

CHARGE-синдром

Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, О.К. Горкина, П.В. Павлов, М.Л. Захарова, Д.В. Бреусенко

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

CHARGE syndrome

J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova, O.K. Gorkina, P.V. Pavlov, M.L. Zaharova, D.V. Breusenko

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

В статье приводятся данные литературы и описание клинического наблюдения CHARGE-синдрома с аутосомно-доминантным типом наследования у ребенка 3 лет 7 мес. Название синдрома – аббревиатура, образованная от терминов, обозначающих характерные врожденные пороки развития: «С» coloboma – колобома сосудистой оболочки, диска зрительного нерва, «Н» heart defects – сердечно-сосудистые аномалии, «А» atresia of choanae – атрезия или стеноз хоан, «R» retardation of growth and development – дефицит роста, отставание в развитии, «G» genital anomalies – аномалии половых органов, «E» ear abnormalities and sensorineural hearing loss – аномалии органа слуха.

Особенность представляемого клинического случая состоит в ранней диагностике CHARGE-синдрома, проявляющегося двусторонней колобомой сосудистой оболочки и диска зрительного нерва; односторонним парезом лицевого нерва; врожденным пороком сердца (открытый аортальный проток); задержкой роста, психомоторного и психоречевого развития; крипторхизмом; двусторонней аномалией наружного уха (короткое, широкое, без мочки и внешнего завитка), нейросенсорной тугоухостью; двусторонней гипоплазией почек, хронической болезнью почек.

Ключевые слова: дети, CHARGE-синдром, колобома, нейросенсорная тугоухость, аномалии сердца, почек, ушей, костной системы, гипогонадизм.

Для цитирования: Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Горкина О.К., Павлов П.В., Захарова М.Л., Бреусенко Д.В. CHARGE-синдром. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 116–121. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-116-121

The article provides literature data and description of the clinical case of CHARGE syndrome with an autosomal – dominant type of inheritance in a child of 3 years and 7 months. The name of the syndrome is formed by the first letters of the characteristic congenital malformations: “C” (coloboma) – optic disc coloboma, “H” (heart defects) – cardiovascular abnormalities, “A” (atresia of choanae) – atresia or stenosis of choan, “R” (retardation of growth and development) – growth deficit, developmental delay, “G” (genital anomalies) – genital anomalies, “E” (ear abnormalities and sensorineural hearing loss) – hearing organ abnormalities.

A feature of the clinical case is the early diagnosis of CHARGE syndrome, manifested by bilateral optic disc coloboma; unilateral paresis of the facial nerve; congenital heart disease (open aortic duct); retardation of growth, psychomotor and psycho-speech development; cryptorchidism; bilateral anomaly of the outer ear (short, wide, absence of the lobe and external curl), sensorineural hearing loss; bilateral renal hypoplasia, chronic kidney disease.

Key words: children, CHARGE syndrome, coloboma, sensorineural hearing loss, abnormalities of the heart, kidneys, ears, skeletal system, hypogonadism.

For citation: Leviashvili J.G., Savenkova N.D., Gorkina O.K., Pavlov P.V., Zaharova M.L., Breusenko D.V. CHARGE syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(1): 116–121 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-116-121

CHARGE-синдром (OMIM 214800) обусловлен мутациями в гене *CHD7* (локус 8q12.2), который кодирует ДНК-связывающий белок 7 хромодоменной геликазы (Chromodomain Helicase DNA binding protein 7) [1–5]. В литературе описан фенотип, вызванный мутацией в гене семафорин-3Е

(SEMA3E; 608166) в хромосоме 7q21 [5]. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу, чаще встречается спорадически, так как связан с мутациями, возникающими *de novo* [1–5]. Распространенность CHARGE-синдрома в детской популяции 1 : 12 000 [5].

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Левиашвили Жанна Гавриловна – д.м.н., проф. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID ID: 0000-0002-5881-0124

e-mail: jannalevi@gmail.com

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н. проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-9415-4785

Горкина Оксана Константиновна – асс. кафедры оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-2527-9023

Павлов Павел Владимирович – д.м.н., доц., зав. кафедрой оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-4626-201X

Захарова Мария Леонидовна – д.м.н., доц. кафедры оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-6410-3533

Бреусенко Дмитрий Витальевич – к.м.н., зав. отделением оториноларингологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000-0003-2983-4124

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Название синдрома – аббревиатура, образованная от терминов, означающих характерные аномалии развития [1, 2, 6–8]:

- «С» (coloboma) – одно- или двусторонняя колобома радужки, сетчатки, сосудистой оболочки, диска зрительного нерва с микрофтальмией или без таковой;
- «Н» (heart defects) – аномалии сердечно-сосудистой системы;
- «А» (atresia of choanae) – одно- или двусторонняя атрезия либо стеноз хоан;
- «R» (retardation of growth and development) – дефицит роста, отставание в развитии;
- «G» (genital anomalies) – аномалии половых органов;
- «Е» (ear abnormalities and sensorineural hearing loss) – аномалии органа слуха.

CHARGE-синдром характеризуется основными 6 признаками, однако еще более 20 врожденных аномалий могут встречаться в различных вариациях [6, 8–10].

Впервые описание CHARGE-синдрома представили В.Д. Hall (1979) и Н.М. Hittner и соавт. (1979), которые обратили внимание, что при наличии у пациента атрезии хоан следует искать ряд других аномалий [1, 2, 8]. Основные диагностические признаки CHARGE-синдрома: колобома радужки, сетчатки, сосудистой оболочки, диска зрительного нерва, микрофтальмия (у 80–90% больных); одно-/двусторонняя костная или мембранная атрезия/стеноз хоан (у 50–60%); аномалии черепных нервов: I пары (гипо- или аносмия), VII пары (одно- или двусторонний парез лицевого нерва; у 40%); VIII пары (гипоплазия слухового нерва); IX/X пар (нарушение глотания; у 70–90%); аномалии органа слуха в виде гиперэластичного, короткого, широкого, с небольшой или отсутствующей мочкой, не сформированным внешним завитком наружного уха; отсутствием треугольной формы ладьевидной впадины; аномалии среднего уха (смешанная, проводящая или сенсорная потеря слуха с клиновидной аудиограммой, Mondini-дефект – неполная улитка, только с половиной оборотов вместо обычных двух с половиной), аномалии височных костей, отсутствующие или гипопластические полукруглые каналы (у 80–100%) [1, 2, 8–10].

К второстепенным диагностическим признакам CHARGE-синдрома относятся: гипоплазия гениталий (микропенис и крипторхизм у мальчиков, гипоплазия половых губ у девочек), задержка полового созревания, гипогонадотропный гипогонадизм (у 50–60% больных); умственная отсталость/задержка развития (у 100%); низкорослость с дефицитом гормона роста или без такового (у 70–80%); сердечно-сосудистые аномалии (тетрада Фалло, дефекты атриовентрикулярного канала, аномалии аортальной арки; у 75–85%); расщелина губы и/или неба (у 15–20%); трахеэзофагальная фистула (у 15–20%);

характерный лицевой фенотип (квадратное лицо с широким выдающимся лбом, широкая переносица, широкий кончик носа; у 70–80%) [1, 2, 8–12]. Описаны поражения других органов и систем: аномалии почек (дисгенезия/гипоплазия, подковообразная почка, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс), аномалия DiGeorge (гипоплазия тимуса, околощитовидных желез), омфалоцеле, или пупочная грыжа, сколиоз, аномалии кистей рук (полифалангия, полидактилия, эктродактилия), деформация стоп [1, 2, 8–12].

Диагноз CHARGE-синдрома ставится при наличии у пациента 4 или 3 основных и 3 второстепенных диагностических характеристик. При наличии одного или 2 основных и нескольких второстепенных признаков диагноз CHARGE-синдрома возможен [1, 2, 8–12].

Из 4 наблюдаемых детей с редким CHARGE-синдромом приводим клинический случай.

Клиническое наблюдение. Пациент – мальчик И. 3 лет 7 мес. Из анамнеза известно, что ребенок от 2-й беременности, родился в срок с массой тела 3590 г, длиной 55 см. При рождении состояние тяжелое: асфиксия, дыхательная недостаточность III степени. С периода новорожденности ребенок наблюдается неврологом по поводу резидуального поражения ЦНС, псевдобульбарного синдрома, задержки психомоторного развития, пареза лицевого нерва справа. В связи с нарушением глотания при аспирации с 1 мес ребенок находился на зондовом питании (назогастральный зонд) до 1 года. В возрасте 13 мес у ребенка предположена тугоухость, на основании клинических проявлений генетиком предположен CHARGE-синдром. Мальчик с периода новорожденности воспитывается в психоневрологическом доме ребенка.

В 1 год 10 мес ребенок поступил в отделение оториноларингологии клиники СПбГПМУ для сурдологического обследования. При поступлении у пациента выявлена задержка психомоторного и психоречевого развития. Ходить, стоять, сидеть самостоятельно без поддержки не может. Навыков самообслуживания нет. В зондовом питании не нуждается, способен глотать измельченную пищу. Имеется асимметрия лица за счет пареза лицевого нерва справа. Поведенческие реакции на звуковые стимулы в диапазоне речевых частот нестабильные (за счет неврологической симптоматики), отмечаются при интенсивности стимула 80–100 дБ. Речевая продукция представлена гласными звуками. Реакция на обращенную речь отсутствует. Отоскопия: заушные области не изменены, при пальпации и перкуссии безболезненны. Уши гиперэластичные (рис. 1). Наружные слуховые проходы сужены в костных отделах, барабанные перепонки мутные, просвечивает экссудат, опознавательные пункты барабанных перепонки четко не визуализируются. Результаты сурдологического обследования: тимпанометрия справа и слева тип «В» (характерен для экссудатив-

ного отита); задержанная, вызванная отоакустическая эмиссия отсутствует слева и справа; отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения (ОАЭПИ) отсутствует слева и справа; коротколатентные стволовые вызванные потенциалы КСВП (СЕ – Chirp, воздушный телефон): справа, слева более 100 дБ нПС, слева зарегистрирован низкоамплитудный микрофонный потенциал, справа микрофонный потенциал не зарегистрирован. КСВП (СЕ – Chirp, костный телефон): справа, слева более 50 дБ нПС (рис. 2). Поведенческая аудиометрия – нестабильные реакции в диапазоне речевых частот на тональные стимулы 80–100 дБ нПС, что соответствует IV степени тугоухости (коррелируют с результатами КСВП).

Мальчику проведен курс консервативной терапии с последующим двусторонним шунтированием барабанных перепонок. В результате обследования диагностирована хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени, слева по типу слуховой нейропатии. Произведено бинауральное слухопротезирование сверхмощными аппаратами заушного типа; регулярно проводятся занятия со специальным педагогом по развитию речи.

В возрасте 2 лет 1 мес ребенок обследован в специализированной нефрологической клинике СПбГПМУ. При осмотре обращают внимание выраженная асимметрия лица, задержка психоречевого развития, пониженное питание (масса тела 12,2 кг), задержка роста (84,5 см), хроническая белково-энергетическая недостаточность II степени, смешанного генеза. Рост ребенка в 3 года 7 мес 84,5 см, что соответствует 1-му центильному интервалу ребенка 2,5-летнего возраста. Отмечены сколиоз, полифалангия (удвоение ногтевой фаланги) большого пальца левой кисти (рис. 3). Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, правое яичко отсутствует, выявлены генитальная гипоплазия, гипоспадия, крипторхизм, микропенис, фимоз.

По данным ультразвукового исследования, объем почек снижен: правая почка – 50×22×24,6 см; объем 14,34 см³ (норма 22,6 см³), левая почка – 55×23,5×26 см; объем 17,8 см³ (норма 23 см³). Констатирована двусторонняя гипоплазия почек. В возрасте 2 года 1 мес у ребенка скорость клубочковой фильтрации по формуле Schwartz составляла 91,4 мл/мин/1,73 м², в возрасте 3 года 7 мес – 68,8 мл/мин/1,73 м², что соответствует хронической болезни почек, стадии 2 (ХБП С2).

У пациента диагностирован врожденный порок сердца – открытый аортальный проток, открытое овальное окно, недостаточность кровообращения 0. По данным эхокардиографии, сердце и магистральные сосуды сформированы правильно, клапанный аппарат без патологии, патологический объем жидкости в перикардальной полости не выявлен, признаки выраженной перегрузки сердца, дилатации камер,

легочной гипертензии не обнаружены. Определяются открытое овальное окно до 2 мм, открытый аортальный проток диаметром до 3,5 мм. Электрокардиография: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 130 в минуту, электрическая ось сердца отклонена влево, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, синусовая брадиаритмия стоя.

При неврологическом исследовании выявлено резидуально-органическое поражение ЦНС. Диффузная мышечная гипотония. Парез n. facialis справа. Задержка психомоторного, психоречевого развития. Псевдобульбарный синдром. При офтальмологическом исследовании диагностирована колобома сосудистой оболочки и диска зрительного нерва, правостороннее сходящееся косоглазие.

Таким образом, комплексное обследование выявило у ребенка 5 основных и 2 второстепенных критерия диагностики CHARGE-синдрома со стороны органов мочевой и половой систем (двусторонняя гипоплазия почек, гипоплазия гениталий – микропенис, крипторхизм, фимоз); сердечно-сосудистой системы (врожденный порок сердца без гемодинамически значимых нарушений); зрительного аппарата (колобома сосудистой оболочки и диска зрительного нерва, правостороннее сходящееся косоглазие); слухового аппарата (аномалия формы ушных раковин,



Рис 1. Ушные раковины у ребенка И. с CHARGE-синдромом: короткие, широкие, в форме чашечки, мочки отсутствуют, внешние завитки не сформированы.

Fig 1. Auricles in the child I. with CHARGE-syndrome: short, wide, cup-shaped, no lobes, no external curls formed.

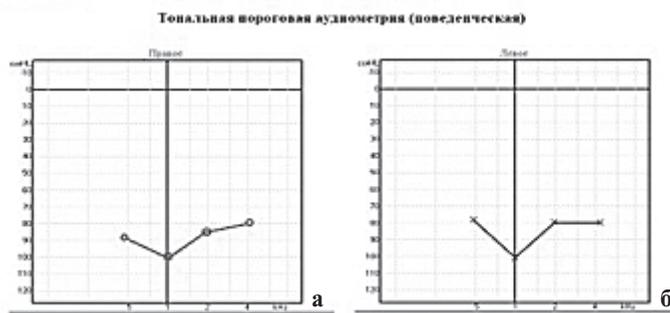


Рис. 2. Поведенческая тональная пороговая аудиометрия у ребенка И. с CHARGE-синдромом.

а – правая; б – левая. Остальные пояснения в тексте.

Fig. 2. Behavioral tonal threshold audiometry in the child I. with CHARGE syndrome.

а – right; б – left. Other explanations in the text.



Рис 3. Полифалангия (удвоение ногтевой фаланги) большого пальца левой кисти у ребенка И. с CHARGE-синдромом.

Fig 3. Polyphalangia (doubling of the nail phalange) of the thumb of the left hand in the child I. with CHARGE syndrome.

хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость IV степени, слева по типу слуховой нейропатии, двусторонний экссудативный отит); нервной системы (резидуально-органическое поражение ЦНС, задержка психоречевого развития, парез лицевого нерва справа, асимметрия лица, диффузная мышечная гипотония, псевдобульбарный синдром); костной системы (сколиоз, полифалангия); задержка роста, хроническая белково-энергетическая недостаточность II степени.

Обсуждение

Считают, что наиболее опасен для жизни пациентов с CHARGE-синдромом период новорожденности [2, 7, 8, 9, 12]. Двусторонняя атрезия хоан вызывает респираторный дистресс-синдром, требующий немедленной реанимации. Односторонняя атрезия хоан может оставаться не диагностированной до тех пор, пока у ребенка не проявится постоянная односторонняя ринорея [10, 11, 13]. В нашем наблюдении у мальчика в настоящее время атрезия хоан не установлена, периодическая ринорея связана с частыми простудными заболеваниями.

Аспирация и нарушения глотания у детей с CHARGE-синдромом в основном являются результатом аномалий IX/X пары черепных нервов, встречается при атрезии хоан или расщеплении неба. Кормление детей сопровождается кашлем, удушьем, носовой регургитацией, аспириванием и/или гастроэзофагеальным рефлюксом [7, 13, 14]. Проблемы с дыханием чаще связаны с атрезией хоан, но также могут быть вторичными по отношению к аспирации содержимого желудка (гастроэзофагеальный рефлюкс), возможно развитие рецидивирующей пневмонии [2, 12–14]. У нашего пациента в первый год жизни отмечались трудности с кормлением и нарушения глотания, обусловленные псевдобульбарным синдромом. В настоящее время сохраняется периодический аспирационный синдром, с которым связаны проблемы с дыханием, в раннем детстве ребенок долгое время получал питание через назогастральный зонд.

Врожденные пороки сердца встречаются у 75–85% детей с CHARGE-синдромом [1, 2, 8, 9, 12–15]. У нашего пациента выявлен открытый аортальный проток без нарушения гемодинамики. Колобома определяется у 80% больных [1, 2, 12–15]. У мальчика выявлена двусторонняя колобома – ретикулярная и диска зрительного нерва, правостороннее сходящееся косоглазие.

Потеря слуха служит наиболее характерным проявлением CHARGE-синдрома [2, 12, 15]. Парез лицевого нерва сочетается с сенсоневральной потерей слуха [7, 16, 17,], что отмечено в нашем наблюдении. У мальчика выявлены характерная аномалия ушных раковин, глухота нейросенсорного типа, хроническая двусторонняя тугоухость IV степени, слева слуховая нейропатия. Отсутствие или гипоплазия полукружных каналов ухудшает равновесие, способствует задержке двигательной активности детей [2, 11, 12, 16, 17], что не диагностировано в описываемом клиническом случае.

В 50–60% случаев пациенты имеют генитальную патологию [18, 19]. В нашем наблюдении у мальчика выявлены микропенис, крипторхизм, фимоз.

Одно- или двусторонний парез лицевого нерва имеется у 50% больных [2, 8, 9, 12, 20]. Сообщается о мультисистемном нарушении развития, в том числе гипоплазии мозжечка [20]. В нашем наблюдении у ребенка диагностированы резидуально-органическое поражение ЦНС, мышечная гипотония, задержка психомоторного, психоречевого развития, псевдобульбарный синдром.

У 30% пациентов наблюдаются клинодактилия, полидактилия, контрактуры, брахидактилия, гипермобильность, отсутствие ребер и аномальные позвонки, сколиоз [2, 8, 9, 21]. У наблюдаемого пациента выявлены сколиоз, полифалангия большого пальца левой кисти.

При CHARGE-синдроме описаны дисплазия, гипоплазия, агенезия почек, подковообразная почка, гидронефроз уретеронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дивертикул мочевого пузыря, стеноз уретры с прогрессированием в хроническую болезнь почек, что определяет неблагоприятный прогноз [3, 20–23]. У представленного нами пациента установлены двусторонняя гипоплазия почек, хроническая болезнь почек стадии 2, что относится к второстепенным признакам синдрома [1, 2, 12, 18–20].

Дифференциальная диагностика проводилась с синдромом делеции 22q11.2, папиллоренальным синдромом, синдромами Каллмана (Kallman), Кабуки I тип (Kabuki), Жубера II тип (Joubert) I, кошачьего глаза, брахиооторенальным (BOR), с врожденной атрезией хоан, VACTERL-ассоциацией [2, 3, 21–23].

Диагностика CHARGE-синдрома у пациентов основывается на результатах специализированного исследования и заключения офтальмолога, отоларинголога, сурдолога, невролога, кардиолога, гастро-

энтеролога, ортопеда, нефролога, молекулярно-генетического тестирования и консультации генетика. Ведение пациентов включает комплексный подход с применением высокотехнологических методов обследования и терапии.

Прогноз заболевания зависит от степени тяжести врожденных аномалий. Поражение органов мочевой системы при CHARGE-синдроме нередко уже в детском возрасте прогрессирует в хроническую болезнь почек. Трансплантация почек продлевает жизнь детей с редкими наследственными синдромами и аномалией почек, прогрессирующих в терминальную стадию почечной недостаточности [23]. Развитие медицинской генетики способствует большим успехам в терапии генетически детерминированных заболеваний, большин-

ства которых является орфанными. Повышению эффективности медицинской помощи детям с наследственной патологией способствует раннее установление диагноза [24]. Прогресс педиатрической науки, в том числе нефрологии, основан на достижениях генетики, что обеспечит своевременную постановку диагноза и проведение необходимого лечения для охраны здоровья детей [25].

Заключение

Представлено клиническое наблюдение пациента с CHARGE-синдромом с сочетанными аномалиями развития органов и систем, включающих 5 основных признаков и 2 второстепенных. Особенность данного клинического наблюдения состоит в отсутствии у пациента атрезии хоан.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *OMIM*: An online catalog of human genes and genetic disorders CHARGE syndrome [Electronic resource] Electronic data. [http://www.omim.org/free>Title of screen/](http://www.omim.org/free>Title%20of%20screen/) 2019
2. Hsu P., Ma A., Wilson M., Williams G., Curotta J., Munns C F. et al. CHARGE syndrome: A review. *J Paediatr Child Health* 2014; 50: 504–511. DOI: 10.1111/jpc.12497
3. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Под ред. Н.Д. Савенковой. СПб: «Левша. Санкт-Петербург», 2015;104. [Leviashvili J.G., Savenkova N.D. Handbook of hereditary syndromes with kidney pathology in children. N.D. Savenkova (ed.). SPb: «Levsha. Sankt-Peterburg», 2015; 104. (in Russ.)]
4. Vissers L.E.L.M., van Ravenswaaij C.M.A., Admiraal R., Hurst J.A., de Vries B.B.A., Janssen I.M. et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nature Genet* 2004; 36: 955–957. DOI: 10.1038/ng1407
5. Bergman J.E.H., Janssen N., Hoefsloot L.H., Jongmans M.C.J., Hofstra R.M.W., van Ravenswaaij Arts C.M.A. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. *J Med Genet* 2011; 48(5): 334–342. DOI: 10.1136/jmg.2010.087106
6. Issekutz K.A., Graham J.M., Prasad C., Smith I M., Blake K.D. An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: preliminary results from a Canadian study. *Am J Med Genet* 2005; 133(3): 309–317. DOI: 10.1002/ajmg.a.30560
7. Blake K.D., Hartshorne T.S., Lawand C., Dailor A.N., Theilin J.W. Cranial nerve manifestations in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A* 2008; 146(5): 585–592. DOI: 10.1002/ajmg.a.32179
8. Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet* 2005; 133: 306–308. DOI: 10.1002/ajmg.a.30559
9. Dobbeltstein C., Peacocke S.D., Blake K., Crist W., Rashid M. Feeding difficulties in children with CHARGE syndrome: prevalence, risk factors, and prognosis. *Dysphagia* 2008; 23: 127–135. DOI: 10.1007/s00455-007-9111-6
10. de Geus C.M., Free R.H., Verbist B.M., Sival D.A., Blake K.D., Meiners L.C. et al. Guidelines in CHARGE syndrome and the missing link: Cranial imaging. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175(4): 450–464. DOI: 10.1002/ajmg.c.31593
11. Green G.E., Huq F.S., Emery S.B., Mukherji S.K., Martin D.M. CHD7 mutations and CHARGE syndrome in semicircular canal dysplasia *Otol Neurotol* 2014; 35(8): 1466–1470. DOI:10.1097/MAO.0000000000000260
12. van Ravenswaaij-Arts C., Martin D.M. New insights and advances in CHARGE syndrome: Diagnosis, etiologies, treatments, and research discoveries. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175(4): 397–406. DOI: 10.1002/ajmg.c.31592
13. White D.R., Giambra B.K., Hopkin R.J., Daines C.L., Rutter M.J. Aspiration in children with CHARGE syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69(9): 1205–1209. DOI: 10.1016/j.ijporl.2005.03.030
14. Martin D.M., Salem-Hartshorne N., Hartshorne T.S., Scacheri P.C., Hefner M.A. 12th International CHARGE syndrome conference proceedings. *Am J Med Genet A* 2016; 170(4): 856–869. DOI: 10.1002/ajmg.a.37544
15. Meisner J.K., Martin D.M. Congenital heart defects in CHARGE: The molecular role of CHD7 and effects on cardiac phenotype and clinical outcomes. *Am J Med Genet* 2019. DOI: 10.1002/ajmg.c.31761
16. Morimoto A.K., Wiggins R.H., Hudgins P.A., Hedlund G.L., Hamilton B., Mukherji S.K., Telian S.A., Harnsberger H.R. Absent semicircular canals in CHARGE syndrome: radiologic spectrum of findings. *Am J Neuroradiol* 2006; 27(8): 1663–1671.
17. Abadie V., Wiener-Vacher S., Morisseau-Durand M.P., Porée C., Amiel J., Amanou L. et al. Vestibular anomalies in CHARGE syndrome: investigations on and consequences for postural development. *Eur J Pediatr* 2000; 159(8): 569–574.
18. Xu C., Cassatella D., van der Sloot A.M., Quinton R., Hauschild M., DeGeyter C. et al. Evaluating CHARGE syndrome in congenital hypogonadotropic hypogonadism patients harboring CHD7 variants. *Genet Med* 2018; 20(8): 872–881. DOI: 10.1038/gim.2017.197
19. Pinto G., Abadie V., Mesnage R., Blustajn J., Cabrol S., Amiel J. et al. CHARGE syndrome includes hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(10): 5621–5626. DOI: 10.1210/jc.2004-2474
20. Wright J.N., Rutledge J., Doherty D., Perez F. Cerebellar Heterotopias: Expanding the Phenotype of Cerebellar Dysgenesis in CHARGE Syndrome. *Am J Neuroradiol* 2019; 40(12): 2154–2160. DOI: 10.3174/ajnr.A6280
21. Brock K.E., Mathieson M.A., Rooney B.L., Williams M.S. Quantitative analysis of limb anomalies in CHARGE syn-

- drome: correlation with diagnosis and characteristic CHARGE anomalies. *Am J Med Genet A* 2003; 15(1): 111–121.
22. Bergman J.E., de Ronde W., Jongmans M.C., Wolffebut-
tel B.H., Drop S.L., Hermus A. et al. The results of CHD7
analysis IN clinically well-characterized patients with Kall-
mann syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(5): 858–
862. DOI: 10.1210/jc.2011-2652
23. Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Brzeski V.V., Papaian K.A.
Long term follow-up of renal transplant recipient with Ren-
al-Coloboma syndrome (RCS). *Pediatr nephrol* 2019;
34(10): 1925. DOI: 10.1007/s00467-019-04325-4
24. Николаева Е.А., Семьякина А.Н. Современные возмож-
ности лечения наследственных заболеваний у детей.
Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018;
63(4): 6–14. [Nikolaeva E.A., Semjachkina A.N. Modern
possibilities of baking hereditary diseases in children. *Rossiys-
kiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Peri-
natology and Pediatrics)* 2018; 63(4): 6–14. (in Russ.)] DOI:
10/21508/1027-4065-2018-63-4-6-14
25. Наследственные болезни органов мочевой системы у де-
тей. Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой,
В.В. Длина, П.В. Новикова. М.: Оверлей 2014; 348. [He-
reditary diseases of the urinary system in children. Guide for
doctors M.S. Ignatova, V.V. Dlin, P.V. Novikov (eds). Mos-
cow: Overley, 2014; 348 (in Russ.)]

Поступила: 19.11.19

Received on: 2019.11.19

Конфликт интересов:

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие кон-
фликта интересов и финансовой поддержки, о которых
необходимо сообщить.*

Conflict of interest:

*The authors of this article confirmed the lack of conflict
of interest and financial support, which should be reported.*