

<https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2287>Д. Помарино<sup>1</sup>, А. Трен<sup>1</sup>, Дж. Р. Трен<sup>1</sup>, К. Ростазы<sup>2</sup>, А.А. Емелина<sup>1</sup><sup>1</sup> «Праксис Помарино», Гамбург, Германия<sup>2</sup> Центр детской неврологии и социальной педиатрии, Даттельн, Германия

# Мутация в гене *CREBBP* у девочки с синдромом ходьбы на носках: клинический случай

## Контактная информация:

Емелина Анна Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник «Праксис Помарино»

Адрес: 22143, Германия, Гамбург, Ральшtedтер Банхофштрассе, 9, тел.: +49 (040) 513 20 880, e-mail: anna.emelina@web.de

Статья поступила: 02.02.2021, принята к печати: 26.08.2021

**Обоснование.** Патогенные варианты гена *CREBBP* выявлены у пациентов с синдромами Рубинштейна–Тейби и Менке–Хеннекама, однако симптом ходьбы на носках при данных патологиях не упоминается. **Описание клинического случая.** У 9-летней пациентки с рефрактерной ходьбой на носках и задержкой речевого развития в гене *CREBBP* обнаружен патогенный нуклеотидный вариант с.5600G>A в гетерозиготном состоянии. Аномалии, характерные для синдрома Рубинштейна–Тейби отсутствовали, однако наблюдались признаки синдрома Менке–Хеннекама. **Заключение.** Описана генетическая аномалия, ассоциированная с ходьбой на носках. Это наблюдение позволяет критически отнестись к гипотезе об идиопатическом генезе данной формы нарушения походки при отсутствии явных неврологических или ортопедических причин ее развития.

**Ключевые слова:** ходьба на носках, мутация, ген *CREBBP*, наследственность

**Для цитирования:** Помарино Д., Трен А., Трен Дж. Р., Ростазы К., Емелина А.А. Мутация в гене *CREBBP* у девочки с синдромом ходьбы на носках: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(4):310–315. doi: 10.15690/vsp.v20i4.2287

## ОБОСНОВАНИЕ

Ходьба на носках у детей — это вид походки, при котором пациент более 50% времени ходит на передней части стопы [1]. Ходьба на носках может иметь разнообразные неврологические и ортопедические причины и часто ассоциирована с другими патологиями, что требует проведения внимательного диагностического поиска [2]. В случае если не было выявлено никаких клинических причин ходьбы на носках (неврологических, ортопедических), ставится диагноз идиопатической ходьбы на носках (ИХН) [2]. С другой стороны, существуют основания полагать,

что возникновение патологической походки связано с генетическими аномалиями [3]. В частности, у ребенка могут присутствовать патогенные нуклеотидные варианты генов *PMP22*, *SH3TC2*, *PRX* и других, ассоциированные с развитием невропатий, например болезнью Шарко–Мари–Тута, но вследствие неполной пенетрантности клиническая картина может быть не развернутой, а представленной лишь ходьбой на носках [4].

Ниже приведено описание пациентки с патогенным вариантом в гене *CREBBP*, у которой наблюдалась ходьба на носках.

David Pomarino<sup>1</sup>, Anneke Thren<sup>1</sup>, Johanna R. Thren<sup>1</sup>, Kevin Rostasy<sup>2</sup>, Anna A. Emelina<sup>1</sup><sup>1</sup> Praxis Pomarino, Hamburg, Germany<sup>2</sup> Center for Pediatric Neurology and Social Pediatrics, Datteln, Germany

## Mutation in the *CREBBP* Gene in the Girl with Toe Walking Syndrome: Clinical Case

**Background.** Pathogenic variants of the *CREBBP* gene have been revealed in patients with Rubinstein–Taybi and Menke–Hennekam syndromes, however, the toe walking symptom was not mentioned in these pathologies. **Clinical Case Description.** The pathogenic nucleotide variant c.5600G>A in heterozygous state in the *CREBBP* gene was revealed in our 9-year-old female patient with refractory toe walking and developmental speech delay. There were no abnormalities typical for Rubinstein–Taybi syndrome, but there were several signs of Menke–Hennekam syndrome. **Conclusion.** The genetic anomaly associated with toe walking is described. This observation allows us to critically relate to the hypothesis about the idiopathic genesis of this form of gait disorder at the absence of obvious neurological or orthopedic causes of its development.

**Keywords:** toe walking, mutation, *CREBBP* gene, heredity

**For citation:** Pomarino David, Thren Anneke, Thren Johanna R., Rostasy Kevin, Emelina Anna A. Mutation in the *CREBBP* Gene in the Girl with Toe Walking Syndrome: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(4):310–315. doi: 10.15690/vsp.v20i4.2287

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

В праксис\* обратились родители девочки С., возраст 9 лет. Основная жалоба — ребенок с 2 лет ходит исключительно на носках. Помимо аномалии походки, родители отмечали быструю утомляемость ребенка, задержку речевого развития и ночной энурез.

Первые признаки ходьбы на носках появились в возрасте 18 мес. За медицинской помощью по этому поводу впервые обратились в 2-летнем возрасте ребенка. По данным медицинской документации, ребенок наблюдался у ортопеда и педиатра. В возрасте 5 лет консультирована детским неврологом. Зафиксирована темповая задержка речевого развития, дислалия. Поставлен диагноз: «Ночной энурез». Признаков расстройства аутистического спектра не обнаружено. Согласно заключениям указанных выше специалистов, неврологических и орто-

педических причин ходьбы на носках не выявлено. Ранее родители девочки с клиническим генетиком не консультировались. В возрасте 5–7 лет девочка прошла курс лечебной физкультуры, но лечение не дало результатов.

По данным медицинской документации, пациентка от 1-й беременности, своевременных родов в 40 нед; беременность и роды протекали без осложнений. Ранний детский период — без особенностей. Пациентка начала ходить в возрасте 12 мес.

Нарушений походки и генетических заболеваний у близких родственников родители пациентки не отмечали.

### Физикальная диагностика

При осмотре отмечено наличие широкой переносицы, телекантуса, вдавленного носового моста, короткого носа (рис. 1). При осмотре верхних конечностей — наличие клинодактилии (рис. 2). Кроме того, отмечено, что девочка не способна стоять прямо (рис. 3). При попытке выпрямления корпуса опускание пяток на пол становилось невозможным (рис. 4).

У пациентки также отмечался гиперлордоз поясничного отдела позвоночника — по данным гониометрии, угол наклона к вертикали составил  $40^\circ$  (фото пациентки в профиль отсутствует, однако из рис. 3 видно, что корпус в вертикальном положении наклонен слегка вперед — в положении стоя при опускании пяток на пол стоять прямо ребенок не может). На обеих ногах наблюдали наличие вальгусной деформации 1-го пальца (*hallux valgus*).

Верхние конечности и грудная клетка — без патологии. Тазобедренные суставы — без особенностей. Мышечной атрофии также не выявлено.

Рис. 1. Лицо пациентки С., 9 лет

Fig. 1. Face of patient S., 9 years



Примечание. Отмечается наличие широкой переносицы, телекантуса, вдавленного носового моста, короткого носа. Источник: Помарино Д. и соавт., 2021.  
Note. Saddle, wide-bridged and short nose, telecanthus are noted. Source: Pomarino D. et al., 2021.

Рис. 2. Клинодактилия у пациентки С., 9 лет

Fig. 2. Clinodactyly in patient S., 9 years



Источник: Помарино Д. и соавт., 2021.  
Source: Pomarino D. et al., 2021.

Рис. 3. Гиперлордоз у пациентки С., 9 лет

Fig. 3. Hyperlordosis patient S., 9 years



Примечание. Для сохранения равновесия пациентка вынуждена наклонять корпус вперед. Источник: Помарино Д. и соавт., 2021.  
Note. Patient has to incline forward to maintain balance. Source: Pomarino D. et al., 2021.

Рис. 4. Стопы пациентки С. при вертикальном положении тела

Fig. 4. Patient S. feet in upright posture



Примечание. В вертикальном положении без наклона корпуса ребенок не способен опустить пятки на пол. Источник: Помарино Д. и соавт., 2021.  
Note. The child cannot put down her heels on the floor at upright posture without body incline. Source: Pomarino D. et al., 2021.

\* Праксис — лечебное заведение в Германии, функционал которого схож с таковым кабинета частного врача в России, но часто несколько шире.

Для функциональной диагностики были проведены тесты Д. Помарино [5].

**Вращательный тест:** ребенка просят выполнить минимум 10 вращательных движений вокруг своей оси. Если при вращении ребенок встает на носки, то номер вращательного движения записывается. Чем раньше это происходит, тем сильнее выраженность процесса. У пациентки отмечалось появление ходьбы на носках уже на 2-м обороте.

**Тест ходьбы после вращательного теста:** сразу после выполнения вращательного теста пациента просят сделать 10 шагов по прямой линии. Номер шага, при котором ребенок встал на носки, записывается. Чем раньше появился данный паттерн, тем тяжелее течение ходьбы на носках. У пациентки ходьба на носках появилась на 2-м шаге.

На момент первого осмотра стояние на одной ноге и ходьба на пятках для пациентки были невозможны. Огрубение кожи на обеих пятках отсутствовало, что свидетельствует о том, что во время ходьбы пятки не использовались. Походка была замедленной. Ахиллов рефлекс — без особенностей.

При определении объема движений (подвижности) суставов применяли стандартизированный ортопедический индекс — метод нейтрального нуля (NNM, метод пересечения нуля) [6]. Результат измерений представляет собой величину движения (в градусах), которое сустав может совершать вокруг определенной оси. Движения измеряют в сагиттальной, фронтальной и горизонтальной плоскостях. Каждый сустав имеет свою нейтральную позицию (нулевое положение), обусловленную максимальным расслаблением мышц. Движение в суставе и противоположное ему в одной из нормальных плоскостей характеризуется тремя цифрами, обозначающими крайние точки амплитуды движения и нулевое положение, т.е. нейтральную позицию. Если конечность проходит нулевое положение, между градусами, обозначающими крайние позиции, пишется цифра 0. В голеностопном суставе нормальными значениями у детей считаются 20° (разгибание) – 0° (нейтральное положение) – 50° (сгибание) [6]. У пациентки в голеностопном суставе при дорсальном разгибании значения составили 0–0–50 с обеих сторон и при подошвенном сгибании — 0–5–50 с обеих сторон. Столь выраженное ограничение движений в голеностопных суставах было обусловлено наличием контрактур, которые, по мнению ортопеда, проводившего тестирование, стали следствием ходьбы на носках. Однако вопрос, являются ли контрактуры следствием или причиной ходьбы на носках, однозначно не был решен [1, 5].

**Рис. 5.** Пирамидальные стельки Д. Помарино  
**Fig. 5.** Pyramidal insoles of Pomarino D.



Источник: Помарино Д. и соавт., 2021.  
Source: Pomarino D. et al., 2021.

### Предварительный диагноз

Поскольку детский невролог и ортопед не обнаружили признаков неврологической или ортопедической патологии, которые могли бы стать причиной ходьбы на носках, предварительный диагноз был сформулирован как «Идиопатическая ходьба на носках». С данным диагнозом девочка и была направлена в праксис.

### Дополнительные исследования

**Электромиограмма нижних конечностей (n. peroneus, n. suralis):** нарушений не обнаружено.

**MPT головного мозга:** без особенностей.

Для исключения возможных нейропатии и генетических причин ходьбы на носках проведено секвенирование 49 генов, ассоциированных с развитием заболеваний, протекающих с поражением нервной системы и миопатией, в т.ч. синдромом Дежерина–Сотта, болезнью Шарко–Мари–Тута, мышечной дистрофией Дюшенна, болезнью Мак-Ардля. Исследование этой панели генов входит в перечень диагностических мероприятий, рутинно проводимых в практике в отношении больных с ИХН.

В результате секвенирования был обнаружен нуклеотидный вариант *c.5600G>A*, *p.Arg1867Gln* в гене *CREBBP*, который, возможно, явился причиной ходьбы на носках. Дополнительно проведен MLPA-анализ (multiplex ligation-dependent probe amplification), не показавший каких-либо отклонений. В связи с выявленными у ребенка изменениями гена *CREBBP* провели секвенирование конкретного гена у родителей. В результате нуклеотидный вариант *c.5600G>A* обнаружен не был, что свидетельствует о его возникновении у пациентки *de novo*. Родителям ребенка были разъяснены результаты генетического анализа и рекомендована консультация медицинского генетика, однако они приняли решение отказаться от дальнейшего обследования.

Отдельно подчеркнем, что, помимо аномальной походки, у пациентки отмечались только проблемы речевого развития. По данным MPT головного мозга аномалии развития головного мозга выявлены не были.

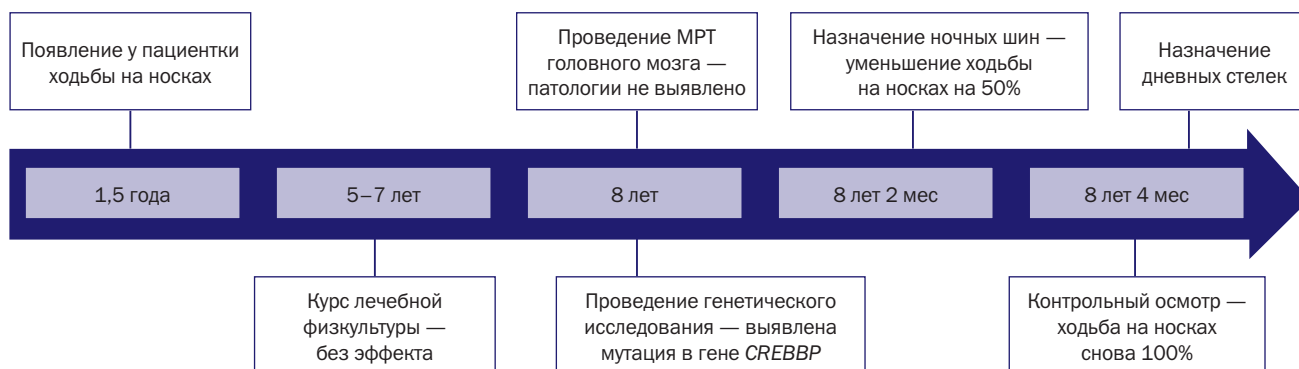
### Динамика и исходы

Лечение пациентки включало эрготерапию, занятия с логопедом и физическую терапию (упражнения на растягивание мышц), которые она начала получать за 3 мес до обращения в праксис и продолжила параллельно с назначенной нами терапией. В практике было рекомендовано применение ночных шин, которые предназначены для удержания стопы под углом 90° во время сна. Период их применения — 8 нед. В результате назначенного лечения наблюдалось улучшение походки, девочка стала ходить на носках 50% от всего времени ходьбы, однако улучшение было временным. Через 8 нед после прекращения лечения, когда пациентка пришла на контрольный осмотр, было отмечено, что походка снова ухудшилась, что, вероятно, связано с ростом ребенка, поскольку девочка выросла на 1 см.

Следующим этапом стало применение в течение 6 мес пирамидальных стелек Д. Помарино, которое привело к тому, что ходьба на носках снова сократилась до 50% времени (рис. 5). Контроль результатов использования стелек после прекращения их ношения пока еще не проводился. Дальнейшая терапия будет зависеть от ответа пациентки на проводимое лечение и темпов ее роста и развития.



**Рис. 6.** Временная шкала основных клинических событий у пациентки С.  
**Fig. 6.** Timeline of major clinical findings in patient S.



Источник: Помарино Д. и соавт., 2021.  
 Source: Pomarino D. et al., 2021.

### Клинический диагноз

Принимая во внимание результаты обследования пациентки, нами предложен клинический диагноз: «Хромья на носках, ассоциированная с мутацией в гене *CREBBP*».

### Прогноз

Прогноз относительно хромья на носках благоприятный — данная патология достаточно хорошо поддается терапии [7]. Что касается непосредственно выявленной генетической патологии — прогноз неизвестен, поскольку сведения о данном гене появились относительно недавно.

### Временная шкала

Хронология течения болезни пациентки С. и ключевые клинические события представлены на рис. 6.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Нами впервые описан клинический случай хромья на носках, возможная причина которой — возникшее *de novo* изменение в гене *CREBBP*. Известно, что ген *CREBBP* кодирует гистонацетилтрансферазу — активатор транскрипции, который взаимодействует с несколькими другими факторами транскрипции и белками [8], участвует в метилировании ДНК и вовлечен в добавление боковых групп аминокислотных остатков гистонов [9]. Обнаруженный нами нуклеотидный вариант *c.5600G>A* приводит к аминокислотному варианту *p.Arg1867Gln* в консервативной области и является патогенным, согласно трем программам, используемым для прогнозирования функции генов *in silico* [10].

Согласно базе данных HGMD professional (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>), патогенные варианты в гене *CREBBP* описаны у пациентов более чем с 20 различными фенотипами, в т.ч. и с фенотипом, сочетающим умственную отсталость, лицевой дизморфизм и аномалии конечностей. Патогенные варианты в этом гене описаны у пациентов с синдромом Рубинштейна–Тейби [11]. Синдром Рубинштейна–Тейби (OMIM: # 180849) — чрезвычайно редкое аутосомно-доминантное генетическое заболевание, распространенность которого оценивается в 1 случае на 125 000 живорождений [12]. Оно характеризуется типичными чертами лица, микроцефалией, широкими большими пальцами рук и ног, умственной отсталостью и задержкой постнатального роста [11]. Вместе с тем показано, что миссенс-варианты в экзонах 30 и 31 гена *CREBBP* могут вызывать фенотип, отличный от синдрома Рубинштейна–Тейби [10, 13, 14].

Нуклеотидный вариант *c.5600G>A*, *p.Arg1867Gln* в гене *CREBBP* ранее был описан L. Menke и соавт. [10]. У 11 пациентов клиническая картина была отличной от таковой при синдроме Рубинштейна–Тейби. Хотя у части пациентов и наблюдались некоторые признаки, соответствующие данному синдрому, но в основном это были общие признаки, такие как задержка роста и микрогнатия, или дизморфизмы, такие как низко посаженные уши или микрогнатия. Однако ни у кого не было классических для синдрома Рубинштейна–Тейби черт лица, включая наиболее характерный признак — гримасу, напоминающую улыбку. Также ни у кого не наблюдалось широких и/или угловатых больших пальцев или широких дистальных фаланг пальцев. В результате фенотип описываемой группы пациентов был назван синдромом Менке–Хеннекама (OMIM: # 618332). Пациенты имели много общих признаков, среди которых умственная отсталость, заметная задержка речи, низкий рост и микроцефалия, хотя данные симптомы отмечались не у всех. У нескольких пациентов был обнаружен аутизм или поведение, напоминающее аутизм, и иногда присутствовало самоповреждающее поведение. Другими симптомами были проблемы с питанием, эпилепсия, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей и (обычно легкие) нарушения слуха. У нескольких пациентов отмечались серьезные пороки развития, из которых наиболее важными были врожденный порок сердца, мальротация, ректовагинальный свищ, крипторхизм, дисплазия тазобедренного сустава и пигментная дистрофия сетчатки [10]. В литературе в качестве характерных черт синдрома Менке–Хеннекама также отмечены аномалии головного мозга (вентрикуломегалия, отсутствие мозолистого тела), стафилома, пороки развития улитки и омфалоцеле, кишечная лимфангиэктазия, лицевые аномалии, периферическая лимфедема, умственная отсталость [15].

МРТ головного мозга у больных с синдромом Менке–Хеннекама в основном демонстрировала увеличенные желудочки и церебральную атрофию [10]. У описываемой пациентки аномалий головного мозга не выявлено. Отметим, что у девочки также отсутствовала гримаса, напоминающая улыбку, являющаяся одним из характерных признаков данного синдрома. Однако наблюдали другие признаки синдрома Менке–Хеннекама: задержку речи, телекантус, вдавленный носовой мост, короткий нос. Хромья на носках в качестве одного из симптомов генетических синдромов, описанных выше, в опубликованных источниках не упоминается.

Связь вариантов нуклеотидной последовательности в гене *CREBBP* с ходьбой на носках может быть обусловлена его участием в эпигенетической регуляции генов, участвующих в построении и поддержании функции центров головного мозга, необходимых для адаптации организма к изменяющимся физическим и социальным условиям. Данный ген играет роль не только в нормальном когнитивном развитии, но и в этиопатогенезе нарушений когнитивных способностей [9]. Это может быть важным, поскольку ходьба на носках представляет собой привычку, позицию, которую ребенок принимает автоматически, что также обусловлено работой головного мозга [1]. Соответственно, ассоциация между патогенными вариантами гена *CREBBP* и ходьбой на носках представляется возможной. В базе данных HPO (The Human Phenotype Ontology, <https://hpo.jax.org/app>) мы не нашли сведений об ассоциации патогенных вариантов гена *CREBBP* с ходьбой на носках. Однако среди симптомов упоминаются следующие: неустойчивая походка, хроническая потеря подвижности суставов по причине структурных изменений в мышцах, сухожилиях, связках или коже, препятствующая нормальному движению суставов, гипотония. Все перечисленные симптомы характерны для пациентов с ходьбой на носках [16].

В описанном нами клиническом случае уточнение генетической информации не повлияло на ход терапии, но сам факт того, что ходьба на носках не всегда является идиопатической, важен для понимания природы заболевания и помогает признать наличие проблемы. Нам достаточно часто приходится сталкиваться с тем, что педиатры не воспринимают ходьбу на носках в качестве патологической и предлагают придерживаться выжидательной тактики, тогда как упущенное время в дальнейшем нередко снижает эффективность проводимой консервативной терапии. Кроме того, важность проведения генетического исследования, на наш взгляд, продиктована вариабельностью пенетрантности генов. В некоторых клинических случаях проявления наследственных патологий могут быть минимальны и ограничиваться исключительно ходьбой на носках [17, 18]. Необходимо также принимать во внимание, что, согласно базе данных Varsome (<https://varsome.com/gene/CREBBP>), индекс вероятности аутосомно-доминантного типа наследования составляет 0,999, что трактуется как «very likely dominant» («очень вероятно доминантный»), а значит, вероятность передачи гена потомству, скорее всего, составляет 50%. Именно поэтому мы придерживаемся позиции, что в алгоритм обследования детей с ходьбой на носках, причина которой неясна, следует включить генетическое обследование, которое позволит не только выявить этиологию ходьбы на носках, но и прогнозировать дальнейшее развитие болезни, в т.ч. и у потомства.

При выборе терапии во внимание был принят юный возраст пациентки, и выбор был сделан в пользу консервативного лечения — применения шин и стелек. Хотя наличие контрактур является показанием для оперативного вмешательства, в описанном нами случае применение шин и стелек позволило уменьшить выраженность симптомов и отсрочить операцию с целью предотвращения выполнения в дальнейшем повторного вмешательства, которое может понадобиться в связи с ростом ребенка [19]. К сожалению, как и в случае с нашей

пациенткой, у некоторых детей при росте терапия не дает стойкого эффекта [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай в очередной раз заставляет задуматься об обоснованности диагноза «идиопатическая ходьба на носках». Учитывая данный случай, нельзя исключить тот факт, что ходьба на носках является генетически детерминированной, а потому необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, в т.ч. на публикацию ее изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 05.06.2020). В последующем родители ребенка были ознакомлены с текстом рукописи (включая изображения ребенка в том виде, как это сделано на рис. 1 и 3). Против публикации родители не возражали.

## INFORMED CONSENT

The patient's parents have signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description and photos in medical journal (on-line version included) (signed on 05.06.2020). Later on, the child's parents were introduced to the text of the manuscript (including child images, Figures 1 and 3). Parents raised no objection to this publication.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**Д. Помарино, А. Трен, Дж. Р. Трен, А.А. Емелина** являются сотрудниками коммерческой организации «Праксис Помарино» (Гамбург, Германия), которая занимается диагностикой и лечением детей с идиопатической ходьбой на носках.

**К. Ростаз** подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTEREST

**David Pomarino, Anneke Thren, Johanna R. Thren, Anna A. Emelina** are the employees of Praxis Pomarino company (Hamburg, Germany) that is working on diagnosis and management of children with idiopathic toe walking.

**Kevin Rostasy** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## ORCID

**Д. Помарино**

<https://orcid.org/0000-0002-2592-9348>

**Дж. Р. Трен**

<https://orcid.org/0000-0001-6049-3511>

**К. Ростаз**

<https://orcid.org/0000-0002-2180-5321>

**А.А. Емелина**

<https://orcid.org/0000-0003-0108-486X>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ruzbarsky JJ, Scher D, Dodwell E. Toe walking: causes, epidemiology, assessment, and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(1):40–46. doi: 10.1097/MOP.0000000000000302
2. Engström P, Tedroff K. Idiopathic Toe-Walking: Prevalence and Natural History from Birth to Ten Years of Age. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100(8):640–647. doi: 10.2106/JBJS.17.00851
3. Pomarino D, Thren A, Morigeau S, Thren J. The Genetic Causes of Toe Walking in Children. *Genet Mol Biol Res*. 2018;2(2:9):1–5.
4. Wojciechowski E, Sman A, Cornett K, et al. Gait patterns of children and adolescents with Charcot–Marie–Tooth disease. *Gait Posture*. 2017;56:89–94. doi: 10.1016/j.gaitpost.2017.05.005
5. Помарино Д., Емелина А.А., Ростазы К. Современный взгляд на проблему идиопатической ходьбы на носках // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2020. — Т. 99. — № 2. — С. 230–235. [Pomarino D., Emelina A.A., Rostazi K. A modern view of the problem of idiopathic toe-walking. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(2):230–235. (In Russ.)] doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-230-235
6. Gerhardt JJ, Rondinelli RD. Goniometric techniques for range-of-motion assessment. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2001;12(3):507–527.
7. Davies K, Black A, Hunt M, Holsti L. Long-term gait outcomes following conservative management of idiopathic toe walking. *Gait Posture*. 2018;62:214–219. doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.02.014
8. Dutto I, Scalera C, Prosperi E. CREBBP and p300 lysine acetyl transferases in the DNA damage response. *Cell Mol Life Sci*. 2018; 75(8):1325–1338. doi: 10.1007/s00018-017-2717-4
9. Mustafin RN, Kayantseva AV, Enikeeva RF, Malykh SB. Longitudinal genetic studies of cognitive characteristics. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektzii*. 2020;24(1):87–95. doi: 10.18699/VJ20.599
10. Menke L, Belzen M, Alders M, et al. CREBBP Mutations in Individuals without Rubinstein–Taybi Syndrome Phenotype. *Am J Med Genet A*. 2016;170(1):2681–2693. doi: 10.1002/ajmg.a.37800
11. Korzus E. Rubinstein–Taybi Syndrome and Epigenetic Alterations. *Adv Exp Med Biol*. 2017;978:39–62. doi: 10.1007/978-3-319-53889-1\_3
12. Milani D, Manzoni FM, Pezzani L, et al. Rubinstein–Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. *Ital J Pediatr*. 2015;41:4. doi: 10.1186/s13052-015-0110-1
13. Menke L, Gardeitchik T, Hammond P, et al. Further delineation of an entity caused by CREBBP and EP300 mutations but not resembling Rubinstein–Taybi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018; 176(4):862–876. doi: 10.1002/ajmg.a.38626
14. Angius A, Uva P, Oppo M, et al. Confirmation of a new phenotype in an individual with a variant in the last part of exon 30 of CREBBP. *Am J Med Genet A*. 2019;179(1):634–638. doi: 10.1002/ajmg.a.61052
15. Banka S, Sayer R, Breen C, et al. Genotype-phenotype specificity in Menke–Hennekam syndrome caused by missense variants in exon 30 or 31 of CREBBP. *Am J Med Genet A*. 2019;179(1): 1058–1062. doi: 10.1002/ajmg.a.61131
16. Menke–Hennekam Syndrome 1. OMIM: # 618332. In: *The Human Phenotype Ontology (HPO) Databank*. Available online: <https://hpo.jax.org/app/browse/disease/OMIM:618332>. Accessed on August 7, 2021.
17. Malatesta L, Arya K, Gokden M, et al. BAG3 Myopathy Presenting With Prominent Neuropathic Phenotype and No Cardiac or Respiratory Involvement: A Case Report and Literature Review. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2020;21(4):230–239. doi: 10.1097/CND.0000000000000300
18. Ho CC, Tai SM, Lee EC, et al. Rapid Identification of Pathogenic Variants in Two Cases of Charcot–Marie–Tooth Disease by Gene-Panel Sequencing. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):770. doi: 10.3390/ijms18040770
19. Herrin K, Geil M. A comparison of orthoses in the treatment of idiopathic toe walking: A randomized controlled trial. *Prosthet Orthot Int*. 2016;40(2):262–269. doi: 10.1177/0309364614564023
20. van Kuijk AA, Kusters R, Vugts M, Geurts AC. Treatment for idiopathic toe walking: a systematic review of the literature. *J Rehabil Med*. 2014;46(10):945–957. doi: 10.2340/16501977-1881.