

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.05.36-38>

Характеристика выборки пациентов с наследственными артрогрипозами

Мельник Е.А.¹, Маркова Т.В.¹, Агранович О.Е.², Трофимова С.И.², Рыжкова О.П.¹, Дадали Е.Л.¹

1 – ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

2 – ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера
196603, г. Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68

Представлены результаты анализа эффективности использования методов массового параллельного секвенирования для диагностики наследственных артрогрипозов на основе сформированной выборки из 227 пациентов. Показано, что использование таргетной панели генов, полного экзона или генома позволяет уточнить диагноз у 69% пациентов с клиническими признаками артрогрипоза. Посчитаны доли отдельных нозологических групп наследственных артрогрипозов. Выявлено, что на долю нервно-мышечных артрогрипозов приходится 42% из всех диагностированных, из них 76% миогенной этиологии.

Ключевые слова: наследственные артрогрипозы, контрактуры, массовое параллельное секвенирование

Для цитирования: Мельник Е.А., Маркова Т.В., Агранович О.Е., Трофимова С.И., Рыжкова О.П., Дадали Е.Л. Характеристика выборки пациентов с наследственными артрогрипозами. *Медицинская генетика* 2025; 24(5): 36–38.

Автор для корреспонденции: Мельник Е.А.; e-mail: evmel88@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для ФГБНУ МГНЦ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 29.05.2025

Принята: 10.06.2025

Characteristics of a cohort of patients with hereditary arthrogryposis

Melnik E.A.¹, Markova T.V.¹, Agranovich O.E.², Trofimova S.I.², Ryzhkova O.P.¹, Dadali E.L.¹

1 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

2 – G.I. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery
64-68, Parkovaya st., Pushkin, Saint Petersburg, 196603, Russian Federation

The results of analyzing the efficiency of mass parallel sequencing methods for the diagnosis of hereditary arthrogryposis on the basis of a cohort of 227 patients are presented. It is shown that the use of a target gene panel, whole exome or genome sequencing allows to confirm the diagnosis in 69% of patients with clinical signs of arthrogryposis. The proportions of specific nosological groups of hereditary arthrogryposis were estimated. It was revealed that the neuromuscular arthrogryposis represents 42% of all diagnosed arthrogryposis, of which 76% are myogenic.

Keywords: hereditary arthrogryposis, contractures, massively parallel sequencing.

For citation: Melnik E.A., Markova T. V., Agranovich O.E., Trofimova S.I., Ryzhkova O.P., Dadali E.L. Characteristics of a cohort of patients with hereditary arthrogryposis. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(5): 36–38. (In Russian).

Corresponding author: Melnik E.A.; e-mail: evmel88@gmail.com

Funding. The study was carried out under the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education for the Research Centre for Medical Genetics.

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

Recieved: 29.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Введение

Наследственные артрогрипозы (НА) — группа генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся врожденными контрактурами двух и более уровней суставов, которые формируются внутриутробно в результате гипокинезии плода. НА включают широкий спектр заболеваний, возникающих в результате нарушения структуры генов, кодирующих белки, необходимые для формирования или функционирования скелетных мышц, нервно-мышечных синапсов, мотонейронов спинного мозга, периферических нервов, соединительной ткани сухожилий и суставов или центральной нервной системы [1, 2]. Показано, что у большинства пациентов причиной возникновения НА, преимущественно дистальных, является нарушение структуры и функции белков мышечного волокна, осуществляющих мышечное сокращение во внутриутробном периоде [3]. Использование в последнее десятилетие геномных технологий в диагностике наследственных заболеваний привело к идентификации в общей сложности 402 генов, патогенные варианты в которых приводят к возникновению заболеваний, сопровождающихся врожденным артрогрипозом [4].

К настоящему времени в литературе отсутствуют работы, посвященные проведению клинико-генетических корреляций в отдельных группах НА, что связано с ограниченным размером анализируемых выборок пациентов, обследованных с помощью современных молекулярно-генетических методов.

Цель настоящего исследования — оценить доли отдельных нозологических групп в сформированной выборке пациентов с НА.

Методы

В исследование включено 227 пациентов с подозрением на НА. Комплексное обследование пациентов включало: генеалогический анализ, клинический осмотр, оценку рентгенограмм, МРТ головного и спинного мозга, мышц, электронейромиографическое исследование, методы массового параллельного секвенирования (таргетная панель генов, ответственных за развитие артрогрипоза, полный экзом или геном).

Результаты

Проведено комплексное клиническое и молекулярно-генетическое обследование 227 пациентов ($n=97$, 43% мужского и $n=130$, 57% женского пола) из 208 се-

мей с признаками врожденного артрогрипоза. Семейные случаи составили 8% ($n=19$), изолированные — 92% ($n=208$). Возраст варьировал от 21 суток жизни до 53 лет. В результате использования различных методов массового параллельного секвенирования удалось установить молекулярную этиологию заболевания у 157 из 227 пробандов, что составило 69% случаев. В 31% случаев ($n=70$) у пробандов с клиническими проявлениями артрогрипоза на основании использования секвенирования полного генома этиологический фактор установить не удалось. Большинство генетических вариантов (54%) наследовалось аутосомно-доминантно, доля аутосомно-рецессивных вариантов составила 39%, а X-сцепленных доминантных — 7%.

В зависимости от локализации и функции белковых продуктов генов, ответственных за возникновение НА, нами выделены пять нозологических групп: нервно-мышечные (миогенные и нейрогенные), скелетные, соединительнотканые и синдромальные формы с поражением ЦНС и определены их доли в общей выборке. Показано, что у 42% пациентов патологические контрактуры суставов были обусловлены нарушением нейро-мышечного аппарата. В 33% случаев артрогрипозы возникали в результате аномального формирования суставных поверхностей и эпиметафизарных зон роста трубчатых костей. На долю синдромальных форм артрогрипоза с поражением ЦНС приходится 18% случаев. Первичное системное поражение соединительной ткани явилось причиной артрогрипоза у 7% пациентов выборки. Суммарно у пациентов всех нозологических групп выявлено 152 варианта нуклеотидной последовательности в 35 генах, из которых 54 обнаружено впервые (36%).

Белковые продукты генов, ответственных за возникновение НА, в наибольшем количестве экспрессируются в эмбриональном периоде в мышечных волокнах: изоформы сократительного белка миозина (*MYH3*, *MYH8*); белки, регулирующие мышечное сокращение — тропомиозин (*TPM2*), тропонины (*TNNI2*, *TNNI3*); структурные белки (*UTRN*, *TTN*); белки, нарушающие активность ферментов мышечного волокна (*ECEL1*). Доля миогенных форм составила 76% от всех нервно-мышечных НА. Белковые продукты трех генов (*GLE1*, *DYNC1H1*, *BICD2*) функционируют в передних рогах спинного мозга и приводят к формированию фенотипа спинальной мышечной атрофии с артрогрипозом. На долю нейрогенных форм пришлось 10% от всех нервно-мышечных НА. Белковый продукт только одного гена *PIEZO2* экспрессируется в спинно-мозговых ганглиях сенсорных нервных волокон, нарушение

функции каналов которых также оказывает влияние на внутриутробное развитие мышц. Эти формы составили 14% от всех нервно-мышечных НА.

Выводы

Представлены доли различных нозологических вариантов в выборке из 227 пациентов с НА. Показано, что 42% случаев относятся к артрогрипозом нервно-мышечной этиологии, 33% возникают при нарушении формирования скелета. В структуре нервно-мышечных НА большинство (76%) представлено миогенными. Выявлено 54 новых варианта в генах, ответственных за НА, что составило 36% от всех обнаруженных вариантов нуклеотидной последовательно-

сти. Результаты помогут совершенствовать представления о патогенетических механизмах отдельных генетических типов и в перспективе помогут в разработке специфической терапии.

Литература/References

1. Hall J.G., Kimber E., Dieterich K. Classification of arthrogryposis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(3):300-303.
2. Bamshad M., Van Heest A.E., Pleasure D. Arthrogryposis: a review and update. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(Suppl 4):40-46.
3. Beecroft S.J., Lombard M., Mowat D. et al. Genetics of neuromuscular fetal akinesia in the genomics era. *J Med Genet.* 2018;55(8):505-514.
4. Kiefer J., Hall J.G. Gene ontology analysis of arthrogryposis (multiple congenital contractures). *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(3):310-326.