как *LAMA2*-связанные мышечные дистрофии.

Большая часть пациентов с мутациями в гене *LAMA2* имеют фенотип ВМД тип 1А (мерозин-негативная ВМД, MDC1A, OMIM 607855). Мерозин-негативная ВМД типа 1А занимает 1-е место среди ВМД в западных странах, составляя от 10% [2] до 37,4% [3] случаев ВМД. Это первая ВМД, для которой было дано клиническое и генетическое описание.

Патогенез

Мерозин (другие названия — ламинин- $\alpha 2$, ламинин-211) является белком экстрацеллюлярного матрикса скелетных мышц. Он относится к ламининам — крупным гликопротеинам, играющим важнейшую роль в формировании базальной мембраны и поддержании ее структуры. Ламинины состоят из трех субъединиц: тяжелой (α) и двух легких — β и γ . У млекопитающих насчитывается 5 различных α -цепей ($\alpha 1$ – $\alpha 5$, кодируемых генами *LAMA1*–*LAMA5*), 4 β -цепи ($\beta 1$ – $\beta 4$, кодируемых генами *LAMB1*–*LAMB4*) и 3 γ -цепи ($\gamma 1$ – $\gamma 3$, кодируемых генами *LAMC1*–*LAMC3*). В настоящий момент описано 15 ламининов, отличающихся набором субъединиц и функций.

Фундаментальная роль ламининов — создание первичного каркаса, за счет которого происходит при-

крепление внеклеточного матрикса к поверхности клетки и который служит субстратом для прикрепления других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в особенности коллагенов и нидогенов. Поскольку очень важна функция этих гликопротеинов для поддержания взаимодействия клеток и внеклеточного вещества, дефицит любого из ламининов приводит к тяжелым последствиям для организма. Например, эмбрионы, имеющие дефект $\gamma 1$ -субъединицы (кодируется геном *LAMC1*, входит в состав 10 различных ламининов), являются нежизнеспособными и погибают на преемплантационной стадии [4].

Мерозин экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах, но также содержится в шванновских клетках, коже, синаптической базальной мембране периферических нервов, сердце, трофобласте [5]. Он состоит из трех цепей: $\alpha 2$, $\beta 1$ и $\gamma 1$ (рис. 1), отсюда другие его названия: ламинин-211, ламинин-2, ламинин- $\alpha 2$,

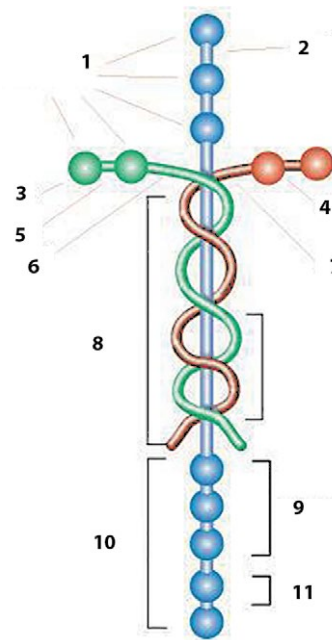


Рис. 1. Схематичное изображение структуры мерозина (ламнина- $\alpha 2$).

1 — глобулярные домены; 2 — α -цепь; 3 — β -цепь; 4 — γ -цепь; 5 — коллаген-связывающий участок; 6 — участок связывания с клеткой; 7 — энтактин-связывающий участок; 8 — α -спиральный участок; 9 — интегрин-связывающий участок; 10 — глобулярные участки; 11 — дистрогликан-связывающий участок.

Источник: <http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/life-science/metabolomics/enzyme-> в модификации <http://www.neurosar.ru/врождённые-мышечные-дистрофии>.

Fig. 1. Schematic representation of the structure of merosin (laminin $\alpha 2$).

1 — globular domains; 2 — α -chain; 3 — β -chain; 4 — γ -chain; 5 — collagen-binding site; 6 — site of binding to the cell; 7 — entactin-binding site; 8 — α -helical section; 9 — integrin-binding site; 10 — globular sites; 11 — distroglycan-binding site.

Source: <http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/life-science/metabolomics/enzyme->, as modified by <http://www.neurosar.ru/врождённые-мышечные-дистрофии>.

Lm-211. Именно дефекты $\alpha 2$ -цепи, кодируемой геном *LAMA2*, приводят к заболеванию. Учитывая этот факт, предложено говорить не о дефиците мерозина, а о дефиците ламинина- $\alpha 2$, поскольку данная формулировка более специфична и исключает случаи вторичного дефицита мерозина (например, при дистрогликанопатиях) [6].

Ламинин-211 отвечает за инициацию сборки базальной мембраны. Это, в первую очередь, достигается за счет прикрепления мерозина к рецепторам α -дистрогликана и интегрина $\alpha 7 \beta 1$, полимеризации и связывания с нидогенами и другими структурными компонентами экстрацеллюлярного матрикса. При *LAMA2*-дефицитной ВМД ламинин-211 заменяется на ламинин-411, который экспрессируется в эмбриональном периоде. Однако ламинин-411 не обладает способностью полимеризоваться и связываться с рецепторами, что приводит к ослаблению структуры базальной мембраны и объясняет тяжелый фенотип заболевания [4].

Наследование

Мерозин-дефицитная МД имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, т.е. для развития заболевания необходимо наличие гомозиготной или 2 компаунд-гетерозиготных мутаций. В гене *LAMA2* присутствуют все возможные варианты мутаций. Согласно Лейденской открытой генетической базе данных, мутации в гене *LAMA2* распределяются так:

- однонуклеотидные замены — 59,6%;
- малые делеции — 24,9%;
- малые инсерции — 8,7%;
- большие делеции и дупликации — 6,2%;
- делеции/инсерции — 0,6% [1].

Клинические проявления

Клинические проявления *LAMA2*-связанной МД варьируют от тяжелой ВМД (ВМД 1А типа) с ранним началом до относительно легкого течения МД с поздним дебютом, имеющей фенотип конечностно-поясных (КП) МД.

ВМД 1А типа (OMIM 607855)

Дебют заболевания происходит либо внутриутробно и проявляется слабым шевелением плода, либо — с рождения или в первые месяцы жизни. Дети с тяжелым фенотипом имеют симптомокомплекс «вялый ребенок»: выраженную мышечную гипотонию, бедные спонтанные движения, отсутствие рефлексов новорожденного, тихий плач, трудности сосания и глотания, синдром дыхательных расстройств [2, 7]. Мышечная слабость преобладает в лицевой, аксиальной и проксимальной мускулатуре. Задержка моторного развития становится заметна с первых месяцев жизни. Подавляющее большинство детей не осваивают самостоятельную ходьбу. Все пациенты в повседневной активности применяют миопатические приемы в той

или иной степени: при ходьбе, вставании с пола, присаживании, поворотах в кровати и т.д. [7]. У ряда пациентов встречается птоз и офтальмоплегия, которые обычно становятся заметны к 2 годам [1, 8]. Слабость лицевой мускулатуры и макроглоссия приводят к формированию характерного вида с ребенка с открытым ртом и высунутым языком (миопатическое лицо) [9].

Интеллект у большинства больных не страдает, тем не менее небольшая доля пациентов (8–20% случаев) имеют умственную отсталость и эпилепсию [10]. Нарушение когнитивных функций, наблюдаемое менее чем у 7% пациентов, варьирует от легкой умственной отсталости до коммуникативных трудностей [6]. Эти нарушения часто связаны со структурными дефектами в головном мозге [10]. Обычно основными видами эпилептических приступов при МД-ВМД являются абсансы, атипичные абсансы, фокальные приступы с или без вторичной генерализации [10, 11]. У пациентов с кортикальными дисплазиями могут развиваться рефрактерные судороги [12].

Дыхательная недостаточность и нарушения вскармливания усугубляют тяжесть течения заболевания. Респираторные нарушения, часто требующие вентиляционной поддержки, наиболее выражены при рождении или в первые годы жизни [6]. Они вызваны слабостью дыхательной мускулатуры, диффузной мышечной гипотонией и быстрой утомляемостью. Формирующаяся деформация позвоночника усугубляет альвеолярную гиповентиляцию, а рецидивирующие инфекции дыхательных путей приводят к обструкции бронхов, развитию ателектазов и увеличивают риск острой респираторной недостаточности. Эти изменения, как правило, стабилизируются в первые годы жизни, вероятно, в результате улучшения мышечного тонуса [6].

Часто встречаются нарушения питания, включающие нарушения глотания, трудности с жеванием, увеличенное время кормления, гастроэзофагеальный рефлюкс. Все это приводит к плохой прибавке веса и зачастую к необходимости энтерального питания на 1-м году жизни [12]. Большая часть пациентов имеют сниженные показатели массы тела, у половины пациентов эта цифра опускается ниже 3-го центиля при нормальном показателе роста [7]. Гастроэзофагеальный рефлюкс повышает риск аспираций и рецидивирующих дыхательных инфекций.

Деформации позвоночника проявляются в нарастающей ригидности шейного отдела, формировании грудного и поясничного лордоза с сопутствующим сколиозом или без него. Нередко отмечаются врожденные деформации грудной клетки и стоп. Для пациентов с ВМД 1А типа характерно раннее возникновение контрактур и быстрое их прогрессирование. Первоначально ограничения движений формируются в голеностопных, локтевых, тазобедренных и коленных суставах, позже вовлекаются височно-нижнечелюстные, плечевые суставы и шейный отдел позвоночника.

У части пациентов отмечается гиперэкстензия в фаланговых суставах [6].

LAMA2-связанная МД с поздним дебютом (ОМIM 618138)

В последнее время, благодаря широко используемой гистологической и генетической диагностике, все чаще выявляются случаи МД-МД с поздним началом заболевания и фенотипом КП-МД. Недавно опубликована уточненная классификация КП-МД, в которой данная форма обозначена как LGMD R23 (limb-girdle muscular dystrophy, autosomal recessive, type 23) [13]. N. Lokken и соавт. [9] провели биопсию мышечной ткани 12 пациентам с неясными КП-МД. У 3 пациентов был обнаружен частичный дефицит мерозина, что составило 2,3% зарегистрированных в этом центре случаев КП-МД [9].

Срок дебюта данной формы варьирует от первых месяцев жизни до взрослого возраста, приходится в среднем на первое десятилетие жизни. Был описан пациент с началом заболевания в 56 лет [9]. Для пациентов характерны задержка моторного развития, но с достижением самостоятельной ходьбы, ригидность позвоночника, псевдогипертрофии четырехглавых и икроножных мышц [14], выраженные контрактуры в суставах, особенно в локтевых [15]. Мышечная слабость преобладает преимущественно в проксимальной и аксиальной мускулатуре с формированием «крыловидных» лопаток, деформаций позвоночника [14], однако встречаются пациенты с дистальной мышечной слабостью [16]. Это объясняется возможной гипо/демиелинизацией периферических нервов вследствие снижения экспрессии ламинина- $\alpha 2$ в шванновских клетках, которая становится заметна при мягком течении

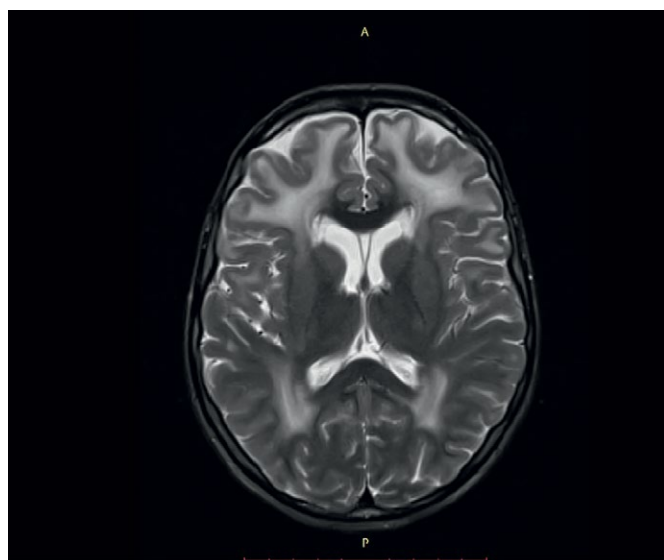


Рис. 2. МРТ головного мозга.

Fig. 2. Brain MRI.

заболевания и не очевидна при более тяжелой форме [1]. Дыхательная недостаточность не характерна. Проявления эпилепсии и когнитивные нарушения редки и сходны с таковыми при врожденных формах.

Поражения сердца встречаются у трети пациентов (35%) и часто бывают субклиническими [2]. Среди них отмечаются снижение фракции выброса [10], гипокинезия левого желудочка, пролапс митрального клапана с регургитацией, синусовая тахикардия [12]. Однако у ряда пациентов сердечные нарушения имеют более серьезные проявления в виде дилатационной кардиомиопатии и желудочковой тахикардии, требующих имплантации кардиовертер-дефибриллятора [14].

Диагностика

Диагноз МД-МД ставится на основании характерных клинических проявлений, высокого уровня КФК в крови (обычно больше 5 нормативных значений, особенно в первые 2 года жизни) [17] и изменений на МРТ головного мозга.

Электронейромиографическое исследование регистрирует мышечный тип изменений, также могут выявляться признаки поражения периферических нервов: демиелинизирующая невропатия со сниженными скоростями распространения возбуждения [18].

Важным диагностическим признаком МД-ВМД являются изменения на МРТ головного мозга в виде диффузного повышения сигнала от белого вещества в режимах T2 и FLAIR (рис. 2). Эти проявления обусловлены увеличением содержания воды в белом веществе головного мозга в результате повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера из-за дефицита ламинина- $\alpha 2$ в базальной мембране кровеносных сосудов головного мозга [19, 20]. Данные изменения обнаруживаются после 6 мес жизни ребенка (часто до 12 мес) и сохраняются на протяжении всей жизни [21]. Также в 4–5% случаев отмечаются структурные дефекты головного мозга в виде кортикальных дисплазий, полимикрогирии, агирии, пахигирии (чаще в затылочных отделах), гипоплазии ствола и/или мозжечка [6, 22].

Для картины МРТ верхних и нижних конечностей характерны поражение ягодичных и большой приводящей мышц, бицепса бедра, а также дельтовидной мышцы и двуглавой мышцы руки (рис. 3) [18].

При проведении *биопсии* мышечной ткани обнаруживаются признаки дистрофических изменений: участки некроза, регенерации, хронического воспаления и фиброза [1, 6].

Иммуногистохимически определяется полное или частичное отсутствие ламинина- $\alpha 2$ в мышцах (рис. 4) [24]. Для оценки снижения экспрессии ламинина- $\alpha 2$ используют антитела к длинному фрагменту (300 кД). С целью дифференцировки парциального и вторичного дефицита мерозина применяют дополнительно антитела к гликозилированным эпитопам α -дистрогликана. При первичном дефици-

те ламинина- $\alpha 2$ также увеличивается окрашивание ламининов- $\alpha 4$ и - $\alpha 5$ вследствие компенсаторного повышения их экспрессии [6].

Генетическое исследование является конечной точкой диагностики [25]. Проводится секвенирование гена *LAMA2*. Для подтверждения диагноза необходимо выявление гомозиготной или двух компаунд-гетерозиготных мутаций. В случае обнаружения только одной точечной мутации в гетерозиготном состоянии при наличии характерной клинической картины или значимого повышения уровня КФК в крови и гиперсигнала от белого вещества на T2 по данным МРТ головного мозга целесообразно проведение хромосомного микроматричного анализа с целью поиска крупных делеций и дупликаций, которые встречаются с высокой частотой — по разным данным, от 18% [26] до 30–40% [18] мутаций в гене *LAMA2*.

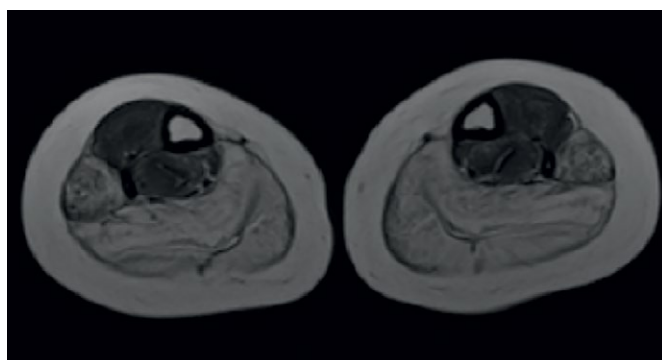
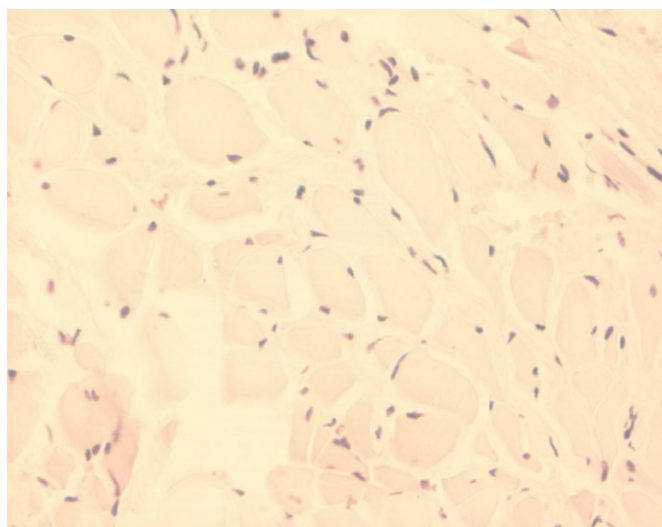
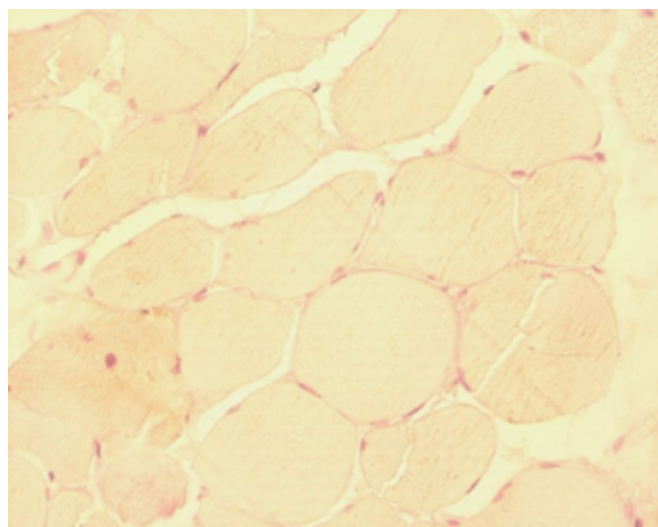


Рис. 3. МРТ мышц.

Fig. 3. Muscle MRI.



а/а



б/б

Рис. 4. Биопсия мышечной ткани (иммуногистохимическое исследование).

а — отсутствие мерозина в мышцах при окрашивании; б — нормальная мышечная биопсия.

Fig. 4. Muscle biopsy (immunohistochemical study).

а — absence of merosin in muscles under staining ; б — normal muscle biopsy.

Корреляции генотипа и фенотипа

Прогноз тяжести заболевания зависит от возраста дебюта первых симптомов, наличия или отсутствия экспрессии ламинина- $\alpha 2$ при проведении иммуногистохимического тестирования мышечного биоптата, типа мутации и ее влияния на функцию белка [6]. Для МД-МД приобретение навыка самостоятельной ходьбы является критически важной клинической характеристикой тяжести заболевания [1].

Фенотип ВМД 1А типа ассоциирован с мутациями, приводящими к прекращению синтеза белка. В основном, это нонсенс-варианты, при которых формируется стоп-кодон. Для таких пациентов характерно тяжелое течение заболевания с ранним началом, дыхательными нарушениями, часто с необходимостью респираторной поддержки, отсутствием самостоятельной ходьбы [4]. По данным биопсии определяется полное отсутствие экспрессии ламинина- $\alpha 2$ в мышцах и коже.

Формы заболевания с началом в детском или взрослом возрасте, более мягким течением, достижением навыка самостоятельной ходьбы вызваны гомозиготными или компаунд-гетерозиготными миссенс-заменами, а также крупными делециями с восстановлением рамки считывания [1, 6]. Эти мутации приводят к снижению или почти нормальной экспрессии ламинина- $\alpha 2$ и влияют на полимеризацию мерозина [4]. Большинство исследований подтверждают прямую корреляцию генотипа и фенотипа [9] [1]. Несмотря на это F. Geranmayeh и соавт. [12] сообщили о семье, члены которой имели гомозиготные миссенс-мутации в гене *LAMA2*, при этом не все приобрели способность самостоятельной ходьбы.

Дифференциальный диагноз

Мерозин-негативную ВМД следует дифференцировать с заболеваниями, сопровождающимися мышечной слабостью и гипотонией с первых месяцев жизни. В первую очередь, это другие формы врожденных миопатий (ВМД Ульриха, синдром ригидного позвоночника, болезнь центрального стержня, немалиновая, центронуклеарная миопатии, дистрогликанопатии, ВМД Фукуямы), врожденные миастенические синдромы, спинальная мышечная атрофия [27]. Отличительными чертами ВМД 1А типа являются наиболее высокие среди всех врожденных миопатий показатели КФК, превышающие норму в 2–17 раз [17], и изменения на МРТ головного мозга (гиперинтенсивный сигнал от белого вещества в режиме T2, структурные аномалии). При ВМД Фукуямы и дистрогликанопатиях может отмечаться частичный дефицит мерозина, выявляемый при биопсии мышечной ткани; антитела к длинному фрагменту $\alpha 2$ -цепи ламинина помогают отличить первичный дефицит мерозина от вторичного. Структурные изменения головного мозга, встречающиеся при ВМД с дефектами гликозилирования (мышечно-глазо-мозговой синдром, ВМД Фукуямы, синдром Уокера–Варбурга), обычно более значительны и сопровождаются грубой задержкой психического развития и высокой частотой развития эпилепсии [2]. Сочетание задержки развития и изменений на МРТ нередко заставляет дифференцировать ВМД 1А типа с лейкодистрофиями [18]. Высокий уровень КФК, медленное прогрессирование со стабилизацией состояния после 1-го года жизни при мерозин-негативной ВМД и, напротив, быстрое неуклонно прогрессирующее течение, характерное для лейкодистрофий, помогают различить эти два состояния.

Дифференциальный диагноз поздних форм *LAMA2*-связанной МД более затруднителен. I. Nelson и соавт. [14] сообщили о 4 пациентах, двое из которых наблюдались с диагнозом миопатии Бетлема, двое — с миодистрофией Эмери–Дрейфуса. У пациентов с диагнозом миопатии Бетлема определялся типичный фенотип коллагенопатии (кожные изменения, контрактуры крупных суставов). Пациенты с миодистрофией Эмери–Дрейфуса имели контрактуры в локтевых суставах, дилатационную кардиомиопатию и тяжелые нарушения сердечного ритма в виде желудочковой тахикардии и фибрилляции. Картина МРТ мышц, повышение уровня КФК в крови также соответствовали предполагаемым диагнозам. Двое наблюдаемых страдали фармакорезистентной эпилепсией. При проведении МРТ головного мозга патологические изменения выявлены у 3 человек. Всем пациентам было проведено генетическое тестирование, при котором обнаружены гомозиготные (2 случая) и компаунд-гетерозиготные (2 случая) мутации в гене *LAMA2*. На основании этого наблюдения авторами было предложено всем больным миопатией, в том числе взрослым, имеющим

контрактуры в крупных суставах, изменения на МРТ головного мозга и даже изолированную кардиомиопатию, включать в диагностический поиск ген *LAMA2* [14]. Также мягкие формы иногда приходится дифференцировать с невропатиями, при которых поражение нервов выходит на передний план в клинической картине, а легкая проксимальная мышечная слабость мало беспокоит пациентов и выявляется лишь при неврологическом тестировании [15].

Тактика ведения пациентов

В 2010 г. был опубликован Международный консенсус по стандартам лечения пациентов с ВМД, в котором подробно описаны объем и порядок оказания необходимой им помощи [11]. Дети должны наблюдаться мультидисциплинарной командой специалистов, включающей педиатра, невролога, ортопеда, пульмонолога, диетолога, кардиолога, физического терапевта. Пациенты до 1 года и старше с тяжелыми или прогрессирующими формами (рефрактерные эпилептические приступы, тяжелая гипотония, нутритивные проблемы) должны осматриваться специалистами каждые 3–4 мес. Дети старше 1 года в стабильном состоянии нуждаются в рутинном обследовании каждые 4–6 мес. Обследование включает в себя оценку статуса питания, сердечной функции и ортопедических осложнений, выявление гастроэзофагального рефлюкса, проведение функциональных легочных тестов, ночной пульсоксиметрии или полисомнографии ослабленным детям с рецидивирующими респираторными инфекциями.

Поскольку подавляющее большинство пациентов с ВМД не приобретают навык самостоятельной ходьбы и имеют прогрессирующее снижение мышечной массы, часто такие дети имеют низкий вес. Консультации гастроэнтеролога, диетолога рекомендованы 2 раза в год. Целью не является нормализация массы тела до стандартных значений, достаточна положительная динамика в ежегодной прибавке веса. Адекватное увеличение веса у таких детей может быть достигнуто дополнительным приемом гиперкалорийных смесей. Пациентам с нарушениями глотания, гастроэзофагальным рефлюксом, аспирационными пневмониями могут потребоваться установка назогастрального зонда или чрескожной гастростомы.

Посещение пульмонолога для оценки дыхательной функции должно быть как минимум ежегодным. Респираторные тесты включают в себя спирометрию и оценку эффективности кашля, проводятся с 4–6 лет. Показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) <60% от прогнозируемого значения связаны с нарушениями дыхания во сне, ФЖЕЛ <40% от возрастной нормы связано с высоким риском ночной гиповентиляции [6]. Таким пациентам обязательно измерение уровня сатурации и гиперкапнии во время ночного сна, при патологических показателях — проведение неинвазивной вентиляции легких.

Больным с выраженными деформациями позвоночника, рецидивирующими дыхательными инфекциями рекомендовано проведение КТ грудной клетки для оценки наличия хронических ателектазов и компрессии дыхательных путей телами позвонков.

Занятия с физическим терапевтом направлены на уменьшение мышечной гипотонии, увеличение двигательных возможностей пациента, предотвращение контрактур и респираторной дисфункции. Они включают ежедневную вертикализацию в ортопедических аппаратах, упражнения на растяжку и плавание в бассейне.

Осмотр ортопедом и проведение рентгенографии позвоночника должны осуществляться, как минимум, раз в год. Более частая оценка оправдана в периоды быстрого роста и прогрессировании деформаций позвоночного столба. Ортезы и тьюторы используются для предотвращения прогрессирования деформаций суставов, обязательно использование корсета для поддержания осанки.

Кардиологическое обследование в отсутствие жалоб проводится в 5 и 10 лет, затем каждые 2 года и включает в себя электрокардиографию и эхокардиографию. Пациентам с тяжелой дыхательной недостаточностью, находящимся на аппаратной вентиляционной поддержке, обязательно ежегодное проведение эхокардиографии. Пациентам с жалобами на учащенное сердцебиение, повышенную утомляемость дополнительно проводится холтеровское мониторирование сердечного ритма.

Стратегии терапии

В настоящий момент исследуются несколько вариантов восстановления структуры базальной мембраны при МД-МД [4]:

Трансгенная экспрессия кДНК, кодирующей ламинин- $\alpha 1$, с использованием промотера куриного β -актина (CAG). Проводилась на мышинной модели $dy3K/dy3K$, у которой отмечено существенное восстановление мышц и периферических нервов с повышением силы. Эти исследования доказали, что ламинин- $\alpha 1$ может полностью заменить ламинин- $\alpha 2$ [28]. Однако этот подход не может быть применен в качестве генной терапии для доставки вирусными векторами, поскольку кДНК белка ламинина слишком велика.

Парентеральное введение рекомбинантного ламинина-111. Трудности применения у человека также заключаются в большом размере белка.

Использование линкерных белков. У пациентов с МД-МД увеличена экспрессия ламинина-411, однако этот белок имеет низкое сродство с α -дистрогликаном и $\alpha 7\beta 1$ -интегрином. Была разработана уменьшенная версия белка агрина (мини-агрин, или mag), который значительно улучшает связывание с α -дистрогликаном.

Инициация полимеризации ламинина. Для восстановления полимеризации ламинина был создан линкерный белок, состоящий из фрагментов ламини-

на и нидогена $\alpha LNNd$). Отмечено восстановление силы у мышей $dy2J/dy2J$, редукция фиброза по данным гистологии. Данный вариант лечения подходит лишь для малой группы пациентов, у которых экспрессия ламинина- $\alpha 2$ снижена незначительно.

Использование технологий CRISPR/Cas9. Отмечено восстановление синтеза полноразмерного ламинина- $\alpha 2$ в мышинной модели $dy2J/dy2J$, повышение силы мышц, уменьшение фиброза. Учитывая многообещающие результаты, финансирование и дальнейшая разработка технологий LAMA2 CRISPR является одной из приоритетных задач исследований.

Помимо лечения, направленного на восстановление структуры базальной мембраны, разрабатывается терапия по предотвращению последствий повреждения мышц. Завершена I фаза открытого клинического исследования препарата омигаприла для пациентов с LAMA2- и COL6-связанными мышечными дистрофиями (CALLISTO). Омигаприл является ингибитором апоптоза, блокируя глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу. Он уменьшает потерю массы, дегенерацию мышечных волокон, особенно в дыхательной мускулатуре, что способствует улучшению респираторных функций и профилактике осложнений [29]. Другой препарат — лозартан — является блокатором рецепторов ангиотензина II типа I. Он влияет на активность трансформирующего фактора роста, уменьшая фиброз и улучшая клинические проявления [30]. Другие препараты (бортезомид, преднизолон) не показали свою эффективность или имели значительные побочные эффекты при ВМД 1A типа [4].

Несмотря на то что методы терапии, направленные на восстановление структурного дефекта, показывают более значимую степень клинического улучшения у пациентов с МД-МД, чем препараты патогенетической терапии, нельзя быть уверенными, что один метод лечения окажется достаточным для пациентов. Вероятно, наиболее успешными могут оказаться протоколы с комбинацией этих двух групп терапии [4].

Заключение

МД-ВМД является самой распространенной формой среди ВМД. Она крайне гетерогенна генетически и клинически, проявляясь в подавляющем большинстве случаев, тяжелыми неамбулаторными фенотипами с полным отсутствием экспрессии мерозина в тканях, но также встречаются и легкие КП-формы с поздним дебютом заболевания, связанные со сниженным содержанием ламинина- $\alpha 2$ в мышцах и периферических нервах. Такая гетерогенность ведет к трудностям диагностики, особенно нетяжелых форм болезни. Знание особенностей клинического течения и патогенеза LAMA2-связанных мышечных дистрофий особенно актуально в условиях активно разрабатываемых специфических методов их терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Oliveira J., Gruber A., Cardoso M., Taipa R., Fineza I., Gonçalves A., et al. LAMA2 gene mutation update: Toward a more comprehensive picture of the laminin- α 2 variome and its related phenotypes. *Hum. Mutat.* 2018; 39(10): 1314-37. DOI: <http://doi.org/10.1002/humu.23599>
- Iannaccone S.T., Castro D. Congenital muscular dystrophies and congenital myopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2013; 19(6 Muscle Disease): 1509-34. DOI: <http://doi.org/10.1212/01.CON.0000440658.03557.f1>
- Sframeli M., Sarkozy A., Bertoli M., Astrea G., Hudson J., Scoto M., et al. Congenital muscular dystrophies in the UK population: Clinical and molecular spectrum of a large cohort diagnosed over a 12-year period. *Neuromuscul. Disord.* 2017; 27(9): 793-803. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.06.008>
- Yurchenco P.D., McKee K.K., Reinhard J.R., Rüegg M.A. Laminin-deficient muscular dystrophy: Molecular pathogenesis and structural repair strategies. *Matrix Biol.* 2018; 71-72: 174-87. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.009>
- Allamand V., Guicheney P. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy, autosomal recessive (MDC1A, MIM#156225, LAMA2 gene coding for alpha2 chain of laminin). *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10(2): 91-4. DOI: <http://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200743>
- Quijano-Roy S., Sparks S.E., Rutkowski A. LAMA2-Related Muscular Dystrophy. 2012 Jun 7. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., et al. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- Влодавец Д.В. Клиническое значение митохондриальных изменений, обоснование применения энерготропной терапии и оценка ее эффективности при врожденных миопатиях у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
- Xiong H., Tan D., Wang S., Song S., Yang H., Gao K., et al. Genotype/phenotype analysis in Chinese laminin- α 2 deficient congenital muscular dystrophy patients. *Clin. Genet.* 2015; 87(3): 233-43. DOI: <http://doi.org/10.1111/cge.12366>
- Lokken N., Born A.P., Duno M., Vissing J. LAMA2-related myopathy: Frequency among congenital and limb-girdle muscular dystrophies. *Muscle Nerve*. 2015; 52(4): 547-53. DOI: <http://doi.org/10.1002/mus.24588>
- Jones K.J., Morgan G., Johnston H., Tobias V., Ouvrier R.A., Wilkinson I., et al. The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review. *J. Med. Genet.* 2001; 38(10): 649-57. DOI: <http://doi.org/10.1136/jmg.38.10.649>
- Wang C.H., Bonnemann C.G., Rutkowski A., Sejersen T., Bellini J., Battista V., et al. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J. Child Neurol.* 2010; 25(12): 1559-81. DOI: <http://doi.org/10.1177/0883073810381924>
- Geranmayeh F., Clement E., Feng L.H., Sewry C., Pagan J., Mein R., et al. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations. *Neuromuscul. Disord.* 2010; 20(4): 241-50. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.02.001>
- Заваденко Н.Н., Влодавец Д.В. Л.О. Бадалян и современные достижения в изучении наследственных нервно-мышечных заболеваний. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(1): 64-72. DOI: <http://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-64-72>
- Nelson I., Stojkovic T., Allamand V., Leturcq F., Bécane H.M., Babuty D., et al. Laminin α 2 deficiency-related muscular dystrophy mimicking Emery-Dreifuss and collagen VI related diseases. *J. Neuromuscul. Dis.* 2015; 2(3): 229-40. DOI: <http://doi.org/10.3233/JND-150093>
- Chan S.H.S., Foley A.R., Phadke R., Mathew A.A., Pitt M., Sewry C., et al. Limb girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations: diagnostic difficulties due to associated peripheral neuropathy. *Neuromuscul. Disord.* 2014; 24(8): 677-83. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.05.008>
- Kevelam S.H., van Engelen B.G., van Berkel C.G., Küsters B., van der Knaap M.S. LAMA2 mutations in adult-onset muscular dystrophy with leukoencephalopathy. *Muscle Nerve*. 2014; 49(4): 616-7. DOI: <http://doi.org/10.1002/mus.24147>
- Oliveira J., Santos R., Soares-Silva I., Jorge P., Vieira E., Oliveira M.E., et al. LAMA2 gene analysis in a cohort of 26 congenital muscular dystrophy patients. 2008; 74(6): 502-12. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01068.x>
- Дадали Е.Л., Руденская Г.Е., Шагина О.А., Тибуркова Т.Б., Сухоруков В.С., Харламов Д.А. и др. Мерозин-дефицитная врожденная мышечная дистрофия (ВМД1А). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110(3): 83-9.
- Alkan A., Sigirci A., Kutlu R., Aslan M., Doganay S., Yakinci C. Merosin-negative congenital muscular dystrophy: diffusion-weighted imaging findings of brain. *J. Child Neurol.* 2007; 22(5): 655-9. DOI: <http://doi.org/10.1177/0883073807303219>
- Leite C.C., Reed U.C., Otaduy M.C., Lacerda M.T., Costa M.O., Ferreira L.G., et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency: 1H MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2005; 235(1): 190-6. DOI: <http://doi.org/10.1148/radiol.2351031963>
- Menezes M.J., McClenahan F.K., Leiton C.V., Aranmolate A., Shan X., Colognato H. The extracellular matrix protein laminin α 2 regulates the maturation and function of the blood-brain barrier. *J. Neurosci.* 2014; 34(46): 15260-80. DOI: <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3678-13.2014>
- Vigliano P., Vigliano P., Dassi P., Di Blasi C., Mora M., Jarre L. LAMA2 stop-codon mutation: merosin-deficient congenital muscular dystrophy with occipital polymicrogyria, epilepsy and psychomotor regression. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2009; 13(1): 72-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.01.010>
- Liang Y., Li G., Chen S., He R., Zhou X., Chen Y., et al. Muscle MRI findings in a one-year-old girl with merosin-deficient congenital muscular dystrophy type 1A due to LAMA2 mutation: a case report. *Biomed. Rep.* 2017; 7(2): 193-6. DOI: <http://doi.org/10.3892/br.2017.935>
- Козина А.А., Шаталов П.А., Баранич Т.И., Артемьева С.Б., Куприянова А.Г., Барышникова Н.В. и др. Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с морфологической картиной врожденной стержневой миопатии. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2019; (2): 17-24. DOI: <http://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.034>
- Мutowин Г.Р., Жилина С.С., Заваденко Н.Н., Беленикин М.С. *Признаки и болезни с традиционным и нетрадиционным наследованием*. М.; 2015.
- Gavassini B.F., Carboni N., Nielsen J.E., Danielsen E.R., Thomsen C., Svenstrup K., et al. Clinical and molecular characterization of limb-girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations. *Muscle Nerve*. 2011; 44(5): 703-9. DOI: [10.1002/mus.22132](http://doi.org/10.1002/mus.22132)
- Falsaperla R., Praticò A.D., Ruggieri M., Parano E., Rizzo R., Corsetto G., et al. Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain. *Ital. J. Pediatr.* 2016; 42(1): 78. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13052-016-0289-9>
- Gawlik K.I., Harandi V.M., Cheong R.Y., Petersén Å., Durbeek J.M. Laminin α 1 reduces muscular dystrophy in dy2J mice. *Matrix Biol.* 2018; 70: 36-49. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.024>
- Yu Q., Sali A., Van der Meulen J., Creeden B.K., Gordish-Dressman H., Rutkowski A., et al. Omigapil treatment decreases fibrosis and improves respiratory rate in dy(2J) mouse model of congenital muscular dystrophy. *PLoS One*. 2013; 8(6): e65468. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0065468>
- Elbaz M., Yanay N., Aga-Mizrachi S., Brunschwig Z., Kassis I., Etinger K., et al. Losartan, a therapeutic candidate in congenital muscular dystrophy: Studies in the dy(2J)/dy(2J) Mouse. *Ann. Neurol.* 2012; 71(5): 699-708. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.22694>

REFERENCES

- Oliveira J., Gruber A., Cardoso M., Taipa R., Fineza I., Gonçalves A., et al. LAMA2 gene mutation update: Toward a more comprehensive picture of the laminin- α 2 variome and its related phenotypes. *Hum. Mutat.* 2018; 39(10): 1314-37. DOI: <http://doi.org/10.1002/humu.23599>
- Iannaccone S.T., Castro D. Congenital muscular dystrophies and congenital myopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2013;

- 19(6 Muscle Disease): 1509-34. DOI: <http://doi.org/10.1212/01.CON.0000440658.03557.f1>
3. Sframeli M., Sarkozy A., Bertoli M., Astrea G., Hudson J., Scoto M., et al. Congenital muscular dystrophies in the UK population: Clinical and molecular spectrum of a large cohort diagnosed over a 12-year period. *Neuromuscul. Disord.* 2017; 27(9): 793-803. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.06.008>
 4. Yurchenco P.D., McKee K.K., Reinhard J.R., Rüegg M.A. Laminin-deficient muscular dystrophy: Molecular pathogenesis and structural repair strategies. *Matrix Biol.* 2018; 71-72: 174-87. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.009>
 5. Allamand V., Guicheney P. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy, autosomal recessive (MDC1A, MIM#156225, LAMA2 gene coding for alpha2 chain of laminin). *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10(2): 91-4. DOI: <http://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200743>
 6. Quijano-Roy S., Sparks S.E., Rutkowski A. LAMA2-Related Muscular Dystrophy. 2012 Jun 7. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., et al. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
 7. Vlodayets D.V. *The clinical significance of mitochondrial changes, the rationale for the use of metabolic therapy and the assessment of it's effectiveness in congenital myopathies in children*: Diss. Moscow; 2009. (in Russian)
 8. Xiong H., Tan D., Wang S., Song S., Yang H., Gao K., et al. Genotype/phenotype analysis in Chinese laminin- α 2 deficient congenital muscular dystrophy patients. *Clin. Genet.* 2015; 87(3): 233-43. DOI: <http://doi.org/10.1111/cge.12366>
 9. Løkken N., Born A.P., Duno M., Vissing J. LAMA2-related myopathy: Frequency among congenital and limb-girdle muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 2015; 52(4): 547-53. DOI: <http://doi.org/10.1002/mus.24588>
 10. Jones K.J., Morgan G., Johnston H., Tobias V., Ouvrier R.A., Wilkinson I., et al. The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review. *J. Med. Genet.* 2001; 38(10): 649-57. DOI: <http://doi.org/10.1136/jmg.38.10.649>
 11. Wang C.H., Bonnemant C.G., Rutkowski A., Sejersen T., Bellini J., Battista V., et al. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J. Child Neurol.* 2010; 25(12): 1559-81. DOI: <http://doi.org/10.1177/0883073810381924>
 12. Geranmayeh F., Clement E., Feng L.H., Sewry C., Pagan J., Mein R., et al. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations. *Neuromuscul. Disord.* 2010; 20(4): 241-50. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.02.001>
 13. Zavadenko N.N., Vlodayets D.V. L.O. Badalyan and current progress in the study of hereditary neuromuscular diseases. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana.* 2020; 1(1): 64-72. DOI: <http://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-64-72> (in Russian)
 14. Nelson I., Stojkovic T., Allamand V., Leturcq F., Bécane H.M., Babuty D., et al. Laminin α 2 deficiency-related muscular dystrophy mimicking Emery-Dreifuss and collagen VI related diseases. *J. Neuromuscul. Dis.* 2015; 2(3): 229-40. DOI: <http://doi.org/10.3233/JND-150093>
 15. Chan S.H.S., Foley A.R., Phadke R., Mathew A.A., Pitt M., Sewry C., et al. Limb girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations: diagnostic difficulties due to associated peripheral neuropathy. *Neuromuscul. Disord.* 2014; 24(8): 677-83. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.05.008>
 16. Kevelam S.H., van Engelen B.G., van Berkel C.G., Küsters B., van der Knaap M.S. LAMA2 mutations in adult-onset muscular dystrophy with leukoencephalopathy. *Muscle Nerve.* 2014; 49(4): 616-7. DOI: <http://doi.org/10.1002/mus.24147>
 17. Oliveira J., Santos R., Soares-Silva I., Jorge P., Vieira E., Oliveira M.E., et al. LAMA2 gene analysis in a cohort of 26 congenital muscular dystrophy patients. *Clin. Genet.* 2008; 74(6): 502-12. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01068.x>
 18. Dadali E.L., Rudenskaya G.E., Shchagina O.A., Tiburkova T.B., Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A., et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy (MCMD1A). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010; 110(3): 83-9. (in Russian)
 19. Alkan A., Sigirci A., Kutlu R., Aslan M., Doganay S., Yakinci C. Merosin-negative congenital muscular dystrophy: diffusion-weighted imaging findings of brain. *J. Child Neurol.* 2007; 22(5): 655-9. DOI: <http://doi.org/10.1177/0883073807303219>
 20. Leite C.C., Reed U.C., Otaduy M.C., Lacerda M.T., Costa M.O., Ferreira L.G., et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency: 1H MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2005; 235(1): 190-6. DOI: <http://doi.org/10.1148/radiol.2351031963>
 21. Menezes M.J., McClenahan F.K., Leiton C.V., Aranmolate A., Shan X., Colognato H. The extracellular matrix protein laminin α 2 regulates the maturation and function of the blood-brain barrier. *J. Neurosci.* 2014; 34(46): 15260-80. DOI: <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3678-13.2014>
 22. Vigliano P., Vigliano P., Dassi P., DiBlasi C., Mora M., Jarre L. LAMA2 stop-codon mutation: merosin-deficient congenital muscular dystrophy with occipital polymicrogyria, epilepsy and psychomotor regression. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2009; 13(1): 72-6. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.01.010>
 23. Liang Y., Li G., Chen S., He R., Zhou X., Chen Y., et al. Muscle MRI findings in a one-year-old girl with merosin-deficient congenital muscular dystrophy type IA due to LAMA2 mutation: a case report. *Biomed. Rep.* 2017; 7(2): 193-6. DOI: <http://doi.org/10.3892/br.2017.935>
 24. Kozina A.A., Shatalov P.A., Baranich T.I., Artem'eva S.B., Kupriyayeva A.G., Baryshnikova N.V., et al. Clinical and molecular-genetic profiles of patients with morphological indications of congenital multicore myopathy. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2019; (2): 17-24. DOI: <http://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.034> (in Russian)
 25. Mutovin G.R., Zhilina S.S., Zavadenko N.N., Belenikin M.S. *Signs and Diseases with Traditional and Non-Traditional Inheritance [Priznaki i bolezni s traditsionnym i netraditsionnym nasledovaniem]*. Moscow; 2015. (in Russian)
 26. Gavassini B.F., Carboni N., Nielsen J.E., Danielsen E.R., Thomsen C., Svenstrup K., et al. Clinical and molecular characterization of limb-girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations. *Muscle Nerve.* 2011; 44(5): 703-9. DOI: [10.1002/mus.22132](http://doi.org/10.1002/mus.22132)
 27. Falsaperla R., Praticò A.D., Ruggieri M., Parano E., Rizzo R., Corsello G., et al. Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain. *Ital. J. Pediatr.* 2016; 42(1): 78. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13052-016-0289-9>
 28. Gawlik K.I., Harandi V.M., Cheong R.Y., Petersén Å., Durbeek M. Laminin α 1 reduces muscular dystrophy in dy2J mice. *Matrix Biol.* 2018; 70: 36-49. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.024>
 29. Yu Q., Sali A., Van der Meulen J., Creeden B.K., Gordish-Dressman H., Rutkowski A., et al. Omigapil treatment decreases fibrosis and improves respiratory rate in dy(2J) mouse model of congenital muscular dystrophy. *PLoS One.* 2013; 8(6): e65468. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0065468>
 30. Elbaz M., Yanay N., Aga-Mizrachi S., Brunschwig Z., Kassis I., Etinger K., et al. Losartan, a therapeutic candidate in congenital muscular dystrophy: Studies in the dy(2J) /dy(2J) Mouse. *Ann. Neurol.* 2012; 71(5): 699-708. DOI: <http://doi.org/10.1002/ana.22694>