

МИОТУБУЛЯРНАЯ X-СЦЕПЛЕННАЯ МИОПАТИЯ

Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, К.М. Шарапова, Р.Ф. Латыпова, Н.М. Файзуллина

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Резюме

Миотубулярная (центронуклеарная) миопатия — редкое наследственное заболевание с первичным поражением мышц и клиническими проявлениями врожденной миопатии. Представлено описание клинического случая миотубулярной миопатии у мальчика, который наблюдался с возраста 2 мес. до 2 лет 5 мес. Заболевание проявлялось мышечной слабостью, гипотонией, дыхательной недостаточностью, вялым тетрапарезом, бульбарными нарушениями, необходимостью ИВЛ и потребностью в зондовом питании.

Ключевые слова: дети; миотубулярная миопатия; X-сцепленный рецессивный тип наследования; мышечная гипотония; дыхательная недостаточность.

Для цитирования: Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М., Латыпова Р.Ф., Файзуллина Н.М. Миотубулярная X-сцепленная миопатия. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(3):44–49. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-3-44-49

Для корреспонденции: Шарапова Карина Маратовна, e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Новикова Л.Б., <https://orcid.org/0000-0001-8469-1635>, e-mail: novicova@inbox.ru

Акопян А.П., <https://orcid.org/0000-0001-8436-5610>, e-mail: ano-akopian@yandex.ru

Шарапова К.М., <https://orcid.org/0000-0002-8552-6233>, e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

Латыпова Р.Ф., <https://orcid.org/0000-0001-7231-8534>, e-mail: rau.lat@yandex.ru

Файзуллина Н.М., <https://orcid.org/0000-0001-6152-3460>, e-mail: faizullina76@yandex.ru

MYOTUBULAR X-LINKED MYOPATHY

L.B. Novikova, A.P. Akopian, K.M. Sharapova, R.F. Latypova, N.M. Faizullina

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Myotubular (centronuclear) myopathy is a rare hereditary disease with primary muscle damage and clinical manifestations of congenital myopathy. The article describes a clinical case of myotubular myopathy in a boy who was observed by us from the age of 2 months to 2 years 5 months. The disease was manifested by muscle weakness, hypotension, respiratory failure, peripheral tetraparesis, bulbar disorders, the need for artificial lung ventilation and probe nutrition.

Key words: children; myotubular myopathy; X-linked recessive inheritance; muscular hypotension; respiratory failure.

For citation: Novikova L.B., Akopian A.P., Sharapova K.M., Latypova R.F., Faizullina N.M. Myotubular X-linked myopathy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(3):44–49. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-3-44-49

For correspondence: Sharapova Karina Maratovna, e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Novikova L.B., <https://orcid.org/0000-0001-8469-1635>, e-mail: novicova@inbox.ru

Akopian A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8436-5610>, e-mail: ano-akopian@yandex.ru

Sharapova K.M., <https://orcid.org/0000-0002-8552-6233>, e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com

Latypova R.F., <https://orcid.org/0000-0001-7231-8534>, e-mail: rau.lat@yandex.ru

Faizullina N.M., <https://orcid.org/0000-0001-6152-3460>, e-mail: faizullina76@yandex.ru

Received 10.03.2023

Accepted 21.05.2023

Сокращения: ИВЛ — искусственная вентиляция легких; МТМП — миотубулярная миопатия; ЭНМГ — электронейромиография.

Миотубулярная (центронуклеарная) миопатия — орфанное наследственное заболевание, проявляющееся врожденной миопатией. Термин «миотубулярная миопатия» (МТМП) был предложен

A.J. Spiro и соавт. в 1966 г. [1]. Авторы впервые описали патологическое состояние у подростка с диффузной мышечной слабостью, преимущественной заинтересованностью лицевых и глазодвигательных мышц. При исследовании биоптата мышц их волокна были изменены в виде мышечных трубочек (миотубул), напоминающих мышцы плода. Хотя точная природа и этиология необычных миофибрилл, идентифицированных A.J. Spiro и соавт., остаются неясными, терминология сохранилась. Другие авторы показали, что при миопатии этого типа мышечные волокна по строению отличаются от миотубул плода, и поэтому предлагали называть эту миопатию «центронуклеарная миопатия» по гистологическому признаку, то есть по расположению мышечных ядер в центральной части мышечных волокон в виде многочисленных центрально расположенных ядер. Такие характерные патологические изменения мышц находят при биопсии [2].

В 1985 г. J.Z. Heckmatt и соавт. описали еще 8 пациентов, а также суммировали все случаи с аналогичными результатами биопсии, известные на тот момент [3]. Авторы выделили тяжелую форму заболевания с диффузной ранней мышечной слабостью, дыхательной недостаточностью и преждевременной смертью, которая соответствовала Х-сцепленному типу наследования, и разделили центронуклеарную миопатию на 3 формы: аутосомно-доминантную, аутосомно-рецессивную и Х-сцепленную, назвав последнюю Х-сцепленной миотубулярной миопатией [3]. Мутация в гене миотубуларина (MTM1) как причина Х-сцепленной миотубулярной миопатии была описана в 1996 г., а в дальнейшем было найдено более 400 различных вариантов мутаций этого гена [4, 5]. С 2003 г. название миотубулярная миопатия используется у пациентов с Х-сцепленным рецессивным типом наследования [6], а за аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования закрепилось название «центронуклеарная миопатия». Заболеваемость тяжелой Х-сцепленной формой составляет около 1 на 50 тыс. новорожденных мужского пола [7, 8].

В диагностике МТМП имеет значение биопсия мышц с иммуногистохимическим исследованием, которую проводят уже при рождении ребенка, наличие моноклональных антител к миотубуларину, а также данные анализа ДНК [1, 9, 10]. При электромиографии у больных с миотубулярной и центронуклеарной миопатиями выявляется первично мышечный характер поражения, однако изменения в мышцах могут отсутствовать. У пациентов со взрослой (поздней) формой заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования отмечается умеренное повышение уровня активности креатинфосфокиназы в крови.

Типичным проявлением Х-сцепленной формы является диффузная мышечная слабость и гипотония, проявляющиеся в неонатальном периоде, стойкая дыхательная недостаточность с необходимостью различных форм респираторной поддержки или трахеостомы. Пациенты нуждаются в зондовом

питании [8, 11]. В зависимости от объема требуемой дыхательной поддержки выделяют легкую форму заболевания — 15–29% случаев, среднюю — 6–16% случаев и наиболее многочисленную тяжелую форму — 55–79% больных [7, 11]. При тяжелой форме 85% случаев завершаются летальным исходом [8]. Наряду с первоочередным поражением скелетных мышц при ранних формах МТМП наблюдаются другие признаки заболевания, к которым относится хроническая прогрессирующая офтальмоплегия, пелиоз печени, характеризующийся наличием множественных лакун с геморрагическим содержимым [7, 8, 12, 14]. Больные часто имеют марфаноподобное телосложение: узкое удлиненное лицо, высокий рост, удлиненные руки и ноги.

Значительная часть пациентов — от 25 до 50% — умирает на первом году жизни [15]. Наблюдается выраженное нарушение двигательной функции — дети редко овладевают навыком ходьбы, сохраняется тяжелая гипотония. Почти 80% больных нуждаются в искусственной вентиляции легких и в зондовом питании, в инвалидной коляске для передвижения [8]. У пациентов сохраняется высокий риск преждевременной смерти (около 10% в год) обычно от респираторных осложнений и лишь небольшое число больных с классическими проявлениями заболевания доживают до зрелого возраста. При более легком течении заболевания (до 29% всех случаев) пациенты обычно передвигаются самостоятельно, не нуждаются в искусственной вентиляции легких, хотя с течением времени у них может развиваться ночная гиповентиляция и потребность в BiPAP [7, 8].

В настоящее время не существует специфического лечения для любой из форм МТМП, оно основывается на междисциплинарном подходе и является лишь поддерживающим [10]. Тем не менее несколько терапевтических стратегий, включая генную терапию, заместительную ферментную терапию, ингибирование PIK3C2B (phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase catalytic subunit type 2 beta) в доклинических исследованиях показали обнадеживающие результаты [8, 11, 12, 16]. Новые терапевтические концепции направлены на замалчивание генов (нормализация или снижение уровней белка DNM2); ингибирование ацетилхолинэстеразы; замена гена (реэкспрессия MTM1); замену фермента (доставка белка MTM1 в миофибриллы), доставку переноса генов (экспрессия BIN1) и др. [12]. В исследовании S. Nesrin и соавт. было показано, что ингибирование PIK3C2B улучшает функцию и продлевает выживаемость в моделях МТМП на животных [12]. В исследовании ASPIRO пациенты с Х-сцепленной МТМП в возрасте до 5 лет получают однократную дозу AT132 с наблюдением за безопасностью и эффективностью в течение 10 лет [11]. Другая альтернатива генной терапии была недавно описана V.M. Lionello и соавт. на основе экспрессии мостового интегратора 1 (BIN1) у мышей мышечного транскрипта (Mtm1- /y) [13].

Приводим описание случая МТМП у мальчика, который наблюдался нами с возраста 2 мес. до 2 лет 5 мес.

Ребенок родился в срок на 39,2 неделе. Масса тела при рождении 2980 г, рост 50 см, окружность головы 35 см, окружность груди 33 см. Шкала Апгар 4/6/7 баллов. Из акушерского анамнеза матери: проживает в г. Сибай, ребенок от 2-й беременности, 2-х родов. Первый ребенок с врожденными пороками развития (аномалия Денди–Уокера, микроцефалический синдром, бульбарный синдром, вялая тетраплегия) умер в возрасте 5 мес. Вторая беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, многоводия, хронической внутриутробной гипоксии плода, анемии I степени при наличии сопутствующих заболеваний — ожирения I степени, врожденной тромбофилии, миомы матки, кольпита.

Состояние ребенка при рождении тяжелое. С первой минуты дыхание нерегулярное, через маску увлажненной кислородно-воздушной смесью, установка назогастрального зонда. Спонтанное дыхание с 5-й минуты, однако в связи с нарастанием дыхательной недостаточности была проведена интубация трахеи. С рождения кашлевой и глоточный рефлекс не определялись. В ротоглотке скапливалось значительное количество аспирата, что требовало частой санации ротовой полости.

Через 3 дня пациент переведен на неинвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в связи с нарастанием дыхательной недостаточности, развитием респираторного ацидоза. Дальнейшее ухудшение состояния ребенка потребовало его перевода в отделение анестезиологии и реанимации, куда он поступил в возрасте 2 мес. Состояние при поступлении стабильно тяжелое, по шкале pSOFA — pediatric Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (оценка последовательной (связанная с сепсисом) органной недостаточности у детей) — 5 баллов. Уровень сознания по шкале Глазго 12 баллов, сопор, ИВЛ. Питание через назогастральный зонд. Поза «лягушки». Реакция на осмотр снижена. Глаза открывает. Кожа бледно-розовая, влажная, конечности теплые, тургор мягких тканей сохранен, подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, пастозность лица. Большой родничок размером 0,5 × 0,5 см, запавающий, не напряжен, не пульсирует. Швы черепа на стыке. Кефалогематома в теменно-затылочной области справа. Слизистое отделяемое из верхних дыхательных путей и эндотрахеальной трубки в большом количестве. Аускультативно с обеих сторон дыхание ослабленное. Гемодинамика стабильная. Сердечные тоны ритмичные приглушены. Язык влажный. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Зрачки узкие, равные D=S, фотореакция живая. Мышечная гипотония в верхних и нижних конечностях. Рефлексы новорожденных угнетены. Мочеиспускание свободное, моча светло-желтая.

Диагноз: «Врожденная пневмония неуточненная, острое течение, тяжелая форма. Дыхательная недостаточность 2-й степени. Церебральная ишемия

тяжелой степени. Кефалогематома правой теменной области».

При наблюдении в динамике состояние пациента оставалось тяжелым. У ребенка с первых дней жизни наблюдалось нарушение развития, мышечная слабость, вялость, нарушение глотания, нарастающая дыхательная недостаточность с периодами десатурации до 85%, респираторный ацидоз. Проводилась респираторная, инфузионная, антибактериальная терапия. Предпринимались попытки экстубации, которые были безуспешны.

В связи с тяжелым состоянием ребенка и с целью определения диагностического алгоритма была проведена телеконсультация со специалистами Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Рекомендовано провести КТ легких и сердца с контрастированием, и для исключения наследственной патологии секвенирование митохондриального генома и клиническое секвенирование экзона. Материал отправлен в лабораторию «Геномед» (Москва). При КТ легких обнаружена аномалия развития бронхов — трахеальный бронх верхней доли правого легкого.

Короткие периоды спонтанного дыхания (6–8 дней) с подачей увлажненного кислорода через лицевую маску сменялись ухудшением состояния с развитием длительного апноэ, брадикардией, аспирацией грудным молоком, что потребовало перевода на ИВЛ. Стабильное состояние ребенка при спонтанном дыхании с кислородной поддержкой позволило осуществить перевод в детское психоневрологическое отделение Детского центра психоневрологии и эпилептологии Республиканской детской клинической больницы.

Повторно на стационарное лечение в это отделение пациент поступил в возрасте 1 года 6 мес. Неврологический статус при поступлении: сознание ясное, окружность головы 41,0 см, большой родничок размером 0,1 × 0,1 см на уровне костей свода черепа не напряжен, не пульсирует. Крик отсутствует. Глаза открывает, лицо симметричное. Зрачки равные, фотореакция сохранена. Двусторонняя гипотония. Сухожильные рефлексы не вызываются. Симптом Бабинского с обеих сторон. При вертикализации опора снижена. Голову не держит. Менингеальные знаки отрицательные. Познавательная-ориентировочная деятельность грубо снижена.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований: креатинфосфокиназа 112 ЕД/л (допустимое значение до 210 ЕД/л), аспартатаминотрансфераза 380 ЕД/л (референсное значение 0–59), аланинаминотрансфераза 661 ЕД/л (референсное значение 0–41).

Медико-генетический анализ: кариотип 46 XY; тандемная масс-спектрометрия: содержание аминокислот, ацилкарнитин и сукцинилациетона в крови в пределах референсных значений, данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено. Анализ мочи на ацидурию в пределах референсных значений. Результат анализа

на спинальную амиотрофию отрицательный. Клиническое секвенирование экзона: мутация в гене MTM1 (c.142_143delGA) — Myotubular myopathy, X-linked (310400), X-linked recessive (XLR).

КТ органов грудной клетки: субсегментарный ателектаз средней доли правого легкого. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру: синусовый ритм с ЧСС от 73 до 201 ударов в минуту, с эпизодами суправентрикулярной миграции водителя ритма, местами выраженная аритмия; регистрируются суправентрикулярные экстрасистолы с полной и неполной компенсаторной паузой. Эхокардиография: открытое овальное окно. Бронхоскопия: бронхомаляция правых и левых отделов трахеобронхиального дерева; картина диффузного катарального бронхита. Электроэнцефалография: без эпилептических паттернов. МРТ головного мозга: признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга, кефалогематома теменной области. На МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга патологических изменений не выявлено. Данные стимуляционной электронейромиографии: снижение амплитуды М-ответа при стимуляции *nn. tibialis et peroneus, nn. medianus dextra/sinistra*. Скорость распространения возбуждения и дистальная латентность сохранены. При игольчатой ЭМГ спонтанная активность в виде потенциалов фибрилляций и наличие острых волн не зарегистрированы.

Заключение генетика: миотубулярная миопатия, X-сцепленный вариант, вялый выраженный тетрапарез, бульбарный синдром, дыхательные нарушения.

Заключение ортопеда: сгибательные контрактуры коленных суставов, дисфункция мышц спины.

Учитывая данные анамнеза, клинико-неврологические, лабораторно-инструментальные показатели поставлен диагноз: «Миотубулярная миопатия, X-сцепленная форма, вялый выраженный тетрапарез, псевдобульбарный синдром тяжелой степени. Осложнения: дыхательная недостаточность II степени».

Сопутствующий диагноз: «Бронхолегочная дисплазия доношенных детей, классическая, тяжелой степени. Врожденный порок развития легких: бронхомаляция правых и левых отделов трахеобронхиального дерева. Открытое овальное окно. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, поздний восстановительный период. Сгибательные контрактуры коленных суставов. Дисфункция мышц спины». Проводилось лечение — инфузионная, антибактериальная, респираторная, нейрометаболическая терапия, ингаляции пульмикорта, массаж трофический, биопротон грудной клетки.

Перед выпиской из стационара проведен консилиум специалистов — предложено продолжить симптоматическую и нейрометаболическую терапию. Учитывая патогенез основного заболевания, наличие признаков поражения респираторной системы в структуре основной патологии, в целях профилактики развития воспалительных заболеваний и ателектаза легочной ткани показано использование интенсивной респираторной терапии с применением

неинвазивной ИВЛ, откашливателя, мешка Амбу, в том числе с обучением матери ребенка использования неинвазивной ИВЛ и вспомогательного медицинского оборудования в домашних условиях.

В дальнейшем ребенок наблюдался амбулаторно и в стационаре по месту жительства.

Последний осмотр ребенка в возрасте 2 лет 5 мес. Состояние стабильно тяжелое. Пониженного питания. Кожа бледная. Тургор мягких тканей снижен, подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. Грудная клетка — воронкообразная, симметричная, умеренное втяжение грудной клетки, умеренное участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, умеренное западение уступчивых мест грудной клетки. Слизистое отделяемое из верхних дыхательных путей. Аускультативно в легких ослабленное дыхание, хрипов нет. Показатели гемодинамики стабильные. Тоны сердца ритмичные ясные, пульс на *a. radialis* ритмичный, удовлетворительного наполнения. Язык влажный. Живот доступен глубокой пальпации, мягкий. Печень выступает из-под реберной дуги на 1–3 см. Селезенка не пальпируется. Функция тазовых органов не нарушена. Сгибательные контрактуры коленных суставов.

Неврологический статус: сознание ясное. Познавательно-ориентировочная деятельность грубо снижена. Речь отсутствует. Голосовая активность в виде вскрикиваний. Глаза открывает, фиксирует взор, слежение за предметом недостаточное. Зрачки равные, фотореакция сохранена. Умеренный двусторонний птоз. Гипомимия. Глотание нарушено. Кормление зондовое. Голову не держит, не сидит, не стоит, самостоятельно не ходит. Общая двигательная активность в виде хаотичных движений руками и ногами, самостоятельно переворачивается на бок, сидит при усаживании с поддержкой. Общая мышечная гипотония. Сила мышц конечностей снижена до 2–3 баллов. Сухожильные рефлексы отсутствуют. Патологических стопных знаков нет.

В домашних условиях ребенок постоянно находится на неинвазивной ИВЛ, используется откашливатель.

Проведена молекулярно-генетическая диагностика матери пациента методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Заключение: обнаружена мутация c.142_143del в гетерозиготном состоянии (c.142_143del/N). Таким образом, мать ребенка является носителем гена MTM1.

Обсуждение. Различают 3 формы МТМП: неонатальная, ранняя форма грудного и раннего детского возраста, поздняя форма, которая дебютирует в возрасте 10–30 лет [17]. В нашем клиническом наблюдении представлена неонатальная форма, которая проявляется с рождения ребенка признаками мышечной слабости, гипотонии, дыхательной недостаточности, вялым тетрапарезом, бульбарными нарушениями, необходимостью ИВЛ и потребностью в зондовом питании. Все эти патологические симптомы наблюдались у нашего пациента на протяжении всего периода курации с 2 мес. до 2 лет 5 мес. и соответствовали тяжелой форме заболевания с ранней

мышечной слабостью и X-сцепленным типом наследования, которую описали J.Z. Heckmatt и соавт. [3]. На протяжении двухлетнего наблюдения неврологические проявления заболевания углублялись, появились признаки отставания физического и умственного развития, ограничение двигательной активности. Респираторный синдром наряду с мышечной слабостью и гипотонией являлись ведущими в клинической картине у нашего пациента, что соответствует классическим описаниям ранних форм МТМП. Несмотря на характерные клинические проявления, имелись диагностические трудности, так как ряд врожденных заболеваний сопровождаются схожими симптомами — мышечной гипотонией, гипорефлексией и мышечной слабостью. Мышечная гипотония у новорожденных может быть и при патологии центральной нервной системы, но в отличие от периферической гипотонии, центральная сменяется на гипертонию после 6 мес. Критические состояния с дыхательной недостаточностью наблюдаются также при спинальных амиотрофиях. Результаты биопсии мышц не являются патогномоничными для МТМП, так как центральнонуклеарные включения в виде скопления в центре мышечного волокна группы ядер находят при врожденной миотонической дистрофии, которая представляет собой гистопатологическую фенокопию МТМП [4]. Результаты ЭНМГ подтвердили первичную мышечную патологию. Во всех случаях необходимо учитывать семейный анамнез, клиническое обследование матери и специфическое генетическое тестирование до начала биопсии мышц. Мутационный анализ гена миотубуларина (MTM1) в настоящее время доступен в диагностическом поиске. В перспективе планируется проводить исследование недавно идентифицированных мутаций в генах белка динамина-2 (ген DNМ2, 19p13.2) и белка амфифизина-2 (ген BIN1, 2q14), связанных с доминантными и рецессивными формами центральнонуклеарной миопатии [18]. В нашем наблюдении медико-генетическое исследование ребенка позволило исключить наследственные болезни обмена веществ (аминоацидопатии, органические ацидурии), спинальную амиотрофию и выявить причину заболевания, которой явилась мутация в гене миотубуларина (MTM1), характерная для X-сцепленного варианта МТМП.

Заключение. По всем характеристикам МТМП относится к врожденным миопатиям, при которых первично поражаются скелетные поперечно-полосатые мышцы. Общим проявлением миопатий является генерализованная мышечная слабость, проявляющаяся нередко уже с момента рождения. Представленное клиническое наблюдение обосновывает необходимость медико-генетического консультирования в каждом тяжелом случае неонатальной гипотонии у детей для исключения врожденных миопатий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Spiro AJ, Shy GM, Gonatas NK. Myotubular myopathy. Persistence of fetal muscle in an adolescent boy. *Arch. Neurol (Chicago)*. 1966;14:1–14. <https://doi.org/10.1001/archneur.1966.00470070005001>
2. Romero N. Centronuclear myopathy: A widening concept. *Neuromuscul. Disord*. 2010;20:223–8. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.01.014>
3. Heckmatt JZ, Sewry CA, Hodes D, Dubowitz V. Congenital centronuclear (myotubular) myopathy. A clinical, pathological and genetic study in eight children. *Brain*. 1985;108:941–964. <https://doi.org/10.1093/brain/108.4.941>
4. Laporte J, Hu LJ, Kretz C, Mandel JL, Kioschis P, Coy JF et al. A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast. *Nat Genet*. 1996;13:175–182. <https://doi.org/10.1038/ng0696-175>
5. Biancalana V, Beggs AH, Das S, Jungbluth H, Kress W, Nishino I et al. Clinical utility gene card for: centronuclear and myotubular myopathies. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(10). <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.91>
6. Kaplan J-G, Hamroun D. The 2013 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders. *Neuromuscul. Disord*. 2012;22:1108–35. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.10.021>
7. Annoussamy M, Lilien C, Gidaro T, Gargaun E, Chê V, Schara U et al. X-linked myotubular myopathy: A prospective international natural history study. *Neurology*. 2019;92(16):e1852–e1867. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007319>
8. Amburgey K, Tsuchiya E, de Chastonay S, Glueck M, Alvarez R, Nguyen CT et al. A natural history study of X-linked myotubular myopathy. *Neurology*. 2017;89:1355–1364. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004415>
9. Lawlor MW, Beggs AH, Buj-Bello A, Childers MK, Dowling JJ, James ES et al. Skeletal muscle pathology in X-linked myotubular myopathy: review with cross-species comparisons. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016;75:102–110. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlv020>
10. Казаков ВМ, Руденко ДИ, Стучевская ТР, Колынин ВО. Врожденные миопатии. Обзор клинко-генетических и морфологических особенностей отдельных форм. *Неврологический журнал*. 2018;23(1):9–15. [Kazakov VM, Rudenko DI, Stuchevskaya TR, Kolynin VO. Congenital myopathies. Review of clinical, genetic and morphological features of individual forms. *Neurological Journal*. 2018;23(1):9–15. (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-1-9-15>
11. Gangfuss A, Schmitt D, Roos A, Braun F, Annoussamy M, Servais L, Schara-Schmidt U. Diagnosing X-linked Myotubular Myopathy — A German 20-year Follow Up Experience. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(1):79–90. <https://doi.org/10.3233/JND-200539>
12. Gómez-Oca R, Cowling BS, Laporte J. Common Pathogenic Mechanisms in Centronuclear and Myotubular Myopathies and Latest Treatment Advances. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11377. <https://doi.org/10.3390/ijms222111377>
13. Lionello VM, Nicot A-S, Sartori M, Kretz Ch, Kessler P, Buono S, Djerroud S et al. Amphiphysin 2 modulation rescues myotubular myopathy and prevents focal adhesion defects in mice. *Sci Transl Med*. 2019;11(484):eaav1866. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav1866>
14. Motoki T, Fukuda M, Nakano T, Matsukage S, Fukui A, Akiyoshi S et al. Fatal hepatic hemorrhage by peliosis hepatis in X-linked myotubular myopathy: a case report. *Neuromuscul Disord*. 2013;23:917–921. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.06.008>
15. Beggs AH, Byrne BJ, De Chastonay S, Haselkorn T, Hughes I, James ES et al. A multicenter, retrospective medical record review of X-linked myotubular myopathy: the recensu study. *Muscle Nerve*. 2018;57:550–60. <https://doi.org/10.1002/mus.26018>
16. Lloyd A, Aggio D, Slocomb TL, Lee J, Beggs AH, Bilder DA. Estimation of the Quality-of-Life Impact of X-Linked Myotubular Myopathy. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(6):1047–1061. <https://doi.org/10.3233/JND-210686>

17. Харрисон Тинсли Р. Внутренние болезни. Кн. 7. Нервные болезни. Практика. М., 2006:3007 с. [Harrison Tinsley R. Internal diseases. Book 7. Nervous diseases. Practice. Moscow, 2006:3007 p. (In Russ.)].
18. Сухоруков ВС, Харламов ДА. Дифференциальная диагностика врожденных миопатий. *Нервно-мышечные болезни*. 2011;1:13–21. ID223240511 [Sukhorukov VS, Kharlamov DA. Differential diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscular diseases*. 2011;1:13–21. ID223240511 (In Russ.)].

Поступила 10.03.2023
Принята к печати 21.05.2023
