

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Большакова О.И.¹, Комиссаров А.Е.¹, Жеребятьева О.О.², Миронов А.Ю.^{3,4}, Саранцева С.В.¹

АРТРОГРИПОЗ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И РОЛЬ ИНФЕКЦИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», 188300, Гатчина, Россия;

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 460000, Оренбург, Россия;

³ФГБУ Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», 115682, Москва, Россия

Артрогрипоз является одной из наиболее тяжёлых патологий среди врождённых пороков развития опорно-двигательного аппарата. Этиология заболевания остается неясной, схема лечения определяется на основе клинических данных. Для усиления значимости клинических лабораторных исследований в диагностике необходимо лучше понимать механизмы развития патологии. Одним из многочисленных факторов, способствующих формированию не генетических форм артрогрипоза у человека, считаются внутриутробные инфекции (ВУИ), в частности, вирусной этиологии. В обзоре проанализированы работы, посвящённые связи возбудителей инфекций с развитием артрогрипоза. Рассмотрены этиология и клиническая лабораторная диагностика заболевания, продемонстрированы общие черты инфекций, провоцирующих развитие артрогрипоза не только у человека, но и у животных.

Ключевые слова: артрогрипоз; контрактуры; акинезия; диагностика; инфекции; вирус Зика; обзор.

Для цитирования: Большакова О.И., Комиссаров А.Е., Жеребятьева О.О., Миронов А.Ю., Саранцева С.В. Артрогрипоз: клиническая лабораторная диагностика и роль инфекций (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68(10): 612-619.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-10-612-619>.

Для корреспонденции: Большакова Ольга Игоревна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории экспериментальной генетики Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»; e-mail: bolshakova_oi@pnpi.nrcki.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФ № 23-24-00555 «Клеточные и молекулярные механизмы артрогрипоза».

Поступила 20.07.2023

Принята к печати 26.07.2023

Опубликовано 00.10.2023

Bolshakova O.I.¹, Komissarov A.E.¹, Zherebyatyeva O.O.², Mironov A.Yu.^{3,4}, Sarantseva S.V.¹

ARTHROGRYPOSIS: CLINICAL LABORATORY DIAGNOSIS AND THE ROLE OF INFECTIONS (REVIEW OF LITERATURE)

¹Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov, NRC “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia;

²Orenburg State Medical University (OrSMU), Orenburg, Russia;

³G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

⁴Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Arthrogryposis is one of the most severe pathologies among congenital malformations of the musculoskeletal system. The etiology of the disease remains unclear, and the treatment regimen is determined on the basis of clinical data. To enhance the significance of clinical laboratory research in diagnosis, it is necessary to better understand the mechanisms of pathology development. One of the many factors contributing to the formation of non-genetic forms of arthrogryposis in humans are intrauterine infections (IUI), in particular viral etiology. The review analyzed the work on the relationship of infectious agents with the development of arthrogryposis. The etiology and clinical laboratory diagnostics of the disease are considered, the common features of infections that provoke the development of arthrogryposis not only in humans, but also in animals, are demonstrated.

Key words: arthrogryposis; contractures; akinesia; diagnostics; infections; Zika virus, review.

For citation: Bolshakova O.I., Komissarov A.E., Zherebyatyeva O.O., Mironov A.Yu., Sarantseva S.V. Arthrogryposis: clinical laboratory diagnosis and the role of infections (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (10): 612-619. (in Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-10-612-619>.

For correspondence: Bolshakova Olga Igorevna, Ph.D. senior researcher of Laboratory of Experimental Genetics, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov, NRC “Kurchatov Institute”; e-mail: bolshakova_oi@pnpi.nrcki.ru

Information about authors:

Bolshakova O.I., <https://orcid.org/0000-0003-3761-3014>;
Komissarov A.E., <https://orcid.org/0000-0002-3564-1698>;
Zherebyateva O.O., <https://orcid.org/0000-0002-6751-3519>;
Mironov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;
Sarantseva S.V., <https://orcid.org/0000-0002-3943-7504>.

Conflict of interest. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Funding. *The work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 23-24-00555, Cellular and molecular mechanisms of arthrogyposis).*

Received 20.07.2023

Accepted 26.07.2023

Published 00.10.2023

Введение. Артрогрипоз (*син.*: врождённый множественный артрогрипоз) - врождённое заболевание, характеризующееся контрактурами двух и более крупных суставов несмежных областей [1-4]. В настоящее время артрогрипоз рассматривают как общий термин, описывающий несколько групп заболеваний, таких как дистальный артрогрипоз (который, в свою очередь, делится на ряд подгрупп), амиоплазию (классический артрогрипоз) и врождённые контрактуры суставов при синдромах и других заболеваниях (миопатии, дистрофическая дисплазия и др.) [3,5]. Частота встречаемости указанной патологии по разным оценкам составляет 1 случай на 3 тыс. новорожденных [6]. Классификации форм заболевания обсуждаются в литературе, однако ни одна из них не является полной, поскольку на сегодняшний день отсутствует понимание основных механизмов патологии [7,8]. Описано более 150 факторов, вызывающих данное заболевание. Среди них: вирусные и бактериальные инфекции, физические факторы, химические вещества, лекарственные препараты, ограничение внутриматочного пространства (аномалии формы матки), плацентарная недостаточность, многоводие, маловодие [1,9]; хронические заболевания матери [1,5]. Примерно в 30% случаев артрогрипоза обнаруживаются генетические варианты и хромосомные аномалии [10]. При этом фенотип может быть обусловлен мутациями в различных генах, что свидетельствует о генетической гетерогенности заболевания [9]. Описано 402 гена, связанных с различными типами артрогрипоза, однако большинство случаев - спорадические [11]. На практике же часто наблюдается сочетание различных причин, что наталкивает на поиск общих молекулярно-клеточных основ патогенеза данного заболевания и общих путей, по которым может развиваться патология вне зависимости от различия этиологических факторов. В данном контексте интересно и важно исследовать роль возбудителей инфекций вирусной этиологии.

Вирусные инфекции, как причина артрогрипоза.

Вирус Зика. До 2015 года представленные в литературе данные о связи артрогрипоза у человека с инфекциями были немногочисленны и отрывочны, что свидетельствует о недостаточной изученности этого вопроса. Предполагалось, что данная патология может иметь инфекционную природу. Ещё в 1981 году при исследовании ряда случаев

множественного артрогрипоза в Австралии, Великобритании, США установлено, что они являются не генетическим заболеванием ранних сроков беременности, и допущено участие неизвестного, но, возможно, вирусного патогена [12]. Сообщалось, что врождённые инфекции, причинами которых являются цитомегаловирус, вирус краснухи, ВИЧ, бледная трепонема, токсоплазмы, приводят к кальцификации головного мозга и микроцефалии [5], однако имеются только единичные сведения о связи некоторых из этих патогенов с артрогрипозом. Описана новорожденная девочка с признаками синдрома врождённой краснухи и артрогрипозом [13]. При этом у ребёнка обнаружено уменьшение количества и размера пероксисом и повышение уровня фритановой кислоты в плазме крови. Имеются доказательства того, что пероксисомальные расстройства - группа генетических заболеваний с множеством различных фенотипов [14], в том числе у ряда больных описаны контрактуры суставов [15]. Более убедительные данные представлены в работе, где доказано трансплацентарное заражение вирусом Коксаки В₃ [16]. В этом случае обнаружено снижение шевеления плода, а впоследствии поздняя деформационная последовательность акинезии плода и артрогрипоз. Сообщается о связи артрогрипоза с внутриутробным заражением вирусом Коксаки [17]. Артрогрипоз отмечен как сопутствующее заболевание при перинатальной ВИЧ-инфекции [18]. Описан случай врождённой гидроцефалии и деформации больших пальцев рук и ног у младенца с цитомегаловирусной инфекцией [19].

В 2015-2016 годах в Северной Америке и, особенно в Бразилии, наблюдалась вспышка вирусной инфекции Зика. Во время этой вспышки у беременных женщин выявлено высокое число случаев пороков развития плода, в том числе микроцефалии и других врождённых аномалий головного мозга [20]. Установлено, что вирус Зика вызывает множественные нарушения ЦНС, такие как уменьшение объёма головного мозга, вентрикуломегалия, гипоплазия мозжечка, лиссэнцефалия с гидроцефалией, последовательность деформации при акинезии плода (т. е. артрогрипоз) [20-22]. Инфицирование зародышевых клеток-предшественников ведёт к потере спинальных мотонейронов, что является одной из причин акинезии плода и последующего артрогрипоза [23]. В слу-

чае гибели плода, при гистологическом исследовании в тканях головного мозга обнаруживаются: обширная деструкция паренхимы полушарий, нарушение миграции нейронов в больших полушариях и стволе мозга, большие скопления незрелых клеток вдоль поверхности желудочков мозга, кальцификаты, реактивный глиоз, гиперплазия микроглии, отсутствие или нарушение миелинизации нейронов и другие повреждения. Аномальную форму имеет спинной мозг [23]. Вирус Зика может запустить воспалительный процесс с высвобождением цитокинов, что, в свою очередь, приведёт к aberrантному эмбриогенезу [24]. При этом симптомы инфекции вирусом Зика у матери, как правило, лёгкие, гриппоподобные и самокупирующиеся [20,25]. Артрогрипоз наблюдается не во всех случаях синдрома Зика. При анализе публикаций, описывающих признаки и симптомы врождённого синдрома Зика, обнаружено, что инфекция сопровождалась артрогрипозом в 18 случаях из 46 [22]. При исследовании роли вируса Зика в патогенезе поражений с помощью гибридизации *in situ* и электронной микроскопии показано, что артрогрипоз наблюдается у плода в том случае, если симптомы инфекции вирусом Зика обнаружены у женщин между 4-й и 18-й неделями беременности. Более позднее инфицирование не ведёт к такому результату [26]. Авторы указывают на уязвимость к вирусу Зика именно незрелой ЦНС. В развивающемся головном мозге вирус Зика поражает преимущественно нейроэпителиальные и нейрональные стволовые клетки неокортекса, вызывает апоптоз, нарушение пролиферации и транскрипции, что, в конечном итоге, ведёт к аномалиям развития нервной системы [27]. К артрогрипозу могут привести нарушения в периферической нервной системе, возникшие в результате инфицирования вирусом Зика [28]. Приводятся результаты обследования семейных детей с подозрением на инфекцию вирусом Зика, подтверждающих тропизм вируса Зика к нервным клеткам [5]. С помощью широкого спектра методов авторы показали, что артрогрипоз в этих случаях - не следствие аномалии самих суставов, а связан с поражением периферических мотонейронов. Метаанализ данных литературы по базам PubMed, Web of Science, SCOPUS, Global Index Medicus Всемирной организации здравоохранения, с использованием ключевых слов «вирус Зика» и «артрогрипоз» выявил интересную закономерность: оказалось, что если сам артрогрипоз не связан с повышенным риском гибели плода, то у новорожденных с врождённым синдромом Зика он увеличивает риск смертности в 13 раз [29]. Показано, что у погибших в первые 48 часов жизни новорожденных или мертворождённых младенцев, инфицированных вирусом Зика, артрогрипоз наблюдался в 85-90% случаев [30]. Эти данные свидетельствуют о необходимости раннего выявления нервно-мышечных изменений плода и соответствующего ведения пациентов.

Вирус Зика открыт в 1947 году в Уганде. Постепенно он распространился на Юго-Восточную Азию, бассейн Карибского моря, Южную и Центральную Америку, Австралию, Европу [25,30]. В последние годы в связи с на-

блюдавшейся в 2015-2016 годах вспышкой заболевания вирусом Зика интенсивно исследуется. Получены данные о геноме вируса Зика и его структуре, описаны механизмы передачи от матери к плоду, изучен патогенез заболевания. Вирус Зика - флавивирус из экологической группы арбовирусов, передающийся комарами *Aedes aegypti*, однако он, по-видимому, может передаваться и от человека к человеку, в том числе половым путём, при грудном вскармливании или переливании крови и от матери к плоду. Это доказано тем, что РНК вируса найдена в сперме, слюне, моче, крови, грудном молоке и других биологических жидкостях человека [25]. Описан случай передачи вируса Зика через наружные покровы (кожу) [31]. Геном вируса Зика обнаружен в неонатальных тканях: амниотической жидкости, пуповинной крови, плаценте, в головном мозге плода [21,25]. Вирус Зика относится к возбудителям TORCH-инфекций, т. е. внутриутробным инфекциям (ВУИ). TORCH-группа включает вирусы краснухи, герпеса, гепатита, ветряной оспы, ВИЧ, цитомегаловирус, бактерии, грибы, токсоплазмы. Из-за географической экспансии как самого вируса Зика, так и его переносчиков – комаров, вирус Зика представляет угрозу для здоровья населения во всем мире, поскольку имеется высокая вероятность, что в недалеком будущем он может распространиться значительно шире своего нынешнего ареала [25].

Диагностика артрогрипоза. Большинство детей с диагнозом артрогрипоз имеют статус ребёнка-инвалида, и только раннее консервативное лечение и вовремя проведённое хирургическое вмешательство могут привести к улучшению качества жизни, возможности передвижения и независимости в быту. Лечение контрактур и деформаций конечностей является одной из сложнейших задач детской ортопедии [4]. Чтобы корректно и своевременно составить план лечения ребёнка необходимо уметь диагностировать артрогрипоз на ранних этапах развития плода. Чаще всего диагностика заболевания основывается на клиническом осмотре и лабораторно-инструментальном исследовании [32,33]. Поскольку артрогрипоз может быть результатом воздействия многих факторов, к диагностике должен применяться междисциплинарный подход, включающий сбор анамнеза беременности и семейного анамнеза, определение аномалий развития и специфического положения контрактур при рождении, различные лабораторные и генетические тесты [34]. Клиническая оценка врождённых контрактур должна содержать подробный пренатальный, натальный, постнатальный и семейный анамнез [35]. Пренатальная диагностика артрогрипоза основывается на оценке подвижности плода, выявлении контрактур и деформаций суставов, анализе объёма мягких тканей конечностей [36].

Решающее значение для выявления фенотипа артрогрипоза имеет ультразвуковая диагностика, осуществляемая с 8-ми недель беременности, при которой может обнаруживаться уменьшение количества амниотической жидкости, снижение подвижности плода и/или контрактуры [37,38]. При диагностике амиоплазии, характеризующейся наиболее серьёзными нарушениями, в 75% случаев ультразвуковое ис-

следование оказывается неэффективным [39]. В постнатальный период диагностика включает лабораторные исследования, рентгенологические исследования (рентгенограммы, магнитно-резонансная томография ЦНС и мышц), электрофизиологические тесты, биопсию мышц, хромосомный анализ. Всё более широко используются молекулярно-генетические методы диагностики артрогрипоза. Секвенирование генома и экзоста, генные панели позволяют идентифицировать новые или уже связанные с артрогрипозом гены, и часто окончательный клинический диагноз возможен только после проведения таких исследований [3]. Диагностика должна быть индивидуальной для каждого пациента в соответствии с подробным анамнезом и физическими данными [37,38]. Важно, чтобы обследование было комплексным, поскольку каждое отдельное исследование может не обладать стабильно высокой чувствительностью, специфичностью и прогностическим значением, но в совокупности они дают достаточную точность диагноза [40].

Из данных литературы можно сделать вывод, что в случае артрогрипоза у плода исследования на инфекционную патологию не являются обязательной диагностической процедурой. При этом если у матери подозревают инфицирование вирусом Зика, то дополнительные исследования могут быть проведены. Дифференциальная диагностика этой инфекции затруднена тем, что её клинические проявления (сыпь, лихорадка, негнойный конъюнктивит, артралгия) сходны с таковыми при многих других инфекциях. Молекулярно-биологические тесты, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР), могут показать наличие вируса Зика, но в короткий промежуток времени: в сыворотке или плазме крови не более пяти дней после появления признаков и симптомов, в моче - до 14 дней. Надёжных методов серологической диагностики этой инфекции вирусом Зика до сих пор не разработано [41].

Исследования на модельных животных. Необходимость более глубокого понимания молекулярно-клеточных механизмов патологии, в которые вмешивается вирус Зика, изучение причин и механизмов образования контрактур предполагает исследования на модельных животных. У биологических моделей за контрактуры могут быть ответственны различные факторы: инсектициды, противосудорожные препараты, этанол [9], гипертермия, нейромышечная блокада, иммобилизация конечностей, вирусы [1]. При исследовании роли возбудителей инфекций на животных моделях, кроме патогенеза заболевания изучаются пути передачи, отдалённые последствия, роль коинфекций и другие показатели [20]. На биологической модели лабораторных мышей показано, что вирус Зика может передаваться половым путём [42], изучено влияние вируса Зика при ослабленном иммунитете, показано как вирус Зика преодолевает плацентарную защиту организма хозяина, исследованы механизмы проникновения через плаценту и участие факторов врождённого иммунитета в иммунном ответе [20]. Поскольку вирусы Зика нейротропны, хотя и инфицируют довольно широкий спектр типов клеток, на

биологических моделях проанализировано, как они влияют именно на нервные клетки [43,44] и показано, что вирусы Зика активно реплицируются в нейронах, вызывая остановку клеточного цикла, апоптоз и вакуолизацию коры головного мозга. На культуре клеток и лабораторных животных изучаются механизмы проникновения вируса Зика в нервные клетки [45], роль аутофагии при заражении этим вирусом [20,46].

Более подробно влияние вируса Зика на развитие артрогрипоза исследовано на сельскохозяйственных животных, хотя в большинстве своем эти работы носят характер накопления данных без выяснения молекулярно-клеточных механизмов, способствующих развитию заболевания.

Вирусы, вызывающие артрогрипоз у животных. Заболевание и у человека, и у животных носит общие черты и имеет сходные механизмы развития, поэтому изучение артрогрипоза вирусной природы у животных важно с точки зрения понимания молекулярно-клеточных механизмов развития патологии. Сегодня описываемые вирусы, не встречаются у человека и не передаются ему, однако в этой группе можно наблюдать появление новых вирусов и изменение свойств уже известных. Связь вирусных инфекций с развитием артрогрипоза у животных наблюдается давно. В 1978 году [47] описана вспышка заболеваемости сельскохозяйственных животных в Новом Южном Уэльсе в Австралии, которая сопровождалась полиоэнцефаломиелитом, артрогрипозом, гидранэнцефалией, микроренцефалией, мертворождениями. Распределение и частота случаев коррелировали с распространением в этот период в эпизоотической области *Culicoides brevitarsus*, что, по мнению авторов, могло быть связано с вирусной инфекцией Акабана, передаваемой этими насекомыми. В 1989 году опубликован анализ 15 новорожденных ягнят из Техаса (США) с артрогрипозом и гидроцефалией или гидранэнцефалией [48]. Кроме артрогрипоза у больных ягнят наблюдалась гипоплазия скелетных мышц и деформации позвоночника. Гистологическое исследование показало некроз в паравентрикулярном нейропиле и двигательных нейронах, миозит с плохо развитыми миотубулярными миоцитами в скелетных мышцах. Симптомы напоминали инфицирование вирусом Акабана, однако сероэпидемиологические исследования показали, что заболевание связано с внутриутробным заражением животных вирусом Cache Valley Virus рода *Orthobunyavirus* (отряд *Bunyavirales*).

Наиболее изучен вирус Акабана - представитель рода *Orthobunyavirus* (отряд *Bunyavirales*) серогруппы вирусов Simbu [44]. Впервые вирус Акабана выделен в Японии в 1959 году, он широко распространён в умеренных и тропических регионах Австралии, в Юго-Восточной Азии, на Ближнем Востоке, ряде африканских стран [49]. Вирус Акабана оказывает тератогенное действие на плод крупного рогатого скота и мелких жвачных животных [50]. Наблюдаемые врождённые дефекты зависят от того, в какой период беременности происходит заражение. Сильнее всего страдает развивающаяся нервная система [49]. В коре

головного мозга образуется дефицит ткани, замещающийся жидкостью. В результате у животных, инфицированных на ранних стадиях беременности матери, наблюдаются многочисленные неврологические отклонения, а артрогрипозом могут быть поражены сразу несколько конечностей. При более позднем инфицировании (5-6 мес) артрогрипоз возникает в более лёгкой форме, поскольку контрактуры образуются вследствие нарушения иннервации мускулатуры по причине аномального развития спинного мозга [50].

Первым европейским представителем серогруппы вирусов Simbu рода *Orthobunyavirus* (отряд *Bunyavirales*) стал вирус Шмалленберга, впервые обнаруженный у жвачных животных в 2011 году на границе Германии и Нидерландов [51]. Он широко распространился за пределы Европы и способен заражать многие виды животных (в основном жвачных), но, по-видимому, данная инфекция не является зоонозой [52]. Для лучшего понимания патогенеза инфекции Шмалленберга проведено подробное иммунофенотипирование воспалительных клеток ЦНС поражённых животных [53]. Показано, что пороки развития возникают и в сочетании с воспалением ЦНС и без него, а большинство инфицированных вирусом Шмалленберга клеток имеют нейронную морфологию с длинными отростками, напоминающими аксоны и дендриты.

К серогруппе Simbu относится и вирус Шамонда. Показано, что при внутриутробном инфицировании вирусом Шамонда телят, у них наблюдались пороки развития, такие как артрогрипоз и грубые поражения ЦНС, аналогичные тем, которые встречались у телят, инфицированных вирусом Шмалленберга [54]. Анализ показал, что из трёх сегментов РНК генома вируса Шамонда малый и большой сегменты имеют высокое генетическое сходство с сегментами вируса Шмалленберга. Предполагается, что и другие вирусы серогруппы Simbu, состоящей из 25 родственных вирусов семейства *Bunyaviridae*, рода *Orthobunyavirus*, могут поражать домашний скот. Антитела к вирусам этой серогруппы выявляются и у экзотических животных: буйволов, антилоп, кабанов, оленей, но только у крупного рогатого скота зарегистрированы клинические признаки [55].

Также как вирус Зика у человека, вирусы серогруппы Simbu, к которым кроме Акабана, Шмалленберга, Шамонда относятся вирусы Айно, Шуни и другие, у взрослых животных вызывают лёгкие неспецифические клинические признаки. Это могут быть лихорадка, диарея, снижение надоев молока. Однако если инфицированы беременные самки, особенно в критические периоды беременности (30-150-й день после зачатия), это может привести к мертворождениям и порокам развития у потомства, в том числе, артрогрипозу [51,52,56]. Если же оценивать риски для человека, то следует понимать, что некоторые вирусы серогруппы Simbu вызывают зоонозные инфекции, а переносчики вирусов этой группы (мокрецы и москиты) широко распространены не только на территориях с тёплым климатом [55]. Ещё один из связанных с артрогрипозом у животных вирусов относится к се-

мейству *Flaviviridae* (как и вирус Зика). Это пестивирус [57]. Наиболее тяжёлые последствия он, как и все описанные ранее вирусы, вызывает при заражении на ранних сроках беременности.

Заключение. На сегодняшний день в мире отсутствует эффективная схема лечения артрогрипоза. Нельзя считать полностью удовлетворительными результаты хирургического лечения контрактур и деформаций у больных, поскольку даже после нескольких хирургических операций, люди не всегда могут вести самостоятельный образ жизни. Важное значение имеет профилактика артрогрипоза и его раннее выявление. Поскольку причины развития патологии до конца не изучены, не разработана и специфическая профилактика. Лучшей мерой предотвращения заболевания может быть предупреждение факторов, которые могли бы негативно повлиять на подвижность плода во время беременности, в том числе, защита от возбудителей инфекций, способных вызвать это заболевание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kalampokas E., Kalampokas T., Sofoudis C., Deligeoroglou E., Botsis D. Diagnosing arthrogryposis multiplex congenita: a review. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2012; 2012:264918. DOI: 10.5402/2012/264918.
2. Bamshad M., Van Heest A.E., Pleasure D. Arthrogryposis: a review and update. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2009; 91(4):40-6. DOI: 10.2106/JBJS.I.00281.
3. Pollazzon M., Caraffi S.G., Faccioli S., Rosato S., Fodstad H., Campos-Xavier B. et al. Clinical and Genetic Findings in a Series of Eight Families with Arthrogryposis. *Genes (Basel)*. 2021; 13(1):29. DOI: 10.3390/genes13010029.
4. Баиндурашвили А.Г., Агранович О.Е., Конохов М.П. Современные тенденции лечения деформаций верхних и нижних конечностей у детей с артрогрипозом первого года жизни. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2014; 2(3):3-13. DOI:10.17816/ptors233-13.
5. van der Linden V., Filho E.L., Lins O.G., van der Linden A., Aragão Mde F., Brainer-Lima A.M. et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *B.M.J.* 2016; 354: i3899. DOI: 10.1136/bmj.i3899.
6. Fahy M.J., Hall J.G. A retrospective study of pregnancy complications among 828 cases of arthrogryposis. *Genet. Couns.* 1990; 1:3-11.
7. Hall J.G., Kimber E., Dieterich K. Classification of arthrogryposis. *Am. J. Med. Genet. C: Semin. Med. Genet.* 2019; 181(3):300-3. DOI: 10.1002/ajmg.c.31716.
8. Whittle J., Johnson A., Dobbs M.B., Gurnett C.A. Models of Distal Arthrogryposis and Lethal Congenital Contracture Syndrome. *Genes (Basel)*. 2021; 12(6):943. DOI: 10.3390/genes12060943.
9. Valdés-Flores M., Casas-Avila L., Hernández-Zamora E., Kofman S., Hidalgo-Bravo A. Characterization of a group unrelated patients with arthrogryposis multiplex congenita. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2016; 92(1):58-64. DOI: 10.1016/j.jpmed.2015.04.008.
10. Society for Maternal-Fetal Medicine; Rac M.W.F., McKinney J., Gandhi M. Arthrogryposis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221(6):B7-B9. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.09.021
11. Kiefer, J., Hall, J.G. Geno ontology analysis of arthrogryposis (multiple congenital contractures). *Am. J. Med. Genet. C: Semin. Med. Genet.* 2019; 181:310-26. DOI:10.1002/ajmg.c.31733.
12. Wynne-Davies R., Williams P.F., O'Connor J.C. The 1960s epidemic of arthrogryposis multiplex congenita: a survey from the United Kingdom, Australia and the United States of America. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1981; 63-B(1):76-82. DOI: 10.1302/0301-620X.63B1.7204479.
13. Pike M.G., Applegarth D.A., Dunn H.G., Bamforth S.J., Tingle A.J.,

- Wood B.J. et al. Congenital rubella syndrome associated with calcific epiphyseal stippling and peroxisomal dysfunction. *J. Pediatr.* 1990; 116(1):88-94. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)81651-8.
14. Wanders R.J.A., Klouwer F.C.C., Engelen M., Waterham H.R. Peroxisomal Disorders. In: Blau N., Dionisi-Vici C., Ferreira C.R., Vianey-Saban C., van Karnebeek C.D.M., eds. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases.* Springer, Cham. 2022; 1297-1317. DOI: 10.1007/978-3-030-67727-5_66.
15. Fallatah W., Schouten M., Yergeau C., Di Pietro E., Engelen M., Waterham H.R. et al. Clinical, biochemical, and molecular characterization of mild (nonclassic) rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2021; 44(4): 1021-38. DOI: 10.1002/jimd.12349.
16. Konstantinidou A., Anninos H., Spanakis N., Kotsiakos X., Syridou G., Tsakris A. et al. Transplacental infection of Coxsackievirus B3 pathological findings in the fetus. *J. Med. Virol.* 2007; 79(6):754-7. DOI: 10.1002/jmv.20887.
17. Schnabel R. Intrauterine Coxsackie-B-Infektion bei Arthrogryposis multiplex congenita-Syndrom [Intrauterine coxsackie B infection in arthrogryposis multiplex congenita syndrome]. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 1981; 65:311-5.
18. Лучанинова В.Н., Расказова В.Н., Бондарь Г.Н., Иващенко В.П., Колесников В.И., Расказова М.Е. и др. Клинико-морфологическая характеристика ВИЧ-инфекции у детей с реализованным перинатальным ВИЧ-контактом и оценка эффективности лечения. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2009; 4(38): 23-5.
19. Fraser S.H., O'Keefe R. J., Scurry J.P., Watkins A.M., Drew J.H., Chow C.W. Hydrocephalus sex vacuo and clasphumb deformity due to congenital cytomegalovirus infection. *J. Paediatr. Child. Health.* 1994; 30(5):450-2. DOI: 10.1111/j.1440-1754.1994.tb00701.x.
20. Liang B., Guida J.P., Costa Do Nascimento M.L., Mysorekar I.U. Host and viral mechanisms of congenital Zika syndrome. *Virulence.* 2019; 10(1):768-75. DOI: 10.1080/21505594.2019.1656503.
21. Melo A.S., Aguiar R.S., Amorim M.M., Arruda M.B., Melo F.O., Ribeiro S.T. et al. Congenital Zika Virus Infection: Beyond Neonatal Microcephaly. *JAMA Neurol.* 2016; 73(12):1407-16. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.3720.
22. Freitas D.A., Souza-Santos R., Carvalho L.M.A., Barros W.B., Neves L.M., Brasil P. et al. Congenital Zika syndrome: A systematic review. *PLoS One.* 2020; 15(12):e0242367. DOI: 10.1371/journal.pone.0242367.
23. Chimelli L., Avvad-Portari E. Congenital Zika virus infection: a neuropathological review. *Childs. Nerv. Syst.* 2018; 34(1):95-9. DOI: 10.1007/s00381-017-3651-3.
24. Serpa S.C., de Melo A.C.M.G., Gomes Lins O., van der Linden V., Leite Rolim Filho E., Oliveira Dos Santos A.C. Orthopedic findings in arthrogryposis and congenital Zika syndrome: A case series. *Birth. Defects. Res.* 2020; 112(5):385-92. DOI: 10.1002/bdr2.1641.
25. Song B.H., Yun S.L., Woolley M., Lee Y.M. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *J. Neuroimmunol.* 2017; 15; 308:50-64. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.03.001.
26. Chimelli L., Melo A.S.O., Avvad-Portari E., Wiley C.A., Camacho A.H.S., Lopes V.S. et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. *Acta Neuropathol.* 2017; 133(6):983-99. DOI: 10.1007/s00401-017-1699-5.
27. Gorman M.J., Caine E.A., Zaitsev K., Begley M.C., Weger-Lucarelli J., Uccellini M.B. et al. An Immunocompetent Mouse Model of Zika Virus Infection. *Cell Host Microbe.* 2018; 23(5):672-85.e6. DOI: 10.1016/j.chom.2018.04.003.
28. Leyser M., Fernandes A., Passos P., Pupe C., Matta A.P., Vasconcelos M.M. et al. Microcephaly and arthrogryposis multiplex congenita: The full-blown CNS spectrum in newborns with ZIKV infection. *J. Neurol. Sci.* 2017; 372:73-4. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.030.
29. Martins-Filho P.R., Souza Tavares C.S., Araújo Carvalho A.C., Reis M.C.D.S., Santos H.P.Jr., Santos V.S. Association Between Arthrogryposis and Mortality in Infants with Congenital Zika Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr. Neurol.* 2020; 110:20-4. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.05.007.
30. da Silva Pone M.V., Moura Pone S., Araujo Zin A., Barros Mendes P.H., Senra Aibe M., Barroso de Aguiar E. et al. Zika virus infection in children: epidemiology and clinical manifestations. *Childs. Nerv. Syst.* 2018; 34(1):63-71. DOI: 10.1007/s00381-017-3635-3.
31. Swaminathan S., Schlager R., Lewis J., Hanson K.E., Couturier M.R. Fatal Zika Virus Infection with Secondary Nonsexual Transmission. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(19):1907-9. DOI: 10.1056/NEJMc1610613.
32. Гаврилюк В.П., Евсеева Я.В., Черевко О.В., Северинов Д.А. Дистальный артрогрипоз у новорожденного: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2020; 19(4): 298-303. DOI: 10.15690/vsp.v19i4.2138.
33. Cirillo S., Regge D., Garagiola U., Tortarolo A., Iorio G.C., Spahiu O. et al. Arthrogryposis multiplex congenita with maxillofacial involvement: a case report. *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.* 2023; 45: 10. DOI: 10.1186/s40902-023-00378-6.
34. Rink B.D. Arthrogryposis: a review and approach to prenatal diagnosis. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2011;66(6):369-77. DOI: 10.1097/OGX.0b013e31822bf5bb
35. Общероссийская общественная организация ассоциация травматологов-ортопедов России. Диагностика и лечение врождённого множественного артрогрипоза. Клинические рекомендации. Санкт-Петербург; 2013.
36. Струпенева У.А., Шабанова Е.С., Шевченко И.М. Дистальный артрогрипоз у плода. *Пренатальная диагностика.* 2017; 16(1): 38-43.
37. Коченова Е.А., Агранович О.Е., Савина М.В. Деформации кистевого сустава и их лечение у детей с врожденным множественным артрогрипозом. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* 2016; 4(1): 26-36. DOI: 10.17816/PTORS4126-36.
38. Нормурадова Н.М., Мажидов Б.Б. Современные ультразвуковые технологии в пренатальной диагностике врожденного множественного артрогрипоза. *Пренатальная диагностика.* 2020; 19(4): 376-80. DOI: 10.21516/2413-1458-2020-19-4-376-380.
39. Filges I., Hall J.G. Failure to identify antenatal multiple congenital contractures and fetal akinesia—proposal of guidelines to improve diagnosis. *Prenat. Diagn.* 2013; 33: 61–74. DOI: 10.1002/pd.4011.
40. Haliloglu G., Topaloglu H. Arthrogryposis and fetal hypomobility syndrome. *Handbook of clinical neurology.* 2013; 113:1311-19. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00003-4.
41. Duarte G., Moron A.F., Timerman A., Fernandes C.E., Mariani Neto C., Almeida Filho G.L. et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women and Microcephaly. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2017; 39(5):235-48. DOI: 10.1055/s-0037-1603450.
42. Uraki R., Jurado K.A., Hwang J., Szigeti-Buck K., Horvath T.L., Iwasaki A. et al. Fetal Growth Restriction Caused by Sexual Transmission of Zika Virus in Mice. *J. Infect. Dis.* 2017;215(11):1720-1724. DOI: 10.1093/infdis/jix204.
43. Wu K.Y., Zuo G.L., Li X.F., Ye Q., Deng Y.Q., Huang X.Y. et al. Vertical transmission of Zika virus targeting the radial glial cells affects cortex development of offspring mice. *Cell Res.* 2016; 26(6):645-54. DOI: 10.1038/cr.2016.58.
44. Varela M., Schnettler E., Caporale M., Murgia C., Barry G., McFarlane M. Schmallenberg virus pathogenesis, tropism and interaction with the innate immune system of the host. *PLoS Pathog.* 2013; 9(1):e1003133. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003133.
45. Tan L.Y., Komarasamy T.V., James W., Balasubramaniam V.R.M.T. Host Molecules Regulating Neural Invasion of Zika Virus and Drug Repurposing Strategy. *Front. Microbiol.* 2022; 13:743147. DOI: 10.3389/fmicb.2022.743147.
46. Chiramel A.L., Best S.M. Role of autophagy in Zika virus infection and pathogenesis. *Virus. Res.* 2018; 254:34-40. DOI: 10.1016/j.virusres.2017.09.006.
47. Shepherd N.C., Gee C.D., Jessep T., Timmins G., Carroll S.N., Bonner R.B. Congenital bovine epizootic arthrogryposis and hydranencephaly. *Aust. Vet. J.* 1978; 54(4):171-7. DOI:10.1111/j.1751-0813.1978.tb02441.x
48. Edwards J.F., Livingston C.W., Chung S.L., Collisson E.C. Ovine arthrogryposis and central nervous system malformations associated with in utero Cache Valley virus infection: spontaneous disease. *Vet. Pathol.* 1989; 26(1):33-9. DOI: 10.1177/030098588902600106.
49. Kirkland P.D. Akabane virus infection. *Rev. Sci. Tech.* 2015; 34(2):

- 403-10. DOI: 10.20506/rst.34.2.2366.
50. Alsaad K.M., Alautaish H.H.N., Alamery M.A.Y. Congenital arthrogryposis-hydranencephaly syndrome caused by Akabane virus in newborn calves of Basrah Governorate, Iraq. *Vet. World.* 2017; 10(9):1143-8. DOI: 10.14202/vetworld.2017.1143-1148.
 51. König P., Wernike K., Hechinger S., Tauscher K., Breithaupt A., Beer M. Fetal infection with Schmallenberg virus - An experimental pathogenesis study in pregnant cows. *Transbound. Emerg. Dis.* 2019; 66(1):454-62. DOI:10.1111/tbed.13045.
 52. Lievaart-Peterson K., Luttkholt S., Peperkamp K., Van den Brom R., Vellema P. Schmallenberg disease in sheep or goats: Past, present and future. *Vet. Microbiol.* 2015; 181(1-2):147-53. DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.08.005.
 53. Herder V., Hansmann F., Wohlsein P., Peters M., Varela M., Palmirini M. et al. Immunophenotyping of inflammatory cells associated with Schmallenberg virus infection of the central nervous system of ruminants. *PLoS One.* 2013; 8(5):e62939. DOI: 10.1371/journal.pone.0062939.
 54. Hirashima Y., Kitahara S., Kato T., Shirafuji H., Tanaka S., Yanase T. Congenital Malformations of Calves Infected with Shamonda Virus, Southern Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(6):993-6. DOI: 10.3201/eid2306.161946.
 55. Спрыгин А.В., Кононов А.В., Бабин Ю.Ю., Мищенко В.А. Белье Шмалленберга: Молекулярно-биологические особенности и клиническая картина. *Сельскохозяйственная биология.* 2012; 6: 24-34.
 56. Wernike K., Hoffmann B., Beer M. Schmallenberg virus. *Dev. Biol. (Basel).* 2013; 135: 175-82. DOI: 10.1159/000312546.
 57. Kul O., Kabakci N., Ozkul A., Kalender H., Atmaca H.T. Concurrent peste des petits ruminants virus and pestivirus infection in still-born twin lambs. *Vet. Pathol.* 2008; 45(2):191-6. DOI: 10.1354/vp.45-2-191.
 10. Society for Maternal-Fetal Medicine; Rac M.W.F., McKinney J., Gandhi M. Arthrogryposis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221(6):B7-B9. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.09.021.
 11. Kiefer J., Hall J.G. Geno ontology analysis of arthrogryposis (multiple congenital contractures). *Am. J. Med. Genet. C: Semin. Med. Genet.* 2019; 181:310-26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31733.
 12. Wynne-Davies R., Williams P.F., O'Connor J.C. The 1960s epidemic of arthrogryposis multiplex congenita: a survey from the United Kingdom, Australia and the United States of America. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1981; 63-B(1):76-82. DOI: 10.1302/0301-620X.63B1.7204479.
 13. Pike M.G., Applegarth D.A., Dunn H.G., Bamforth S.J., Tingle A.J., Wood B.J. et al. Congenital rubella syndrome associated with calcific epiphyseal stippling and peroxisomal dysfunction. *J. Pediatr.* 1990; 116(1):88-94. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)81651-8.
 14. Wanders R.J.A., Klouwer F.C.C., Engelen M., Waterham H.R.; Peroxisomal Disorders. In: Blau N., Dionisi Vici C., Ferreira C.R., Vianey-Saban C., van Karnebeek C.D.M., eds. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases.* Springer, Cham. 2022: 1297-1317. DOI: 10.1007/978-3-030-67727-5_66.
 15. Fallatah W., Schouten M., Yergeau C., Di Pietro E., Engelen M., Waterham H.R. et al. Clinical, biochemical, and molecular characterization of mild (nonclassic) rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2021; 44(4):1021-38. DOI: 10.1002/jimd.12349.
 16. Konstantinidou A., Anninos H., Spanakis N., Kotsiakis X., Syridou G., Tsakris A. et al. Transplacental infection of Coxsackievirus B3 pathological findings in the fetus. *J. Med. Virol.* 2007; 79(6):754-7. DOI: 10.1002/jmv.20887.
 17. Schnabel R. Intrauterine Coxsackie-B-Infektion bei Arthrogryposis multiplex congenita-Syndrom [Intrauterine coxsackie B infection in arthrogryposis multiplex congenita syndrome]. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 1981; 65:311-5.
 18. Luchaninova V.N., Rasskazova V.N., Bondar G.N., Ivashchenko V.P., Kolesnikov V.I., Rasskazova M.E. et al. Clinicopathologic profile of hiv-infected infants having a realised perinatal hivcontact and evaluation of treatment efficiency. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2009; 4(38): 23-5. (in Russian)
 19. Fraser S.H., O'Keefe R.J., Scurry J.P., Watkins A.M., Drew J.H., Chow C.W. Hydrocephalus ex vacuo and clasp thumb deformity due to congenital cytomegalovirus infection. *J. Paediatr. Child. Health.* 1994; 30(5): 450-2. DOI: 10.1111/j.1440-1754.1994.tb00701.x.
 20. Liang B., Guida J.P., Costa Do Nascimento M.L., Mysorekar I.U. Host and viral mechanisms of congenital Zika syndrome. *Virulence.* 2019; 10(1):768-75. DOI: 10.1080/21505594.2019.1656503.
 21. Melo A.S., Aguiar R.S., Amorim M.M., Arruda M.B., Melo F.O., Ribeiro S.T. et al. Congenital Zika Virus Infection: Beyond Neonatal Microcephaly. *JAMA Neurol.* 2016; 73(12): 1407-16. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.3720.
 22. Freitas D.A., Souza-Santos R., Carvalho L.M.A., Barros W.B., Neves L.M., Brasil P. et al. Congenital Zika syndrome: A systematic review. *PLoS One.* 2020; 15(12):e0242367. DOI: 10.1371/journal.pone.0242367.
 23. Chimelli L., Avvad-Portari E. Congenital Zika virus infection: a neuropathological review. *Childs. Nerv. Syst.* 2018; 34(1): 95-9. DOI: 10.1007/s00381-017-3651-3.
 24. Serpa S.C., de Melo A.C.M.G., Gomes Lins O., van der Linden V., Leite Rolim Filho E., Oliveira Dos Santos A.C. Orthopedic findings in arthrogryposis and congenital Zika syndrome: A case series. *Birth. Defects. Res.* 2020; 112(5):385-92. DOI: 10.1002/bdr2.1641.
 25. Song B.H., Yun S.I., Woolley M., Lee Y.M. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *J. Neuroimmunol.* 2017; 15(308):50-64. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.03.001.
 26. Chimelli L., Melo A.S.O., Avvad-Portari E., Wiley C.A., Camacho A.H.S., Lopes V.S. et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. *Acta Neuropathol.* 2017; 133(6): 983-99. DOI: 10.1007/s00401-017-1699-5.
 27. Gorman M.J., Caine E.A., Zaitsev K., Begley M.C., Weger-Lucarelli J., Uccellini M.B. et al. An Immunocompetent Mouse Model of Zika Virus Infection. *Cell Host Microbe.* 2018; 23(5): 672-85.e6.

REFERENCES

1. Kalampokas E., Kalampokas T., Sofoudis C., Deligeoroglou E., Botsis D. Diagnosing arthrogryposis multiplex congenita: a review. *ISRN Obstet. Gynecol.* 2012; 2012: 264918. DOI: 10.5402/2012/264918.
2. Bamshad M., Van Heest A.E., Pleasure D. Arthrogryposis: a review and update. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2009; 91 (4):40-6. DOI: 10.2106/JBJS.I.00281.
3. Pollazzon M., Caraffi S.G., Faccioli S., Rosato S., Fodstad H., Campos-Xavier B. et al. Clinical and Genetic Findings in a Series of Eight Families with Arthrogryposis. *Genes (Basel).* 2021; 13(1):29. DOI: 10.3390/genes13010029.
4. Baidurashvili A. G., Agranovich O. E., Konyukhov M. P. Current trends in treatment of upper and lower limb deformities in infants with arthrogryposis. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta.* 2014; 2(3):3-13. DOI: 10.17816/ptors233-13. (in Russian)
5. van der Linden V., Filho E.L., Lins O.G., van der Linden A., Araújo Mde F., Brainer-Lima A.M. et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *B.M.J.* 2016; 354: i3899. DOI: 10.1136/bmj.i3899.
6. Fahy M.J., Hall J.G. A retrospective study of pregnancy complications among 828 cases of arthrogryposis. *Genet. Couns.* 1990; 1: 3-11.
7. Hall J.G., Kimber E., Dieterich K. Classification of arthrogryposis. *Am. J. Med. Genet. C: Semin. Med. Genet.* 2019, 181(3): 300-3. DOI: 10.1002/ajmg.c.31716.
8. Whittle J., Johnson A., Dobbs M.B., Gurnett C.A. Models of Distal Arthrogryposis and Lethal Congenital Contracture Syndrome. *Genes (Basel).* 2021, 12(6): 943. DOI: 10.3390/genes12060943.
9. Valdés-Flores M., Casas-Avila L., Hernández-Zamora E., Kofman S., Hidalgo-Bravo A. Characterization of a group unrelated patients with arthrogryposis multiplex congenita. *J. Pediatr. (Rio J.).* 2016; 92(1):58-64. DOI: 10.1016/j.jpmed.2015.04.008.

- DOI: 10.1016/j.chom.2018.04.003.
28. Leyser M., Fernandes A., Passos P., Pupe C., Matta A.P., Vasconcelos M.M. et al. Microcephaly and arthrogryposis multiplex congenita: The full-blown CNS spectrum in newborns with ZIKV infection. *J. Neurol. Sci.* 2017; 372:73-4. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.030.
 29. Martins-Filho P.R., Souza Tavares C.S., Araújo Carvalho A.C., Reis M.C.D.S., Santos H.P.Jr., Santos V.S. Association Between Arthrogryposis and Mortality in Infants with Congenital Zika Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr. Neurol.* 2020; 110: 20-4. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.05.007.
 30. da Silva Pone M.V., Moura Pone S., Araujo Zin A., Barros Mendes P.H., Senra Aibe M., Barroso de Aguiar E. et al. Zika virus infection in children: epidemiology and clinical manifestations. *Childs. Nerv. Syst.* 2018; 34(1):63-71. DOI: 10.1007/s00381-017-3635-3.
 31. Swaminathan S., Schlager R., Lewis J., Hanson K.E., Couturier M.R. Fatal Zika Virus Infection with Secondary Nonsexual Transmission. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(19): 1907-9. DOI: 10.1056/NEJMc1610613.
 32. Gavriljuk V.P., Evseeva Y.V., Cherevko O.V., Severinov D.A. Distal Arthrogryposis in Newborn: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2020; 19(4):298-303. DOI: 10.15690/vsp.v19i4.2138. (in Russian)
 33. Cirillo S., Regge D., Garagiola U., Tortarolo A., Iorio G.C., Spahiu O. et al. Arthrogryposis multiplex congenita with maxillofacial involvement: a case report. *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.* 2023; 45:10. DOI: 10.1186/s40902-023-00378-6.
 34. Rink B.D. Arthrogryposis: a review and approach to prenatal diagnosis. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2011; 66(6):369-77. DOI: 10.1097/OGX.0b013e31822bf5bb.
 35. Association of Traumatologists - Orthopedists of Russia. Diagnosis and treatment of congenital multiple arthrogryposis. Clinical recommendations. St. Petersburg; 2013. (in Russian)
 36. Strupeneva U.À., Shabanova E.S., Shevchenko I.M. Case of distal arthrogryposis in the fetus. *Prenatal'naya diagnostika.* 2017; 16(1):38-43. (in Russian)
 37. Kochenova E.A., Agranovich O.E., Savina M.V. Treatment of wrist deformities in children with arthrogryposis multiplex congenita. *Ortopediya, travmatologiya I vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta.* 2016; 4(1): 26-36. DOI: 10.17816/PTORS4126-36. (in Russian)
 38. Normuradova N.M., Mazhidov B.B. Ultrasound technologies in the prenatal diagnosis of multiplex congenital arthrogryposis. *Prenatal'naya diagnostika.* 2020; 19(4):376-80. DOI: 10.21516/2413-1458-2020-19-4-376-380. (in Russian)
 39. Filges I., Hall J.G. Failure to identify antenatal multiple congenital contractures and fetal akinesia-proposal of guidelines to improve diagnosis. *Prenat. Diagn.* 2013; 33:61-74. DOI: 10.1002/pd.4011.
 40. Haliloglu G., Topaloglu H. Arthrogryposis and fetal hypomobility syndrome. *Handbook of clinical. neurology.* 2013; 113:1311-9. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00003-4.
 41. Duarte G., Moron A.F., Timerman A., Fernandes C.E., Mariani Neto C., Almeida Filho G.L. et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women and Microcephaly. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2017; 39(5):235-48. DOI: 10.1055/s-0037-1603450.
 42. Uraki R., Jurado K.A., Hwang J., Szigeti-Buck K., Horvath T.L., Iwasaki A. et al. Fetal Growth Restriction Caused by Sexual Transmission of Zika Virus in Mice. *J. Infect. Dis.* 2017; 215(11):1720-4. DOI: 10.1093/infdis/jix204.
 43. Wu K.Y., Zuo G.L., Li X.F., Ye Q., Deng Y.Q., Huang X.Y. et al. Vertical transmission of Zika virus targeting the radial glial cells affects cortex development of offspring mice. *Cell Res.* 2016; 26(6): 645-54. DOI: 10.1038/cr.2016.58.
 44. Varela M., Schnettler E., Caporale M., Murgia C., Barry G., McFarlane M. Schmallenberg virus pathogenesis, tropism and interaction with the innate immune system of the host. *PLoS Pathog.* 2013; 9(1):e1003133. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003133.
 45. Tan L.Y., Komarasamy T.V., James W., Balasubramaniam V.R.M.T. Host Molecules Regulating Neural Invasion of Zika Virus and Drug Repurposing Strategy. *Front. Microbiol.* 2022; 13:743147. DOI: 10.3389/fmicb.2022.743147.
 46. Chiramel A.I., Best S.M. Role of autophagy in Zika virus infection and pathogenesis. *Virus. Res.* 2018; 254:34-40. DOI: 10.1016/j.virusres.2017.09.006.
 47. Shepherd N.C., Gee C.D., Jessep T., Timmins G., Carroll S.N., Bonner R.B. Congenital bovine epizootic arthrogryposis and hydranencephaly. *Aust. Vet. J.* 1978; 54(4): 171-7. DOI: 10.1111/j.1751-0813.1978.tb02441.x.
 48. Edwards J.F., Livingston C.W., Chung S.I., Collisson E.C. Ovine arthrogryposis and central nervous system malformations associated with in utero Cache Valley virus infection: spontaneous disease. *Vet. Pathol.* 1989; 26(1):33-9. DOI: 10.1177/030098588902600106.
 49. Kirkland P.D. Akabane virus infection. *Rev. Sci. Tech.* 2015; 34(2):403-10. DOI: 10.20506/rst.34.2.2366.
 50. Alsaad K.M., Alautash H.H.N., Alameery M.A.Y. Congenital arthrogryposis-hydranencephaly syndrome caused by Akabane virus in newborn calves of Basrah Governorate, Iraq. *Vet. World.* 2017; 10(9): 1143-8. DOI:10.14202/vetworld.2017.1143-1148.
 51. König P., Wernike K., Hechinger S., Tauscher K., Breithaupt A., Beer M. Fetal infection with Schmallenberg virus - An experimental pathogenesis study in pregnant cows. *Transbound. Emerg. Dis.* 2019; 66(1):454-62. DOI:10.1111/tbed.13045.
 52. Lievaart-Peterson K., Lutikholt S., Peperkamp K., Van den Brom R., Vellema P. Schmallenberg disease in sheep or goats: Past, present and future. *Vet. Microbiol.* 2015; 181(1-2): 147-53. DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.08.005.
 53. Herder V., Hansmann F., Wohlsein P., Peters M., Varela M., Palmairini M. et al. Immunophenotyping of inflammatory cells associated with Schmallenberg virus infection of the central nervous system of ruminants. *PLoS One.* 2013; 8(5): e62939. DOI: 10.1371/journal.pone.0062939.
 54. Hirashima Y., Kitahara S., Kato T., Shirafuji H., Tanaka S., Yanase T. Congenital Malformations of Calves Infected with Shamonda Virus, Southern Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(6):993-6. DOI: 10.3201/eid2306.161946.
 55. Sprygin A.V., Kononov A.V., Babin Yu.Yu., Mishchenko V.A. Schmallenberg Virus Disease: Molecular Biology and Clinical Presentation (Review). *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya.* 2012; 6:24-34. DOI: 10.15389/agrobiology.2012.6.24rus (in Russian)
 56. Wernike K., Hoffmann B., Beer M. Schmallenberg virus. *Dev. Biol. (Basel).* 2013; 135: 175-82. DOI: 10.1159/000312546.
 57. Kul O., Kabakci N., Ozkul A., Kalender H., Atmaca H.T. Concurrent peste des petits ruminants virus and pestivirus infection in stillborn twin lambs. *Vet. Pathol.* 2008; 45(2): 191-6. DOI: 10.1354/vp.45-2-191.