

НАСЛЕДСТВЕННАЯ СЕНСОМОТОРНАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

© *Е.Л. Габбасова*¹, *А.Е. Комиссаров*², *О.Е. Агранович*¹, *М.В. Савина*¹,
*Е.А. Коченова*¹, *С.И. Трофимова*¹, *А.Д. Слободина*², *Е. Шагмарданова*³,
*Л. Шигапова*³, *С.В. Саранцева*²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», Ленинградская область, Гатчина;

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань

■ Для цитирования: Габбасова Е.Л., Комиссаров А.Е., Агранович О.Е., и др. Наследственная сенсомоторная полинейропатия // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2020. – Т. 8. – Вып. 3. – С. 333–342. <https://doi.org/10.17816/PTORS21182>

Поступила: 18.02.2020

Одобрена: 07.04.2020

Принята: 24.08.2020

Обоснование. Врожденные контрактуры — это гетерогенная группа заболеваний. Они характеризуются различным прогнозом для пациента, и для их лечения применяют разные методы.

Клиническое наблюдение. В статье описан семейный случай наследственной сенсорно-моторной полинейропатии, обусловленной мутацией с.943G>A (p.Arg315Trp) в гене *TRPV4* (transient receptor potential vanilloid cation channel 4, NM_021625.4). Представлены клинико-неврологическая характеристика пациента, результаты генетического и нейрофизиологического исследования.

Обсуждение. Наиболее часто мутации в гене *TRPV4* приводят к трем основным заболеваниям: наследственной аутосомно-доминантной сенсомоторной нейропатии, тип 2С; скапулоперонеальной спинальной мышечной атрофии; врожденной непрогрессирующей дистальной спинальной мышечной атрофии с контрактурами. В статье подробно описана дифференциальная диагностика наследственной сенсомоторной полинейропатии, позволяющая практикующим врачам правильно верифицировать заболевание.

Заключение. Пациенты с врожденными множественными контрактурами нуждаются в наблюдении и ортопедов, и неврологов с включением в план обследования таких методов, как нейрофизиологический и генетический, что позволяет верифицировать заболевание, оптимизировать тактику лечения, а также прогнозировать его результаты.

Ключевые слова: артрогрипоз; сенсомоторная полинейропатия; ген *TRPV4*; экзомное секвенирование.

HEREDITARY SENSORY MOTOR POLYNEUROPATHY

© *E.L. Gabbasova*¹, *A.E. Komissarov*², *O.E. Agranovich*¹, *M.V. Savina*¹,
*E.A. Kochenova*¹, *S.I. Trofimova*¹, *A.D. Slobodina*², *E. Shagimardanova*³,
*L. Shigapova*³, *S.V. Sarantceva*²

¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC "Kurchatov Institute", Leningrad Region, Gatchina, Russia;

³ Kazan University, Kazan, Russia

■ For citation: Gabbasova EL, Komissarov AE, Agranovich OE, et al. Hereditary sensory motor polyneuropathy. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2020;8(3):333-342. <https://doi.org/10.17816/PTORS21182>

Received: 18.02.2020

Revised: 07.04.2020

Accepted: 24.08.2020

Background. Congenital contractures are a heterogeneous group of diseases with different prognosis and different treatment modalities.

Clinical case. This article describes a family case of hereditary sensory motor polyneuropathy caused by the mutation of c.943G>A (p.Arg315Trp) in the *transient receptor potential vanilloid cation channel 4 (TRPV4)* (NM_021625.4). The patient's clinical and neurological characteristics as well as the results of genetic and neurophysiological examinations are presented.

Discussion. Most often, mutations in the *TRPV4* lead to 3 main diseases: autosomal dominant hereditary sensory motor neuropathy, type 2C, scapuloperoneal spinal muscular atrophy, and congenital non-progressive distal spinal muscular atrophy with contractures. The present article describes in detail the differential diagnosis of hereditary sensory motor polyneuropathy to facilitate accurate verification of this disease by clinicians.

Conclusion. Patients with congenital multiple contractures need cooperative observation and examination by orthopedic surgeons and neurologists, including neurophysiological and genetic interventions in the examination plan for disease verification in order to optimize the treatment strategy and to predict the outcomes.

Keywords: arthrogryposis; sensory motor polyneuropathy; the gene *TRPV4*; DNA sequence.

Врожденные контрактуры — гетерогенная группа заболеваний с различной этиологией и клиническими проявлениями. Различают изолированные контрактуры, поражающие только один сегмент тела, и множественные, при которых вовлечены два сегмента тела и более. Наиболее частым проявлением изолированных контрактур является врожденная косолапость, встречающаяся с частотой 1 случай на 500 живорожденных [1]. В зарубежной литературе для клинического описания врожденных множественных контрактур, как правило, используют обобщающий термин «артрогрипоз». M. Vamshad et al. подразделяют артрогрипоз на три группы: амиоплазию; дистальные формы артрогрипоза; врожденные множественные контрактуры, которые проявляются различными синдромами, обусловленными поражением центральной нервной системы, а также различными нейромышечными заболеваниями [1]. По данным Lowry et al., частота встречаемости артрогрипоза составляет 1 случай на 3–56 тыс. живорожденных [2]. Наиболее общим типом артрогрипоза является амиоплазия, которая представляет собой спорадическое прогрессирующее заболевание, встречающееся с частотой 1 случай на 10 тыс. живорожденных [3].

За последние 30 лет достигнуты значительные успехи в верификации различных типов артрогрипоза, выявлении генов, ответственных за развитие данной патологии [3]. В настоящее время идентифицированы более 300 генов, ассоциированных с около 400 наследственных заболеваний, которые проявляются врожденными множественными контрактурами [4].

Клиническое наблюдение

Под нашим наблюдением находился пациент А. Ребенок от первой беременности. Роды на 42-й неделе через естественные родовые пути. Вес

при рождении 3600 г. При рождении поставлен диагноз «косолапость». При осмотре в возрасте 1,5 мес. выявлены гибательные контрактуры коленных суставов 30°, эквино-кава-варусная деформация левой стопы и эквино-плано-вальгусная деформация правой стопы (рис. 1). Учитывая клиническую картину, ребенку был поставлен диагноз артрогрипоза с поражением нижних конечностей и назначено консервативное лечение. Мальчику проводили этапное гипсование левой стопы по методу Понсети и правой стопы по методу Доббса, выполнена ахиллотомия на обеих стопах.

В 6,5 мес. ребенок был осмотрен неврологом. Из анамнеза: «Голову держит с 1,5 мес., переворачивается с 3,5 мес., сидит с 5,5 мес.; лепет с 4,5 мес.». Нейросонография головного мозга в пределах возрастной нормы. Ребенок контактный, выполняет задания, понимает обращенную речь. Говорит отдельные слова, до 10. Осмотр по черепно-мозговым нервам — в пределах нормы. Верхние конечности: активные и пассивные движения в полном объеме. Тонус мышц физиологический. Сила мышц до 5 баллов. Рефлексы с двуглавой, трехглавой мышцы, карпорадиальный симметричные, невысокие. Нижние конечности: при внешнем осмотре отмечены гипотрофия мышц голени и стоп, варусная деформация стоп. Ограничено пассивное тыльное и подошвенное сгибание стоп. Опора на полную стопу слабая, стоит с поддержкой недолго. Снижена сила мышц в проксимальных отделах нижних конечностей до 4 баллов, в дистальных отделах до 2 баллов. Гипотония, более выраженная в мышцах голени и стоп. Коленный, ахиллов рефлексы с обеих сторон не вызываются. На основании данных осмотра у ребенка был диагностирован нижний вялый парапарез.

В возрасте 7 мес. выполнена операция на правой стопе — открытое вправление таранной



Рис. 1. Деформации нижних конечностей у пациент А., 1,5 мес. до лечения: *а-в* — внешний вид конечностей; *г* — рентгенограмма тазобедренных суставов; *д-ж* — рентгенограмма стоп

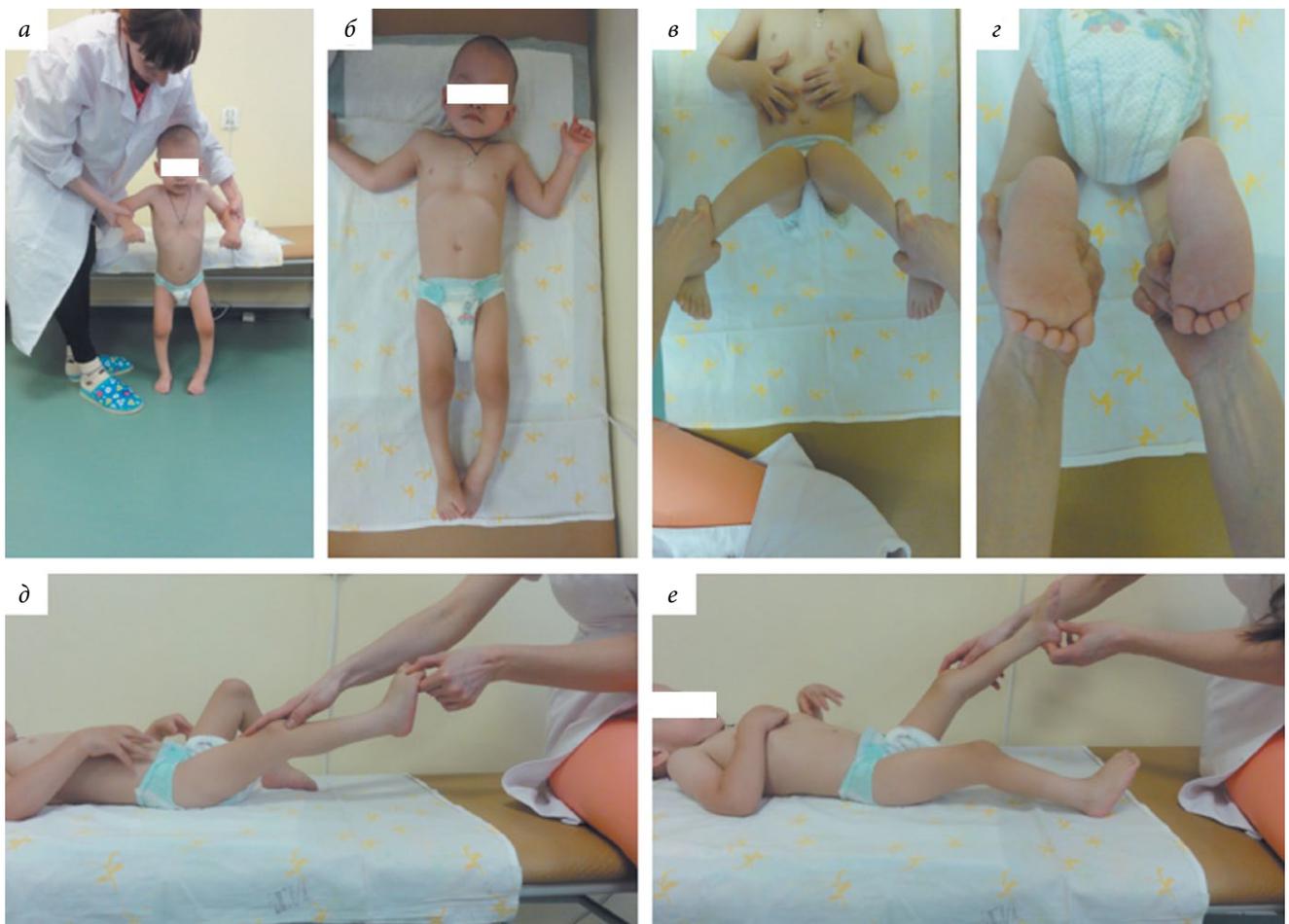


Рис. 2. Внешний вид пациента А. и нижних конечностей в возрасте 2 лет после лечения: *а* — вид стоя; *б* — варусная деформация голеней; *в* — ротационные движения в тазобедренных суставах; *г* — вид стоп; *д, е* — пассивные движения в коленных суставах

кости. В дальнейшем ребенок получил два курса восстановительного лечения, включающего массаж, лечебную физическую культуру, физиотерапию (электростимуляция мышц нижних конечностей, озокерит на область коленных суставов).

При осмотре в 2 года ребенок самостоятельно ходит с поддержкой за обе руки в подколенныхниках, с опорой на наружный отдел левой стопы. Мальчик пропорционального, нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Голова расположена по средней линии, нормального размера, округлой формы. Лицо симметричное. Ось позвоночника правильная. Движения во всех отделах позвоночника в полном объеме, безболезненные. Со стороны верхних конечностей — положение и ось верхних конечностей правильные, движения в суставах в полном объеме, длина $D = S$. Нижние конечности — длина $D = S$. Ось нижних конечностей варусная. Движения в тазобедренных суставах: отведение — 55° с двух сторон, сгибание — 130° , внутренняя ротация — 45° , наружная ротация — 60° с двух сторон. Движения в коленных суставах — сгибание

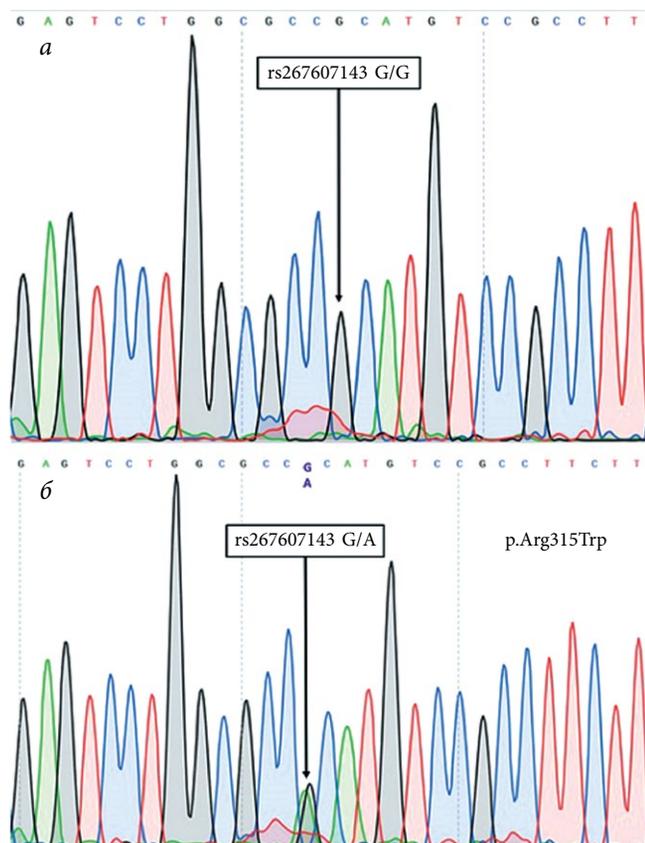


Рис. 3. Фрагменты электрофореграммы сиквенсов ДНК, соответствующей участку гена *TRPV4*, где обнаружена мутация (обозначена стрелкой). У здоровой матери присутствуют только нормальные аллели G (а). У пациента обнаружено гетерозиготное носительство двух аллелей (нормального G и мутантного A) в положении rs267607143 (б)

полное, разгибание до 170° справа и до 155° слева. Правая стопа в среднем положении. Левая стопа в положении супинации, задний отдел в положении эквинуса 10° (рис. 2).

Из анамнеза известно, что отец ребенка не ходит, передвигается в инвалидной коляске, у него деформации нижних конечностей с рождения (косопласть, сгибательные контрактуры коленных суставов). Со стороны верхних конечностей патологии не отмечено. В детском возрасте был оперирован на нижних конечностях (характер лечения неизвестен). В настоящее время отец профессионально занимается спортом (паралимпийское многоборье). Два брата и родители отца здоровы. Мать ребенка здорова. По материнской линии анамнез не отягощен.

Учитывая наследственный характер патологии, ребенку и его родителям проведено комплексное обследование.

Для поиска мутаций было выполнено экзомное секвенирование у двух членов семьи — проба и его отца. Тотальная ДНК была выделена из образцов цельной крови, полученной от пациентов. Выделенная ДНК была использована для конструирования библиотек (KAPA Library preparation kit, KapaBiosystems). Экзомное обогащение было проведено с помощью Nimble Gen Ez Cap Human v3.0 Exome Enrichment Kit (Roche) с дальнейшим секвенированием на платформе HiSeq 2500 (Illumina) в режиме парноконцевого чтения с длиной рида 100 пар оснований. Биоинформатическая обработка результатов выполнена следующим образом. Триммирование адаптеров и фильтрация прочтений низкого качества было осуществлено с применением программы Cutadaptand Trimmomatic. Картирование прочтений на референсный геном (GRch37/hg19) проводили с использованием алгоритма BWA-MEM. Поиск вариаций нуклеотидных последовательностей осуществляли с применением комбинации GATK HaplotypeCaller + UnifiedGenotyper (с получением составного VCF-файла). Для аннотации использовали комбинацию специализированных алгоритмов SnpSift, ANNOVAR SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, Eigen и AlamutBatch (оценка эффекта на сплайсинг, базы данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional), BIC database.

В результате экзомного секвенирования была обнаружена миссенс-мутация G>A в позиции 943 гена *TRPV4* (transient receptor potential vanilloid cation channel 4, NM_021625.4), которая вызывает аминокислотную замену Arg на Trp в позиции 315 соответствующего белка у отца и сына. Для подтверждения обнаруженных в ходе

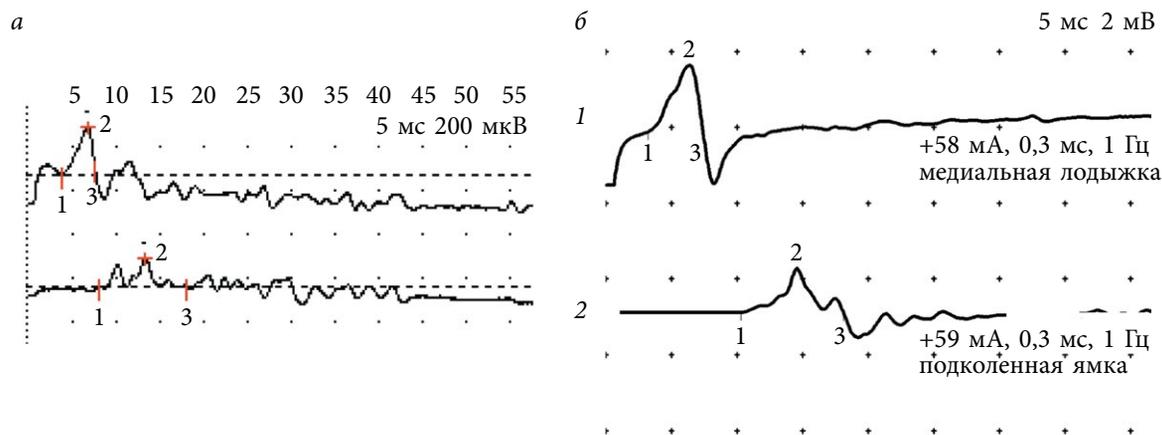


Рис. 4. М-ответы с *m. abd. hall. brev.* при стимуляции большеберцового нерва: а — у пациента А., 1,5 года; б — у отца пациента А., 25 лет

полноэкзомного секвенирования потенциальных мутаций отец и мать ребенка обследованы с помощью метода секвенирования по Сенгеру на оборудовании ABI PRISM 3730 (Applied Biosystems, США), которое подтвердило наличие гетерозиготного носительства выявленной мутации у пробанда и его отца, в то время как у матери ребенка такой мутации обнаружено не было (рис. 3).

С целью определения уровня поражения выполнено нейрофизиологическое обследование, включавшее электронейромиографию (ЭНМГ) с оценкой проведения, параметров ответов при стимуляции сенсорных волокон срединного, локтевого, икроножного нервов, моторных волокон локтевого, большеберцового, малоберцового нервов; а также игольчатую электромиографию (ЭМГ) *m. tibialis anterior*, *m. vastus lateralis*, *m. biceps brahii*.

При стимуляции сенсорных и моторных волокон верхних конечностей амплитуды сенсорных и моторных ответов (М-ответов) в пределах возрастной нормы, проведение по сенсорным и моторным волокнам верхних конечностей не нарушено. При стимуляции сенсорных волокон нижних конечностей амплитуды сенсорных ответов в пределах возрастной нормы, отмечено легкой степени замедление проведения по сенсорным волокнам со снижением скорости проведения импульсов (СПИ) до 38 м/с (возрастная норма >48 м/с). При стимуляции большеберцового и малоберцового нервов обнаружено выраженное снижение амплитуд М-ответов до 0,1–0,2 мВ, увеличение длительности М-ответов, увеличение полифазии М-ответов, что указывает на поражение периферических моторных волокон нижних конечностей по типу миелино- и аксонопатии. При проведении игольчатой ЭМГ *m. tibialis anterior*, *m. vastus lateralis* в покое

денервационной активности не выявлено. При активации потенциалы двигательных единиц увеличенной амплитуды и длительности, структура ЭМГ гиперсинхронная, что указывает на хронические нейрогенные изменения мышц нижних конечностей. При проведении игольчатой ЭМГ *m. biceps brachii* параметры потенциалов двигательных единиц в пределах возрастных нормативных показателей (рис. 4, а).

По данным ЭНМГ у пациента наблюдались признаки значительного поражения моторных волокон периферических нервов нижних конечностей по типу миелино- и аксонопатии; в легкой степени были поражены сенсорные волокна нижних конечностей по типу миелинопатии, отмечены хронические нейрогенные изменения мышц нижних конечностей. Признаков поражения сенсорных и моторных волокон периферических нервов верхних конечностей, поражения мотонейронов спинного мозга на уровне шейного утолщения, первично-мышечного поражения мышц верхних конечностей не выявлено.

При проведении ЭНМГ отцу пациента А. (25 лет) обнаружено выраженное снижение амплитуд М-ответов при стимуляции моторных волокон нижних конечностей (М-ответ при стимуляции малоберцового нерва — 0,1 мВ, большеберцового нерва — 4,7 мВ). Длительность, полифазия М-ответов увеличены за счет дисперсии проведения импульсов. Сенсорные ответы при стимуляции сенсорных волокон малоберцового нерва отсутствовали, икроножного нерва — в значительной степени снижены (2,3 мкВ). Скорость проведения импульсов по сенсорным волокнам икроножного нерва снижена — 38 м/с. При исследовании верхних конечностей СПИ по сенсорным и моторным волокнам была в норме. Амплитуды сенсорных и М-ответов при исследовании нервов верхних конечностей находились

в пределах нормативных показателей с обеих сторон (рис. 4, б).

Данные ЭНМГ отца пациента указывали на выраженную степень поражения сенсорных и моторных волокон периферических нервов нижних конечностей по типу миело- и аксонопатии. Изменения симметричные и характерны для проявлений сенсомоторной полинейропатии нижних конечностей. При проведении ЭНМГ матери ребенка нарушений не выявлено.

Обсуждение

TRPV4 (transient receptor potential vanilloid cation channel 4), будучи осмо-, хемо- и механо-чувствительным рецептором, участвует в поддержании притока Ca^{2+} внутрь клетки, а также обладает высокой активностью в процессе созревания периферических нервов и играет важную роль в стимуляции нейрогенеза, синаптогенеза и роста аксонов [5–7]. Значение TRPV4 в созревании клеток не ограничивается нервной тканью. Так, блокирование TRPV4 в остеокластах вызывает уменьшение их числа и активности, а также нарушение моделирования кости [8].

Наиболее часто мутации в гене *TRPV4* приводят к трем заболеваниям: наследственной ауто-сомно-доминантной сенсомоторной нейропатии, тип 2С (ОМIM# 606071); скапулоперонеальной спинальной мышечной атрофии (ОМIM# 181405), врожденной непрогрессирующей дистальной спинальной мышечной атрофии с контрактурами (ОМIM# 600175). В то же время описаны случаи мутаций в данном гене при ряде ауто-сомно-доминантных скелетных дисплазий, таких как метотропическая дисплазия, спондилометафизарная дисплазия, тип Козловского, брахиолмия, а также случаи сочетания скелетных дисплазий и периферических полинейропатий [9, 10].

TRPV4-ассоциированная дистальная спинальная мышечная атрофия (непрогрессирующая с контрактурами) характеризуется доброкачественным течением, схожим клиническим фенотипом, а также признаками моторной нейропатии, выявляемыми при нейрофизиологическом исследовании. При данном заболевании преимущественно поражаются нижние конечности (у пациентов часто наблюдается косолапость), кроме того, у некоторых из них отмечается парез голосовых связок. P. Fleury и G. Hageman (1985) опубликовали результаты обследования 21 пациента из одной семьи с данной патологией. У всех пациентов преимущественно были поражены нижние конечности, при этом у 15 из них наблюдались

врожденные контрактуры нижних конечностей, а у остальных контрактур не было, но выявлена непрогрессирующая слабость в дистальных отделах нижних конечностях [11].

Скапулоперонеальная форма спинальной мышечной атрофии, вызываемая мутацией в гене *TRPV4*, включает прогрессирующую мышечную слабость перонеального компартмента и мышц лопатки в сочетании с парезом голосовых связок или транзиторной дисфонией. В литературе описаны семейные случаи заболевания с различным течением болезни у родственников [12, 13]. G. Berciano et al. (2011) наблюдали мать и дочь с данной патологией. У матери с рождения отмечались покатые плечи, в 20 лет у нее появилась слабость в дистальных отделах нижних конечностей, а несколько позже развилась транзиторная дисфония. У дочери при рождении обнаружены контрактуры в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах, а к 1,5 годам в связи с трахеомалацией ей была выполнена трахеостомия. Со стороны верхних конечностей наблюдался вялый парез. Неврологическая симптоматика у ребенка не прогрессировала. На основании обследования у матери и ребенка была диагностирована дистальная спинальная мышечная атрофия [13]. R. DeLong et al. (1992) отмечали феномен антиципации в исследовании семейного случая скапулоперонеальной спинальной мышечной атрофии и нарастающую в течение жизни мышечную слабость, при этом возраст манифестирования заболевания был прямо пропорционален степени инвалидизации [14].

Наследственная сенсомоторная нейропатия с ауто-сомно-доминантным типом наследования (СМТ2С) — аксональная нейропатия с патогномичным для заболевания парезом голосовых связок и диафрагмы [15–17]. Однако данные признаки наблюдаются не во всех случаях, что затрудняет диагностику данной нозологии [18]. При возникновении в детском возрасте заболевание протекает более тяжело, развивается затруднение дыхания вследствие ларингомалации [16, 17].

Схожий с представленным нами случай был описан S. Aharoni et al. в 2011 г. Авторы наблюдали девочку с врожденными контрактурами коленных суставов, косолапостью и двусторонним врожденным вывихом бедер. Помимо ортопедической патологии у ребенка присутствовали стридор, парез голосовых связок. Мышечная слабость преимущественно отмечалась в нижних конечностях. У братьев девочки наблюдалась сходная клиническая картина. У матери ребенка с раннего возраста был хриплый голос, но ортопедическая

патология отсутствовала. С 30 лет у нее начал прогрессировать дистальный вялый парез. С помощью нейрофизиологического исследования девочки и членов семьи были выявлены признаки сенсомоторной полинейропатии [19].

В литературе описаны случаи возникновения в одной семье разной патологии: сенсомоторной полинейропатии и дистальной формы спинальной мышечной атрофии [9, 20].

Нейрофизиологическое исследование играет важную роль в обследовании пациентов с врожденными множественными контрактурами. В большинстве случаев у пациентов с врожденным множественным артрогрипозом поражаются мотонейроны спинного мозга, что проявляется нейрогенными изменениями мышц верхних и нижних конечностей. При этом нарушение функции периферических моторных волокон носит, как правило, характер аксонопатии и проявляется снижением амплитуды М-ответов, в то время как проведение по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов и амплитуды сенсорных потенциалов остаются в норме. В представленном клиническом наблюдении помимо аксонопатии моторных волокон обнаружены признаки миелінопатии периферических нервов нижних конечностей в виде выраженного увеличения длительности и полифазии М-ответов. Снижение М-ответов при выраженной миелінопатии может быть обусловлено как дисперсией проведения импульсов, так и вторичными аксональными нарушениями. ЭНМГ-исследование у отца мальчика позволило выявить аналогичные изменения моторных волокон нижних конечностей, указывающие на миелінопатию (полифазия, увеличение длительности М-ответов), при этом степень нарушений проведения по моторным волокнам у отца (по данным амплитуды М-ответов, выраженности полифазии, длительности М-ответов) была меньше по сравнению со степенью нарушений моторных волокон у ребенка.

В дифференциальной диагностике уровня поражения периферического мотонейрона ключевым является исследование сенсорных волокон. Признаки нарушений функции сенсорных волокон указывают на поражение периферических нервов при сенсорной и сенсомоторной полинейропатии. Снижение амплитуды сенсорных потенциалов связано с аксонопатией, снижение СПИ по сенсорным волокнам — с миелінопатией. Отсутствии признаков поражения сенсорных волокон при наличии поражения моторных — патогномичный признак для поражения периферического мотонейрона на любом уровне. При этом ЭНМГ-изменения при поражении мотонейрона

как на уровне передних рогов спинного мозга, так и при аксональной моторной полинейропатии практически не отличаются. Только выявление прогрессирования нарушений по сенсорным волокнам в динамике заболевания может помочь в таких случаях точно определить уровень поражения при проведении дифференциальной диагностики.

У наблюдаемого нами ребенка, несмотря на маленький возраст и технические трудности регистрации, выделены сенсорные потенциалы при стимуляции срединного и поверхностного малоберцового нервов. Амплитуды сенсорных потенциалов были в норме, но отмечалось негрубое снижение СПИ по сенсорным волокнам нижних конечностей (36 м/с при возрастной норме >48 м/с). Снижение СПИ свидетельствует о замедлении проведения импульсов при миелінопатии сенсорных волокон. Однако, учитывая возраст пациента и особенности теплообмена у детей, нельзя полностью исключать влияние на показатели сенсорных ответов условий регистрации (низкую температуру кожи стоп ребенка при исследовании).

При проведении ЭНМГ у отца потенциалы сенсорных волокон нижних конечностей были нарушены, а ЭНМГ-изменения моторных и сенсорных волокон полностью соответствовали нейрофизиологическим проявлениям сенсомоторной полинейропатии нижних конечностей. Нарушений по сенсорным и моторным волокнам верхних конечностей как у ребенка, так и у отца выявлено не было.

Таким образом, клинические проявления у пациента (врожденные контрактуры нижних конечностей), семейный характер нарушений (врожденные контрактуры нижних конечностей, мутация в гене *TRPV4* у отца и ребенка), изменения, диагностированные по данным ЭНМГ у отца и ребенка, указывали на идентичный характер нарушений. Обнаруженные изменения у ребенка с контрактурами нижних конечностей были расценены как проявления сенсомоторной полинейропатии нижних конечностей с преобладанием по степени поражения моторных волокон, легким (прогрессирующим, учитывая изменения у отца) поражением сенсорных волокон преимущественно по типу миелінопатии.

Заключение

Пациенты с врожденными множественными контрактурами нуждаются в наблюдении и обследовании и ортопедами, и неврологами для исключения различных вариантов нейромышечных

заболеваний. Помимо стандартных клинико-неврологического и рентгенологического методов в протокол обследования необходимо включить нейрофизиологический и генетический методы, что позволяет верифицировать заболевание, оптимизировать тактику лечения, а также прогнозировать его результаты.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическая экспертиза. Все законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию медицинских данных.

Вклад авторов

Е.Л. Габбасова, О.Е. Агранович, С.В. Саранцева — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, окончательное утверждение версии статьи.

А.Е. Комиссаров — получение результатов, анализ данных.

С.И. Трофимова, Е.А. Коченова, А.Д. Слободина — анализ полученных данных, обзор литературы, подготовка рукописи для подачи в журнал.

М.В. Савина — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, проведение нейрофизиологического исследования.

Е.И. Шагмарданова, Л.Х. Шигапова — подготовка материала, проведение экзомного секвенирования.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Bamshad M, Van Heest AE, Pleasure D. Arthrogryposis: A review and update. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91 Suppl 4:40-46. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.00281>.
2. Lowry RB, Sibbald B, Bedard T, Hall JG. Prevalence of multiple congenital contractures including arthrogryposis multiplex congenita in Alberta, Canada, and a strategy for classification and coding. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(12):1057-1061. <https://doi.org/10.1002/bdra.20738>.
3. Hall JG. Arthrogryposis (multiple congenital contractures): Diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):464-472. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.03.008>.
4. Hall JG, Kiefer J. Arthrogryposis as a syndrome: Gene ontology analysis. *Mol Syndromol.* 2016;7(3):101-109. <https://doi.org/10.1159/000446617>.
5. Everaerts W, Nilius B, Owsianik G. The vanilloid transient receptor potential channel TRPV4: From structure to disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2010;103(1):2-17. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2009.10.002>.
6. Jang Y, Jung J, Kim H, et al. Axonal neuropathy-associated TRPV4 regulates neurotrophic factor-derived axonal growth. *J Biol Chem.* 2012;287(8):6014-6024. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.316315>.
7. Landouze G, Zdebek AA, Martinez TL, et al. Mutations in TRPV4 cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2C. *Nat Genet.* 2010;42(2):170-174. <https://doi.org/10.1038/ng.512>.
8. Masuyama R, Vriens J, Voets T, et al. TRPV4-mediated calcium influx regulates terminal differentiation of osteoclasts. *Cell Metab.* 2008;8(3):257-265. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.08.002>.
9. Echaniz-Laguna A, Dubourg O, Carlier P, et al. Phenotypic spectrum and incidence of TRPV4 mutations in patients with inherited axonal neuropathy. *Neurology.* 2014;82(21):1919-1926. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000450>.
10. Cho TJ, Matsumoto K, Fano V, et al. TRPV4-pathway manifesting both skeletal dysplasia and peripheral neuropathy: A report of three patients. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(4):795-802. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35268>.
11. Fleury P, Hageman G. A dominantly inherited lower motor neuron disorder presenting at birth with associated arthrogryposis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48(10):1037-1048. <https://doi.org/10.1136/jnnp.48.10.1037>.
12. Biasini F, Portaro S, Mazzeo A, et al. TRPV4 related scapuloperoneal spinal muscular atrophy: Report of an Italian family and review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(4-5):312-315. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.02.010>.
13. Berciano J, Baets J, Gallardo E, et al. Reduced penetrance in hereditary motor neuropathy caused by TRPV4 Arg269Cys mutation. *J Neurol.* 2011;258(8):1413-1421. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-5947-7>.
14. DeLong R, Siddique T. A large New England kindred with autosomal dominant neurogenic scapuloperoneal amyotrophy with unique features. *Arch Neurol.* 1992;49(9):905-908. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530330027010>.
15. Landouze G, Sullivan JM, Johnson JO, et al. Exome sequencing identifies a novel TRPV4 mutation in a CMT2C family. *Neurology.* 2012;79(2):192-194. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31825f04b2>.
16. Chen DH, Sul Y, Weiss M, et al. CMT2C with vocal cord paresis associated with short stature and mutations in the TRPV4 gene. *Neurology.* 2010;75(22):1968-1975. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ffe4bb>.

17. Klein CJ, Shi Y, Fecto F, et al. TRPV4 mutations and cytotoxic hypercalcemia in axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathies. *Neurology*. 2011;76(10):887-894. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820f2de3>.
18. Evangelista T, Bansagi B, Pyle A, et al. Phenotypic variability of TRPV4 related neuropathies. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(6):516-521. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.03.007>.
19. Aharoni S, Harlalka G, Offiah A, et al. Striking phenotypic variability in familial TRPV4-axonal neuropathy spectrum disorder. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(12):3153-3156. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34327>.
20. Fleming J, Quan D. A case of congenital spinal muscular atrophy with pain due to a mutation in TRPV4. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(12):841-843. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.09.013>.

Сведения об авторах

Елена Леонидовна Габбасова — врач-невролог отделения артрогрипоза. ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-9908-0327>. E-mail: alenagabbasova@yandex.ru.

Артем Евгеньевич Комиссаров — лаборант-исследователь. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», Ленинградская область, Гатчина. <https://orcid.org/0000-0002-3564-1698>. E-mail: tem3650@yandex.ru.

Ольга Евгеньевна Агранович — д-р мед. наук, руководитель отделения артрогрипоза. ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6655-4108>. E-mail: olga_agranovich@yahoo.com.

Маргарита Владимировна Савина — канд. мед. наук, руководитель лаборатории физиологических и биомеханических исследований. ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-8225-3885>. E-mail: drevma@yandex.ru.

Евгения Александровна Коченова — канд. мед. наук, врач — ортопед-травматолог отделения артрогрипоза. ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-6231-8450>. E-mail: jsummer84@yandex.ru.

Elena L. Gabbasova — MD, neurologist of the Department of Arthrogyposis. H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9908-0327>. E-mail: alenagabbasova@yandex.ru.

Artem E. Komissarov — research laboratory assistant. Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC "Kurchatov Institute", Leningrad Region, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3564-1698>. E-mail: tem3650@yandex.ru.

Olga E. Agranovich — MD, PhD, D.Sc., Supervisor of the Department of Arthrogyposis. H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6655-4108>. E-mail: olga_agranovich@yahoo.com.

Margarita V. Savina — PhD, Head of the Laboratory of Physiological and Biomechanical Research. H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8225-3885>. E-mail: drevma@yandex.ru.

Evgenija A. Kochenova — MD, PhD, orthopedic surgeon of the Department of Arthrogyposis. H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6231-8450>. E-mail: jsummer84@yandex.ru.

Светлана Ивановна Трофимова — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артрогрипоза. ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-2690-7842>. SPIN-code: 5833-6770. AuthorID: 663932. E-mail: trofimova_sv@mail.ru.

Александра Дмитриевна Слободина — аспирант. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», Ленинградская область, Гатчина. <https://orcid.org/0000-0002-5604-0269>. E-mail: sashyliksslobodina@mail.ru.

Елена Ильясовна Шагимарданова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник. Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань. <https://orcid.org/0000-0003-2339-261X>. E-mail: rjuka@mail.ru.

Лейля Хуззатовна Шигапова — научный сотрудник. Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань. <https://orcid.org/0000-0001-6292-6560>. E-mail: Shi-leyla@yandex.ru.

Светлана Владимировна Саранцева — заведующая лабораторией. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», Ленинградская область, Гатчина. <https://orcid.org/0000-0002-3943-7504>. E-mail: svesar1@yandex.ru.

Svetlana I. Trofimova — MD, PhD, research associate of the Department of Arthrogyriposis. H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2690-7842>. SPIN-code: 5833-6770. AuthorID: 663932. E-mail: trofimova_sv@mail.ru.

Alexandra D. Slobodina — PhD student. Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC "Kurchatov Institute", Leningrad Region, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-5604-0269>. E-mail: sashyliksslobodina@mail.ru.

Elena I. Shagimardanova — PhD (in Biol.), senior research associate. Kazan University, Kazan, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2339-261X>. E-mail: rjuka@mail.ru.

Leila H. Shigapova — research associate. Kazan University, Kazan, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6292-6560>. E-mail: Shi-leyla@yandex.ru.

Svetlana V. Sarantseva — MD, PhD, Head of the Laboratory. Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC "Kurchatov Institute", Leningrad Region, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3943-7504>. E-mail: svesar1@yandex.ru.