

Н.М. Нормурадова<sup>1</sup>, О.А. Хужакулов<sup>1</sup>, М.Ш. Эргашева<sup>2</sup>, Э.Р. Олланазаров<sup>2</sup>, Б.Б. Мажидов<sup>2</sup><sup>1</sup> Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан<sup>2</sup> Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

# Пренатальные ультразвуковые признаки синдрома Корнелии де Ланге у монохориальной двойни: клиническое наблюдение

## Контактная информация:

Нормурадова Нодира Мурадulloевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников

Адрес: 100135, Ташкент, Чиланзар Ц 44–37, тел.: +998 91 520 61 49, e-mail: n.normuradova@mail.ru

Статья поступила: 16.08.2021, принята к печати: 02.02.2022

**Обоснование.** Синдром Корнелии де Ланге — редкое генетическое заболевание, проявляющееся низким ростом, аномалиями конечностей, черепно-лицевыми дисморфиями и задержкой психического развития. Пренатальное выявление синдрома является актуальной задачей ультразвуковой диагностики. **Описание клинического случая.** При ультразвуковом исследовании монохориальной двойни во II триместре беременности была установлена задержка роста внутриутробных детей (показатели массы тела — менее 1-го перцентиля) без патологических изменений маточно-плодово-плацентарного кровотока (по данным доплерографии). Отмечено многоводие. По данным фетальной эхокардиографии обнаружена транспозиция магистральных артерий у первого внутриутробного ребенка. Изучение лицевых структур внутриутробных детей показало вдавление переносицы, вздернутый нос, длинный фильтр и микрогнатию. У второго внутриутробного ребенка определены редукционные пороки верхних конечностей. С левой стороны отсутствовала одна кость предплечья, предположительно, локтевая, лучевая кость укорочена, имелась олигодактилия (визуализировали 2 пальца). На правой кисти отсутствовал безымянный палец, имелась клинодактилия пятого пальца. Генетическое тестирование не было проведено из-за недоступности исследования в стране проживания и финансовых ограничений семьи для исследования за ее пределами. В 35 нед беременности преждевременно родились близнецы мужского пола массой тела 1680 и 1640 г (показатели массы тела — меньше 5-го перцентиля). После рождения младенцы были консультированы генетиком, установлен клинический диагноз «синдром Корнелии де Ланге». Ребенок с пороком сердца умер на 23-и сут жизни, второй в удовлетворительном состоянии выписан домой. **Заключение.** Синдром Корнелии де Ланге может проявляться у монохориальных близнецов. Диагностика задержки роста внутриутробного ребенка во II–III триместрах беременности без нарушения показателей маточно-плодово-плацентарного кровотока, особенно в сочетании с многоводием, требует поиска структурных аномалий и оценки лицевых дисморфий, характерных для хромосомных или генетических заболеваний.

**Ключевые слова:** синдром Корнелии де Ланге, монохориальная двойня, пренатальная диагностика, клинический случай

**Для цитирования:** Нормурадова Н.М., Хужакулов О.А., Эргашева М.Ш., Олланазаров Э.Р., Мажидов Б.Б. Пренатальные ультразвуковые признаки синдрома Корнелии де Ланге у монохориальной двойни: клиническое наблюдение. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(1):42–50. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2387>

## ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Корнелии де Ланге (OMIM 122470, 300590, 300882, 610759, 614701) — редкое генетическое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу и обусловленное патогенными вариантами генов *NIPBL*, *RAD21*, *SMC3*, *HDAC8* или *SMC1A*. Эти гены кодируют белки, которые являются компонентами когезинового комплекса [1]. Вместе с тем у более 25% пациентов с подозрением на синдром Корнелии де Ланге не удается обнаружить патологические варианты указанных генов, что свидетельствует о патогенетической роли иных генов [2]. Синдром Корнелии де Ланге характеризуется нарушением физических, когнитивных и поведенческих характеристик индивида [1], проявляется низким ростом, аномалиями конечностей, черепно-лицевыми дисморфиями и задержкой психического развития [3]. Назван синдром в честь голландского педиатра Корнелии де Ланге, которая в 1933 г. впервые опи-

сала аналогичные пороки развития у двух младенцев и 150 лет со дня рождения которой педиатры праздновали в 2020 г. [1]. Распространенность синдрома Корнелии де Ланге варьирует в широких пределах и, по разным данным, составляет 1 случай на 10–200 тыс. живорожденных [1, 3].

Синдром проявляется характерными чертами лица, которые включают сильно изогнутые и/или густые брови с синофризом, длинные ресницы, вдавленную переносицу, вздернутый нос, широкий и длинный фильтр, тонкие губы с опущенными уголками рта, микрогнатию и мелкие широко расставленные зубы [3–5]. Задержка роста начинает проявляться в пренатальном периоде [4, 5]. Редукционные пороки при синдроме Корнелии де Ланге в основном поражают верхние конечности, они варьируют от незначительных фаланговых аномалий до олигодактилии [4]. Аномалии верхних конечностей чаще наблюдаются у пациентов мужского пола [6], поражение

асимметричное у 65% пациентов, у 78% из них наблюдается вовлечение правой кисти, и чаще они встречаются у людей с изменениями в гене *NIPBL* [7]. Редукционные пороки развития верхних конечностей при синдроме Корнелии де Ланге проявляются отсутствием предплечья, лучевым синостозом, отсутствием лучевой или локтевой кости, олигодактилией [5, 7]. Крайне редко отмечаются полидактилия [7], а также аномальное искривление (клинодактилия) пятых пальцев [5, 7]. Описаны также случаи потери слуха, миопии, дисфункции желудочно-кишечного тракта, нарушений половых органов (крипторхизм, гипоплазия), удвоения матки [4]. Врожденная диафрагмальная грыжа, дефекты нёба, врожденные пороки сердца (дефекты межжелудочковой перегородки) и мочеполовой системы — самые частые, но не типичные признаки синдрома Корнелии де Ланге [1, 5].

Диагноз «синдром Корнелии де Ланге» может быть установлен по клиническим признакам [1, 3] и/или при идентификации патогенных вариантов в гетерозиготном состоянии генов *NIPBL*, *RAD21*, *SMC3*, *BRD4*, а также патогенных вариантов в гемизиготном состоянии генов *HDAC8*, *SMC1A* [4, 6]. Наиболее частой генетической причиной заболевания являются изменения гена *NIPBL* [6]. В совокупности изменения генов *NIPBL*, *SMC1A* и *SMC3* идентифицируются у 60–70% пациентов с синдромом Корнелии де Ланге, которым диагноз был установлен клинически [5]. Около 99% пациентов имеют изменения гена *de novo* [2, 5, 8]. Менее чем у 1% больных с синдромом Корнелии де Ланге, обусловленным изменениями гена *NIPBL*, гетерозиготное носительство выявляется у родителей. Когда родители здоровы, риск для братьев и сестер пациента оценивается в 1,5% из-за возможности мозаицизма зародышевой линии [8, 9]. Есть сообщения о передаче измененного гена от отца к дочери, а также случаи X-сцепленной формы синдрома Корнелии де Ланге, вызванной изменениями в гене *HDAC8*, унаследованном от мозаичной матери [9].

Диагноз «синдром Корнелии де Ланге» обычно устанавливается после рождения, однако патологию можно заподозрить и в пренатальном периоде (во II–III триместрах беременности) с помощью ультразвуковых методов диагностики. Для демонстрации возможности пренатальной диагностики синдрома Корнелии де Ланге приводим собственное наблюдение порока у монохориальной двойни.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Беременная М., возраст 34 года, домохозяйка. Настоящая беременность (срок 18 нед 5 сут) у женщины третья по счету, предыдущие завершились рождением двух здоровых детей. Мужу 40 лет, вредных привычек не имеет, условия труда безвредные. Супруги соматически здоровы, наследственность не отягощена (супруги и их близкие родственники каких-либо генетических синдромальных патологий не имели), брак не родственник, живут в промышленном городе. При втором ультразвуковом скрининге (18 нед беременности), проведенном по месту жительства, обнаружены врожденные пороки развития кистей у одного внутриутробного ребенка из двойни. Для уточнения диагноза беременная направлена в наш центр.

### Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование (УЗИ) беременной проведено с использованием прибора экспертного класса RS80A-RUS (Samsung Medison, Республика Корея), с применением конвексного датчика 4C-RS. В ходе УЗИ в полости матки обнаружена монохориальная диамниотическая двойня мужского пола. Предположительная масса тела внутриутробного ребенка А составила  $209 \pm 70$  г (18-й перцентиль), внутриутробного ребенка Б —  $161 \pm 50$  г (менее 1-го перцентиля), дискордантность по массе тела — 23%. Внутриутробный ребенок А находился

Nodira M. Normuradova<sup>1</sup>, Odil A. Khujakulov<sup>1</sup>, Mahliyo Sh. Ergasheva<sup>2</sup>, Eshdavlat R. Ollanazarov<sup>2</sup>, Bekhruz B. Majidov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professional Development Centre for Healthcare Professionals, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> Tashkent Paediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

## Prenatal Ultrasound Signs of Cornelia de Lange Syndrome in Monochorionic Twins: Case Study

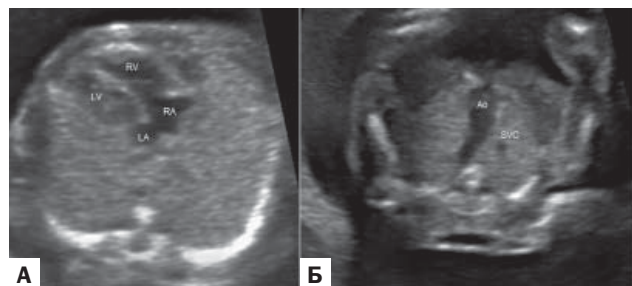
**Background.** Cornelia de Lange syndrome is rare genetic disease manifested by short stature, limb abnormalities, craniofacial dysmorphies, and developmental delay. Syndrome prenatal detection is crucial during ultrasound diagnosis. **Clinical case description.** Growth delay of both children (body weight indicators were less than the 1st percentile) without any pathological changes in utero-feto-placental perfusion (according to Doppler) was revealed during the ultrasound examination of monochorionic twins in the II trimester of pregnancy. Hydramnios was noted. Fetal echocardiography has revealed transposition of main arteries in the first intrauterine child. Examination of fetus facial structures has shown nose bridge depression, upturned nose, elongated filter, and micrognathia. Second child has shown features of heterotypic abnormalities of upper limbs. One forearm bone was missing on the left side, presumably ulnar, the radial bone was shortened, and there was oligodactyly (only 2 fingers were visualized). There was no digitus annularis on the right hand, and there was clinodactyly of the fifth finger. Genetic testing was not performed due to the inaccessibility of this method in the country of residence and the financial limitations of the family to perform it elsewhere. Male twins were born prematurely on 35th week of pregnancy with weight of 1680 and 1640 (body weight indicators were less than the 5th percentile). Babies were consulted by the geneticist after birth, clinical diagnosis of Cornelia de Lange syndrome was established. The child with heart defect died on the 23rd day of his life, the second was discharged in satisfactory condition. **Conclusion.** Cornelia de Lange syndrome may manifest in monochorionic twins. The diagnosis of intrauterine growth delay in the II-III trimesters of pregnancy, without impaired utero-feto-placental perfusion, especially associated with hydramnios, requires searching for structural abnormalities and examination of facial dysmorphies specific for chromosomal or genetic diseases.

**Keywords:** Cornelia de Lange syndrome, monochorionic twins, prenatal diagnosis, clinical case

**For citation:** Normuradova Nodira M., Khujakulov Odil A., Ergasheva Mahliyo Sh., Ollanazarov Eshdavlat R., Majidov Bekhruz B. Prenatal Ultrasound Signs of Cornelia de Lange Syndrome in Monochorionic Twins: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(1):42–50. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1.2387>

**Рис. 1.** Внутриутробный ребенок А из монохориальной двойни, 18 нед 5 сут гестации, головное предлежание. Фетальная эхокардиография. Четырехкамерный срез сердца и скан через три сосуда: А — желудочки и предсердия нормальных размеров; Б — на срезе через три сосуда легочный ствол не определяется (он лежит ниже данного среза). Восходящая аорта увеличена и смещена вперед

**Fig. 1.** Intrauterine child A from monochorionic twins, 18 weeks 5 days of gestation, cephalic presentation. Fetal echocardiography. Four-chamber cut of the heart and scan through three vessels: A — ventricles and atrium of normal size; Б — the pulmonary trunk is not defined on this cut (it lies below). Ascending aorta is enlarged and dislocated forward



*Примечание.* LV (left ventricle) — левый желудочек; RV (right ventricle) — правый желудочек; LA (left atrium) — левое предсердие; RA (right atrium) — правое предсердие; Ao (aortic) — аорта; SVC (superior vena cava) — верхняя полая вена. *Note.* LV — left ventricle; RV — right ventricle; LA — left atrium; RA — right atrium; Ao — aorta; SVC — superior vena cava.

в головном предлежании. При фетальной эхокардиографии у внутриутробного ребенка А был выявлен мышечный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) 2,5 мм с право-левым шунтом. На скане сердца через три сосуда восходящая аорта смещена кпереди, легочный ствол не определялся (рис. 1). На серии сагиттальных срезов удалось визуализировать обе магистральные артерии. Прицельный поиск легочной артерии на поперечных сканах показал, что клапан легочной артерии смещен кпереди, создавая впечатление двойного отхождения магистральных сосудов от правого желудочка (рис. 2). Анализ данного скана показал, что ход легочного ствола имел

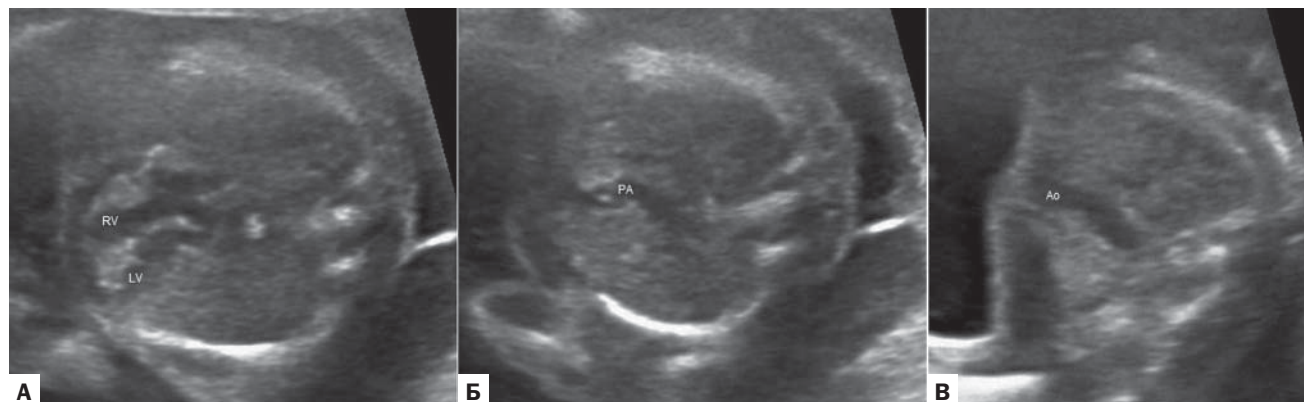
некоторый изгиб. Наличие угла между легочным стволом и артериальным протоком, по нашему мнению, является характерным признаком транспозиции магистральных артерий. При цветовом доплеровском картировании выходных трактов сердца четко визуализировался изолированный поток, выходящий из левого желудочка (рис. 3). Наличие самостоятельного выходного тракта левого желудочка исключало двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка. Было диагностировано дискордантное вентрикулоартериальное соединение: отхождение аорты от правого желудочка, легочного ствола — от левого желудочка. При фетальной эхокардиографии внутриутробного ребенка Б патологические отклонения не выявлены. Однако у внутриутробного ребенка Б была выявлена аплазия локтевой, гипоплазия лучевой кости слева с формированием односторонней косорукости. Кисти верхних конечностей с обеих сторон были аномальными — левая кисть выглядела культей с олиго- и синдактилией, а справа отмечалась деформация кисти с отсутствием безымянного пальца. На основании вышеизложенных данных был установлен диагноз «Беременность 18 нед 5 сут. Монохориальная диамниотическая двойня. ВПС первого внутриутробного ребенка. Транспозиция магистральных артерий. Мышечный ДМЖП. ВПР второго внутриутробного ребенка. Локтевая косорукость слева. Олигодактилия и синдактилия слева (кисть в виде культи). Деформация кисти и олигодактилия справа».

#### Биохимический скрининг по хромосомным заболеваниям

В 18 нед 5 сут беременности уровень альфа-фетопротеина (АФП) составил 1,02 МоМ (в норме 0,5–2,5 МоМ), хорионического гонадотропина (ХГЧ) — 1,22 МоМ (в норме 0,5–2,5 МоМ). По результатам скрининга женщина была проконсультирована кардиохирургом и генетиком, проведена беседа о необходимости оперативного лечения ВПС после рождения ребенка, о возможности генетических заболеваний. Семья отказалась от инвазивной диагностики и решила сохранить беременность, основываясь на религиозных убеждениях.

**Рис. 2.** Внутриутробный ребенок А из монохориальной двойни, 18 нед 5 сут гестации, головное предлежание. Фетальная эхокардиография. Сканы через магистральные артерии. При изменении доступа удалось оценить ход и клапан легочной артерии. А — четырехкамерный срез; Б — легочный ствол с продолжением в артериальный проток, отчетливо виден клапан легочной артерии и изгиб в ходе сосуда; В — аорта

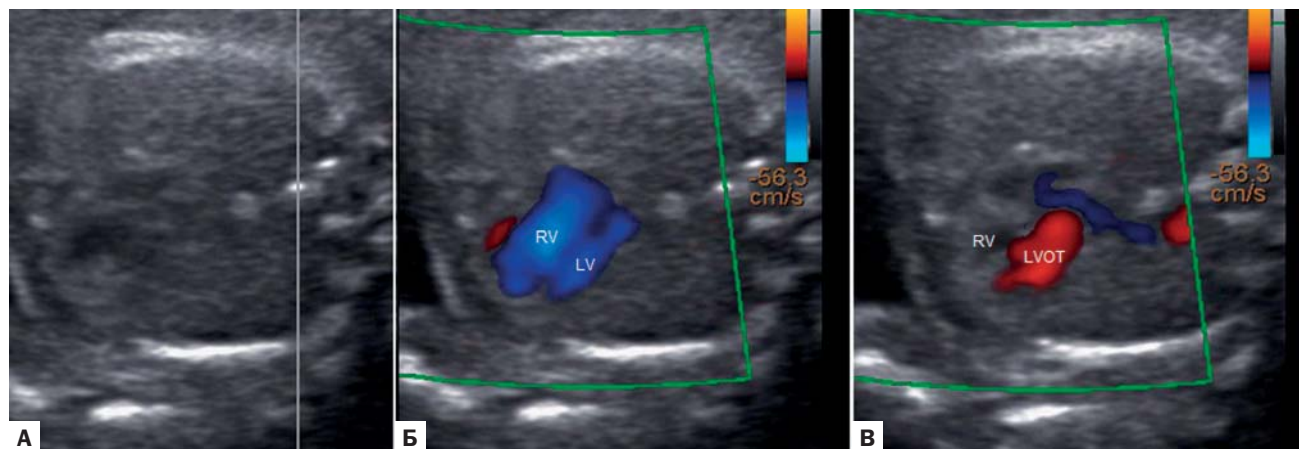
**Fig. 2.** Intrauterine child A from monochorionic twins, 18 weeks 5 days of gestation, cephalic presentation. Fetal echocardiography. Scans through the main arteries. It was possible to evaluate pulmonary artery and pulmonic valve. A — four-chamber cut; Б — pulmonary trunk with following ductus arteriosus, pulmonic valve is clearly visible as well as the vessel; В — aorta



*Примечание.* LV (left ventricle) — левый желудочек; RV (right ventricle) — правый желудочек; PA (pulmonary artery) — легочная артерия; Ao (aortic) — аорта. *Note.* LV — left ventricle; RV — right ventricle; PA — pulmonary artery; Ao — aorta.

**Рис. 3.** Внутриутробный ребенок А из монохориальной двойни, 18 нед 5 сут гестации, головное предлежание. Фетальная эхокардиография. Четырехкамерный срез сердца, цветное доплеровское картирование потока крови через атриовентрикулярные клапаны и левый выходной тракт. Отчетливо визуализируется выходной тракт левого желудочка. А — четырехкамерный срез в В-режиме; Б — потоки крови через атриовентрикулярные клапаны; В — левый выходной тракт

**Fig. 3.** Intrauterine child A from monochorionic twins, 18 weeks 5 days of gestation, cephalic presentation. Fetal echocardiography. Four-chamber cut of the heart, colour Doppler imaging of blood flow through atrioventricular valves and left outflow tract. Left ventricular outflow tract is clearly visualized. А — four-chamber cut in V-mode; Б — blood flows through atrioventricular valves; В — left outflow tract



**Примечание.** LV (left ventricle) — левый желудочек; RV (right ventricle) — правый желудочек; LVOT (left ventricle output tract) — выходной тракт левого желудочка.

**Note.** LV — left ventricle; RV — right ventricle; LVOT — left ventricle output tract.

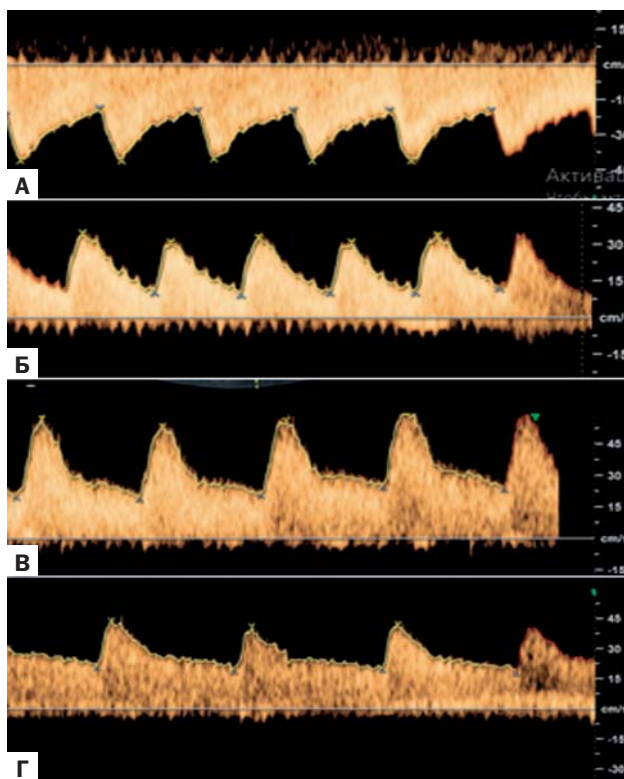
### Динамика беременности

Повторное УЗИ проведено в 26 нед беременности. Отмечалось нарастание многоводия, максимальный вертикальный размер бокового кармана — 11 см. Предполагаемая масса тела внутриутробного ребенка А составил  $658 \pm 58$  г (< 1-го перцентиля), внутриутробного ребенка Б —  $650 \pm 50$  г (< 1-го перцентиля). По данным доплерографии показатели маточно-плодово-плацентарного кровотока в пределах нормы (рис. 4). При фетальной эхокардиографии внутриутробного ребенка А отмечалось преобладание размеров правых отделов сердца над левыми, транспозиция магистральных артерий была подтверждена (рис. 5). Более детально были изучены редукционные пороки верхних конечностей внутриутробного ребенка Б (рис. 6), а также лицевые структуры внутриутробных детей А и Б. В обоих случаях отмечен длинный фильтр, вздернутый нос, вдавленная переносица и микрогнатия. Лобные кости не выступали. Твердое небо без дефектов (рис. 7). Заключение: «Беременность 26 нед, прогрессирует. Монохориальная диамниотическая двойня. Многоводие. Синдром задержки роста обоих внутриутробных детей. МВПР. У первого внутриутробного ребенка — ВПС. Транспозиция магистральных артерий. ДМЖП. У второго внутриутробного ребенка — аплазия локтевой кости и гипоплазия лучевой кости слева. Олиго- и синдактилия слева (кисть в виде культи). Олигодактилия справа».

Учитывая многоводие, а также задержку роста и структурные аномалии у внутриутробных детей, было заподозрено генетическое заболевание. Конотрункальный порок, имеющийся у одного внутриутробного ребенка, указывал на необходимость исследования на синдром Ди Джорджи, однако пороки развития второго внутриутробного ребенка — сочетание косорокуости, олигодактилии и лицевых дисморфий — требовали рассмотрения других редких синдромов. Женщине повторно предложена инвазивная диагностика (кариотипирование и FISH-диагностика на синдром Ди Джорджи), от которой она отказалась. Женщина дважды (со слов — в 26 и 30 нед гестации) была госпитализирована в стационар по месту

**Рис. 4.** Доплерография маточно-плодово-плацентарного кровотока у монохориальной двойни с задержкой роста в 26 нед беременности. Получены нормальные результаты скоростей кровотока при доплерографии. Кривая скоростей кровотока в артерии пуповины внутриутробного ребенка А — PI 0,68 (А), внутриутробного ребенка Б — PI 1,0 (95-й перцентиль 1,44) (Б), в маточной артерии справа — PI 1,0 (Б), слева — PI 0,79 (95-й перцентиль 1,24) (Г)

**Fig. 4.** Doppler sonography of utero-feto-placental perfusion in monochorionic twins with growth delay on 26th week of gestation. Normal results of blood flow rates were obtained during Doppler sonography. Blood flow rate curve in the umbilical cord artery of intrauterine child А — PI 0.68 (A), child B — PI 1.0 (95th percentile 1.44) (B), in the right uterine artery PI 1.0 (B), in the left — PI 0.79 (95th percentile 1.24) (Г)



**Рис. 5.** Внутриутробный ребенок А из монохориальной двойни, 26 нед гестации, тазовое предлежание. Фетальная эхокардиография: А — на четырехкамерном срезе отмечается увеличение правых отделов сердца; Б, В — четко визуализируется отхождение аорты от правого желудочка в В-режиме и при ЦДК

**Fig. 5.** Intrauterine child A from monochorionic twins, 26th week of gestation, pelvic presentation. Fetal echocardiography: A — right heart enlargement on the four-chamber cut; Б, В — aortic transposition from the right ventricle is clearly visualized in B-mode and on CDI

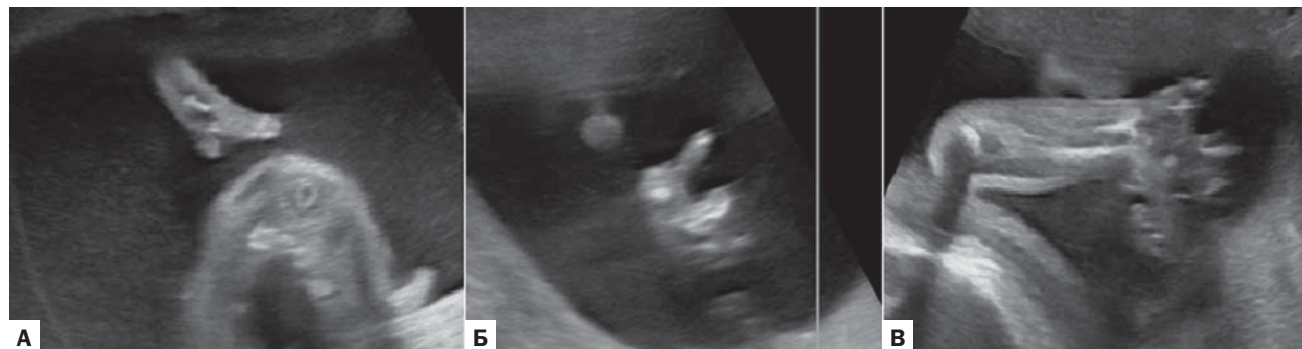


*Примечание.* RA (right atrium) — правое предсердие; RV (right ventricle) — правый желудочек; Ao (aortic) — аорта.

*Note.* RA — right atrium; RV — right ventricle; Ao — aorta.

**Рис. 6.** Внутриутробный ребенок Б из монохориальной двойни, 26 нед гестации. УЗИ, В-режим: А — левая кисть с олиго- и синдактилией; Б, В — правая кисть с деформацией кисти и олигодактилией

**Fig. 6.** Intrauterine child B from monochorionic twins, 26th week of gestation. Ultrasound, B-mode: A — left hand with oligo- and syndactyly; Б, В — right hand with deformation and oligodactyly

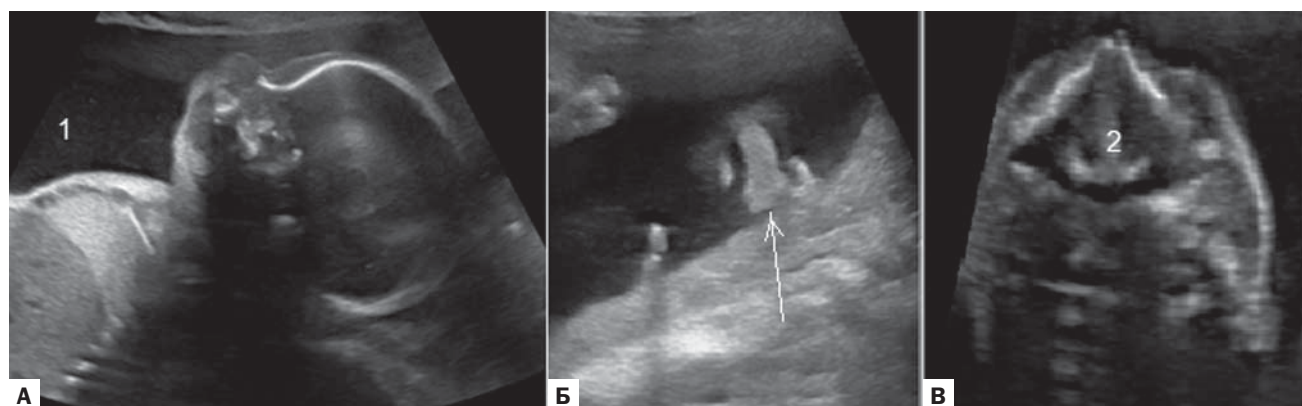


*Примечание.* Кисти внутриутробного ребенка деформированы, отмечается олигодактилия с обеих сторон, синдактилия слева, многоводие.

*Note.* The intrauterine child hands are deformed: oligodactyly on both hands, syndactyly on the left hand; hydramnious.

**Рис. 7.** Внутриутробный ребенок Б из монохориальной двойни, 26 нед гестации. Оценка лицевых структур внутриутробного ребенка. УЗИ, В-режим: А — профиль внутриутробного ребенка, отмечаются длинный фильтр, вздернутый нос, вдавленная переносица, микрогнатия, многоводие (1); Б — носогубный треугольник, отмечается длинный, широкий фильтр (указан стрелкой); В — твердое нёбо (2) без дефектов

**Fig. 7.** Intrauterine child B from monochorionic twins, 26th week of gestation. Examination of facial features. Ultrasound, B-mode: A — lateral view: elongated filter, upturned nose, nose bridge depression, micrognathia, hydramnious (1); Б — nasolabial triangle, elongated, wide filter (shown with arrow); В — hard palate (2) is intact



жительства, получала лечение по поводу многоводия и отставания массы тела внутриутробных детей. Однако достаточного положительного эффекта от лечения отмечено не было.

#### Исход беременности

В сроке 35 нед гестации у беременной отошли околоплодные воды, была проведена операция кесарево сечение. Родились младенцы мужского пола,

массой тела 1680 и 1640 г (меньше 5-го перцентиля). Лицевые дисморфии внутриутробных детей включали длинный, выступающий филтр, вздернутый нос, вдавленную переносицу и брови с синофризом (рис. 8). У первого новорожденного постнатально была подтверждена транспозиция магистральных сосудов. Ребенок прожил 23 сут с летальным исходом. У второго новорожденного с косорукостью, олиго- и синдактилией слева и олигодактилией справа (рис. 9) после рождения была выявлена щелевидная расщелина мягкого нёба, которая не была диагностирована в ходе пренатального УЗИ. Второй младенец был выписан из роддома, состояние при выписке удовлетворительное. На момент последнего общения с родителями ребенку было 2 мес, масса тела — 2300 г, состояние ребенка оценивалось как удовлетворительное. Ребенок в возрасте 1 мес был повторно консультирован генетиком, выявлены фенотипические проявления синдрома Корнелии де Ланге. Молекулярно-генетическое обследование не было проведено из-за недоступности исследования в стране (Узбекистане) и финансовых ограничений семьи для проведения исследования за ее пределами.

### Прогноз

Прогноз неблагоприятный. Наряду с нарушениями психического развития у детей с синдромом Корнелии де Ланге могут развиваться потеря слуха, миопия, дисфункция желудочно-кишечного тракта, нарушение полового созревания [4]. При наличии тяжелых врожденных пороков сердца и диафрагмальной грыжи может потребоваться хирургическая помощь в раннем неонатальном периоде. По нашим данным (собственное наблюдение), ранее один младенец с конотрункальным пороком сердца не дожил до хирургической коррекции. Дефекты нёба, аномалии развития верхних конечностей также требуют специфического лечения и реабилитации [1, 3].

### ОБСУЖДЕНИЕ

Описан случай синдрома Корнелии де Ланге у монохориальных близнецов. При типичных для данного синдрома лицевых дисморфиях (у обоих младенцев) у одного из них наблюдались редукционные пороки верхних конечностей и дефект мягкого нёба, а у другого отмечался врожденный порок сердца (полная форма транспозиции магистральных артерий).

Точная ультразвуковая диагностика синдрома Корнелии де Ланге в пренатальном периоде затруднена [10, 11]. Специфических ультразвуковых признаков порока в конце I триместра беременности нет, хотя некоторые исследователи отмечали утолщение воротникового пространства [10, 12] и снижение скрининговых биохимических показателей — PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A — плазменный белок А, связанный с беременностью), АФП, ХГЧ [10]. Однако во II–III триместрах беременности все же можно заподозрить данный порок, опираясь на часто встречающиеся признаки [12]. Одним из таких во внутриутробном периоде является задержка роста внутриутробного ребенка [10, 13, 14]. Один из описанных нами монохориальных близнецов отставал в длине тела уже в 18 нед гестации. К 26-й нед беременности задержка роста наблюдалась у обоих внутриутробных детей, причем показатели массы тела были менее 1-го перцентиля. Однако, несмотря на отставание в физическом развитии, показатели маточно-плодово-плацентарного кровотока соответствовали нормальным значениям у обоих внутриутробных детей, что позволяло исключить плацентарную

**Рис. 8.** Фенотип близнецов с лицевыми дисморфиями при рождении: А — новорожденный близнец с ВПС; Б — близнец с косорукостью

**Fig. 8.** Phenotype of twins with facial dysmorphia at birth: А — newborn twin with congenital heart disorder; Б — twin with clubhand



**Примечание.** Отмечаются длинные, густые, сливные брови и выраженное оволосение на голове, длинный, выступающий филтр, западающая переносица, тонкие губы с опущенными вниз уголками и маленький подбородок.

**Note.** There are long, thick, coalesced eyebrows, and significant amount of hair on the head, long, protruding filter, nose bridge depression, thin lips with lowered down corners, and small chin.

**Рис. 9.** Кисти новорожденного близнеца с редукционными пороками верхних конечностей: А — олигодактилия правой кисти, аплазия 4-го пальца, клинодактилия 5-го пальца; Б — косорукость, гипоплазия предплечья, олиго- и синдактилия слева

**Fig. 9.** Hands of newborn twin with heterotypic abnormalities of upper limbs: А — right hand oligodactyly, 4th finger aplasia, 5th finger clinodactyly; Б — clubhand, forearm hypoplasia, oligo- and syndactyly on the left



недостаточность. Также отмечалось увеличение количества околоплодных вод, которое было отмечено и другими исследователями [11, 14].

Оценка лица внутриутробного ребенка имеет немало важное значение при постановке диагноза синдрома Корнелии де Ланге [13], и, по мнению многих авторов, лучших результатов можно добиться с помощью объемной эхографии [13, 15]. У внутриутробных детей с синдромом Корнелии де Ланге Т. Marino и соавт. [16] наблюдали дефект губы, который сочетался с диафрагмальной грыжей. Носогубный треугольник у обоих внутриутробных детей в нашем наблюдении визуализировали четко, без дефектов. Твердое нёбо визуализировалось интактным, однако у внутриутробного ребенка Б после рождения был выявлен небольшой дефект мягкого нёба. В нашем наблюдении при оценке профиля внутриутробного ребенка у близнецов отмечены характерные черты лица: небольшое утолщение кожи в периназальной области, вдавленная переносица, вздернутый нос, длинный филтр и микрогнатия. Эти признаки неспецифичны для какой-либо патологии, и аналогичную картину можно наблюдать при других синдромах, например синдроме Фринса, Паллистера–Киллиана, Робинова, Ди Джорджи.

**Синдром Фринса** (OMIM 229850) — редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом

наследования, популяционная частота которого составляет 0,7 на 10 тыс. рождений [17]. Наиболее распространенный признак синдрома Фринса — это диафрагмальная грыжа [17, 18]; примерно у 10% пациентов с диафрагмальной грыжей имеется этот синдром [18, 19]. Лицевые дисморфии при синдроме Фринса, имеющиеся у 25–30% больных, включают специфические грубые черты лица, выступающие надбровные дуги, вздернутый нос, макростомию, широкую верхнюю губу, микроретрогению, микрофтальмию, короткую шею, расщелины губы и/или нёба [17]. Аномалии дистальных отделов конечностей включают гипоплазию терминальных фаланг и ногтевых пластинок [20], однако в медицинской литературе опубликованы сообщения о случаях эктродактилии с синдактилией, поражения кисти с отсутствием отдельных пальцев и терминальных фаланг [21, 22]. Прогноз для жизни неблагоприятный, все дети обычно погибают в первые часы или сутки после рождения в связи с последствиями диафрагмальной грыжи. У выживших отмечается умственная отсталость различной степени [22].

В описанных нами случаях отсутствие диафрагмальной грыжи и наличие задержки роста исключали синдром Фринса.

*Синдром Паллистера–Киллиана* (синдром мозаичной изохромосомы 12p, OMIM 601803) — редкое спорадическое хромосомное заболевание, которое характеризуется тканеспецифичным мозаицизмом. Синдром Паллистера–Киллиана можно заподозрить при обнаружении в пренатальном периоде многоводия и диафрагмальной грыжи, а также ризомелической микромелии [23]. После рождения типичны тяжелая умственная отсталость, судороги, гипо- или гиперпигментация, лицевые дисморфии, включающие выступающий лоб с редкими волосами, гипертелоризм, вздернутый нос, плоский затылок и короткая шея [23, 24]. Также к характерным признакам синдрома относят диспропорциональное развитие конечностей с укорочением их проксимальных отделов, сопровождающееся контрактурами суставов и стойким ограничением объема активных движений [23, 24].

*Синдром Робинова* — редкое генетическое заболевание, характеризующееся мезомелическим укорочением конечностей, пороками развития лица и генитальными аномалиями. Его часто называют синдромом «с лицом плода», поскольку профиль лица и внешний вид этих пациентов напоминают 8-недельного внутриутробного ребенка [25]. Лицевые дисморфии включают широкий и выступающий лоб, гипоплазию средней части лица, короткий вздернутый нос, гипертелоризм, перевернутую V-образную верхнюю губу [25, 26].

В нашем наблюдении невыступающий лоб при оценке профиля внутриутробных детей позволил исключить синдромы Паллистера–Киллиана и Робинова.

*Синдром Ди Джорджи* — хромосомная аномалия, возникающая в результате делеции на длинном плече хромосомы 22 (del 22q11.2) [27]. Конотрункальные пороки сердца наблюдаются в 75% случаях, гипопаратиреоз — в 60, задержка развития — в 38, нарушение функций мочеполовой системы — в 36, волчья пасть — в 9% всех случаев [27]. Распространенность синдрома Ди Джорджи составляет от 1 : 1000 до 1 : 6000 живорожденных [27, 28]. Летальность на 1-м году жизни составляет порядка 4% [27]. Синдром может быть заподозрен в пренатальном периоде по наличию конотрункального порока сердца у внутриутробного ребенка и при выявлении дополнительных характерных лицевых дисморфий [28].

В нашем наблюдении наличие конотрункального порока и лицевых дисморфий у одного внутриутробного

ребенка из монохориальной двойни давало возможность предполагать у этого внутриутробного ребенка синдром Ди-Джорджи.

В литературе также были описаны случаи синдрома Корнелии де Ланге с генитальными аномалиями, кистой брыжейки и поражением верхних конечностей [29]. Так как при синдроме Корнелии де Ланге чаще поражаются верхние конечности с развитием локтевой косорукости и олигодактилии, то во внутриутробном периоде возникает необходимость дифференциальной диагностики данного порока с рядом генетических заболеваний, которые также характеризуются пороками предплечья и кисти.

*Синдром EEC* (ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome) — редкий генетический синдром, который проявляется триадой признаков: расщелиной лица, эктродактилией конечностей и признаками эктодермальной дисплазии [30, 31]. Эктродактилия — это аномалия конечностей, которая характеризуется врожденным недоразвитием или отсутствием одного либо нескольких пальцев на руках и/или ногах. В случае отсутствия центральных пальцев формируется глубокий межпальцевый промежуток — расщелина, разделяющая конечность на две выраженные части, напоминая «клешнеобразную кисть» [31]. Очень часто у таких пациентов встречаются врожденные пороки развития мочевыделительной системы [30].

*Акро-кардио-фациальный синдром* (OMIM 600460) — редкий генетический синдром, характерными признаками которого являются эктродактилия кистей и стоп, расщелина губы и/или нёба, дисморфизм лица, врожденные пороки сердца и задержка умственного развития. Дисморфизм лица неспецифичен только для данного синдрома: отмечаются расщелины губы и/или нёба, низко расположенные большие аномальные уши, широкая и плоская переносица, вздернутый нос, микрогнатия, выступающие глаза, гипертелоризм и длинные ресницы [32]. Также при акро-кардио-фациальном синдроме наблюдается задержка внутриутробного роста [32].

*Синдром Смита–Лемли–Опитца* — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с нарушением метаболизма холестерина [33]. Заболевание диагностируют у 1 из 20–40 тыс. новорожденных [33]. Пациенты с синдромом Смита–Лемли–Опитца в большинстве случаев имеют отставание в умственном развитии, у 50% диагностируется аутизм [33, 34]. Типичными признаками заболевания являются низкая масса и длина тела при рождении, микроцефалия, деформированные и низко расположенные уши, косоглазие, короткий нос с широким кончиком и открытыми вперед ноздрями, микрогнатия и широкий альвеолярный край верхней челюсти, расщелина нёба. Также у таких пациентов отмечаются гипоспадия, крипторхизм и гипертрофия клитора. Часто наблюдаются врожденные пороки сердца, аномалии почек, паховые грыжи и гипоплазия тимуса [34]. Из скелетных аномалий чаще встречается постаксиальная полидактилия кистей и/или стоп, однако возможна эктро-, моно-, олиго- и брахидактилия, радиальная или ульнарная девиация пальцев, клинодактилия и различные синдактилии, а также ризо- и мезомелическое укорочение верхних конечностей [33, 34].

*Синдром Холта–Орама* — редкий синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, сочетающий пороки развития опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы [35]. Распространенность синдрома — 1 на 100 тыс. живорожденных [36]. Сердечные пороки могут быть представлены септальными дефектами, конотрункальными пороками и аномальным веноз-

ным возвратом легочных вен [35, 36], пороки верхних конечностей — синостозом лучевой и локтевой костей, их частичным или полным отсутствием, а также клино-и синдактилией, отсутствием первых пястных костей или отдельных пальцев [36].

Однако в нашем наблюдении аномалия сердца и редукционные пороки конечностей не были обнаружены у одного и того же внутриутробного ребенка, что дало возможность исключить данный порок.

**TAR-синдром** (thrombocytopenia, aplasia of the radial — тромбоцитопения с отсутствием лучевых костей, OMIM 274000) является синдромом с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующимся тромбоцитопенией и двусторонним отсутствием лучевых костей при наличии больших пальцев обеих рук с выраженной радиальной девиацией кистей [37]. Распространенность — 1 на 100 тыс. новорожденных [38]. Редкими симптомами для данного заболевания выступают расщелина нёба, низкий рост, косоглазие, врожденные пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, гениталий и почек [37, 38].

Таким образом, спектр дифференциальной диагностики синдрома Корнелии де Ланге в пренатальном периоде очень широк и включает различные генетические синдромы, которые характеризуются лицевыми дисморфиями и редукционным поражением верхних конечностей [39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Корнелии де Ланге может проявляться у монохориальных близнецов. Этот факт важен для практических врачей в связи с относительной генетической однородностью таких детей. В пренатальном периоде при УЗИ во II–III триместрах беременности синдром Корнелии де Ланге необходимо заподозрить и включить в дифференциально-диагностический ряд при обнаружении таких признаков, как:

- задержка роста внутриутробного ребенка/детей с нормальными показателями доплерографии маточно-плодово-плацентарного кровотока;
- сочетание задержки роста с многоводием;
- лицевые дисморфии в виде вздернутого носа с вдавленной переносицей, длинного фильтра, тонких губ с опущенными уголками рта, микрогнатии;
- аномалии верхних конечностей в виде локтевой аплазии, олиго- и клинодактилии;

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: First international consensus statement. *Net Rev Genet.* 2018;19(10):649–666. doi: <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0031-0>
2. Wagner VF, Hillman PR, Britt AD, et al. A De novo HDAC2 variant in a patient with features consistent with Cornelia de Lange syndrome phenotype. *Am J Med Genet A.* 2019;179(5):852–856. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61101>
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Корнелии де Ланге / под ред. Л.П. Назаренко. — М., 2015. — 27 с. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Cornelia de Lange syndrome / ed. L.P. Nazarenko. Moscow; 2015. 27 p. (In Russ.)]
4. Deardorff MA, Noon SE, Krantz ID. Cornelia de Lange Syndrome. In: *GeneReviews® [Internet]*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993–2022. 2005 Sept. 16 [updated 2020 Oct. 15]. PMID: 20301283.
5. Dorsett D, Krantz ID. On the molecular etiology of Cornelia de Lange syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1151:22–37. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03450.x>

- врожденные пороки сердца (в нашем наблюдении конотрункальный порок — транспозиция магистральных артерий);
- дефект нёба.

При подозрении синдрома Корнелии де Ланге у внутриутробного ребенка беременная должна быть проконсультирована генетиком для уточнения тактики диагностики генетических синдромов, определения прогноза заболевания и дальнейшего ведения беременности.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От отца младенцев получено письменное информированное добровольное согласие (от 30.06.2021) на публикацию фотографий новорожденных в научном журнале.

## INFORMED CONSENT

Infants' father has signed written voluntary informed consent (signed on 30.06.2021) on publication of infants' photos in scientific journal.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

## ORCID

**Н.М. Нормурадова**

<https://orcid.org/0000-0002-0365-6510>

**О.А. Хужакулов**

<https://orcid.org/0000-0002-4002-9233>

**М.Ш. Эргашева**

<https://orcid.org/0000-0002-2291-7077>

**Э.Р. Олланазаров**

<https://orcid.org/0000-0001-9797-1441>

**Б.Б. Мажидов**

<https://orcid.org/0000-0001-8354-5556>

6. Selicorni A, Russo S, Gervasini C, et al. Clinical score of 62 Italian patients with Cornelia de Lange syndrome and correlations with the presence and type of NIPBL mutation. *Clin Genet.* 2007;72(2): 98–108. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00832.x>
7. Mehta D, Vergano SAS, Deardorf M, et al. Characterization of limb differences in children with Cornelia de Lange Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016;172(2):155–162. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31498>
8. Russell KL, Ming JE, Patel K, et al. Dominant paternal transmission of Cornelia de Lange syndrome: A new case and review of 25 previously reported familial recurrences. *Am J Med Genet.* 2001;104(4):267–276. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.10066>
9. Stanek JA, Pienkowski MV, Jurkiewicz D, et al. Novel variant in HDAC8 gene resulting in the severe Cornelia de Lange phenotype. *Clin Dysmorphol.* 2019;28(3):126–30. doi: <https://doi.org/10.1097/MCD.0000000000000277>
10. Clark DM, Sherer I, Deardorff MA, et al. Identification of a prenatal profile of Cornelia de Lange syndrome (CdLS): A review of 53 CdLS pregnancies. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(8): 1848–1856. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35410>

11. Avagliano L, Bulfamante GP, Massa V. Cornelia de Lange syndrome: To diagnose or not to diagnose in utero? *Birth Defects Res.* 2017;109(10):771–777. doi: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1045>
12. Huang WH, Porto M. Abnormal first-trimester fetal nuchal translucency and Cornelia De Lange syndrome. *Obstet Gynecol.* 2002;99(5Pt2):956–958. doi: [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)01982-8](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)01982-8)
13. Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V. Brachman–de Lange Syndrome: Prenatal diagnosis with 2- and 3-dimensional sonography. *J Ultrasound Med.* 2009;28(3):401–404. doi: <https://doi.org/10.7863/jum.2009.28.3.401>
14. Kanellopoulos V, Iavazzo C, Tzanatou C, et al. A case of third trimester diagnosis of Cornelia de Lange syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(1):59–63. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1279-6>
15. Thellier E, Levailant JM, Roume J, et al. Cornelia de Lange syndrome: Specific features for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(5):668–670. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.15788>
16. Marino T, Wheeler PG, Simpson LL, et al. Fetal diaphragmatic hernia and upper limb anomalies suggest Brachmann–de Lange syndrome. *Prenat Diagn.* 2002;22(2):144–147. doi: <https://doi.org/10.1002/pd.281>
17. Ayme S, Julian C, Gambarelli D, et al. Fryns syndrome: Report on 8 new cases. *Clin Genet.* 1989;35(3):191–201. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1989.tb02927.x>
18. Slavotinek A, Lee SS, Davis R, et al. Fryns syndrome phenotype caused by chromosome microdeletions at 15q26.2 and 8p23.1. *J Med Genet.* 2005;42(9):730–736. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.028787>
19. Roy M, Chikkannaiah P, Bali A. Congenital diaphragmatic hernia with hypoplastic lungs, heart, and additional anomalies: A case of ? Fryns syndrome. *J NTR Univ Health Sci.* 2013;2(2):130–132. doi: <https://doi.org/10.4103/2277-8632.112346>
20. Румянцева Н.В., Хурс О.М., Новикова И.В. и др. Современные возможности пренатальной и постнатальной диагностики синдрома Фринса: собственные наблюдения и обзор литературы // *Медицинская генетика.* — 2020. — Т. 19. — № 1. — С. 13–23. [Rumyantseva NV, Khurs OM, Novikova IV, et al. Modern possibilities of prenatal and postnatal diagnosis of Frins syndrome: own observations and a review of the literature. *Medical Genetics.* 2020;19(1):13–23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.01.13-23>
21. Sheffield JS, Twickler DM, Timmons C, et al. Fryns syndrome: Prenatal diagnosis and pathologic correlation. *J Ultrasound Med.* 1998;17(9):585–589. doi: <https://doi.org/10.7863/jum.1998.17.9.585>
22. Новикова И.В., Ковалев С.И., Мараховская Э.И. Семейный случай синдрома Фринса у двух плодов II триместра // *Пrenatalная диагностика.* — 2018. — Т. 17. — № 2. — С. 164–169. [Novikova IV, Kovalev SI, Marakhovskaya EI. A familial case of Frins syndrome in two fetuses of the second trimester. *Prenatal diagnosis.* 2018;17(2):164–169. (In Russ.)]
23. Sananes N, Guigue V, Vayssiere C, et al. Contribution of 3D ultrasound and fetal face studies to the prenatal diagnosis of Pallister–Killian syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(6):558–562. doi: <https://doi.org/10.3109/14767050903214558>
24. Новикова И.В., Требка Е.Г., Ковалев С.И. и др. Случай синдрома Паллистера–Киллиана у плода II триместра // *Пrenatalная диагностика.* — 2018. — Т. 17. — № 3. — С. 267–271. [Novikova IV, Trebka EG, Kovalev SI, et al. A case of Pallister–Killian syndrome in a fetus of the second trimester. *Prenatal diagnostics.* 2018;17(3):267–271. (In Russ.)]
25. Castro S, Peraza E, Barraza A, et al. Prenatal diagnosis of Robinow syndrome: A case report. *J Clin Ultrasound.* 2014;42(5):297–300. doi: <https://doi.org/10.1002/jcu.22103>
26. Mishra S, Agarwalla SK, Pradhan S. Robinow Syndrome: A Rare Diagnosis. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(12):SD04–5. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15078.6949>
27. Разживин С.А., Демьяшина М.С., Радаева О.А. и др. Синдром Ди Джорджи — сложный клинический диагноз // *Трудный пациент.* — 2018. — Т. 16. — № 1–2. — С. 32–35. [Razzhivin SA, Demyashkina MS, Radaeva OA, et al. Di Giorgi syndrome is a complex clinical diagnosis. *Difficult patient.* 2018;16(1–2):32–35. (In Russ.)]
28. Грамматикова О.А., Рябченко Г.А., Бондарев А.М. и др. Пренатальная прицельная диагностика синдрома Ди Джорджи у плода с тетрадой Фалло // *Пrenatalная диагностика.* — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 163–166. [Grammatikova OA, Ryabchenko GA, Bondarev AM, et al. Prenatal targeted diagnosis of Di Giorgi syndrome in a fetus with tetralogy of Fallot. *Prenatal diagnostics.* 2020;19(2):163–166. (In Russ.)]
29. Chong K, Keating S, Hurst S, et al. Cornelia de Lange syndrome (CdLS): Prenatal and autopsy findings. *Prenat Diagn.* 2009;29(5):489–494. doi: <https://doi.org/10.1002/pd.2228>
30. Allen LM, Maestri MJ. Three-dimensional sonographic findings associated with ectrodactyly ectodermal dysplasia clefting syndrome. *J Ultrasound Med.* 2008;27(1):149–154. doi: <https://doi.org/10.7863/jum.2008.27.1.149>
31. Андрусенко И.В. Случай пренатальной ультразвуковой диагностики синдрома 249 EEC (Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia, Cleft lip/palate syndrome) в 14 недель беременности // *Пrenatalная диагностика.* — 2019. — Т. 8. — № 3. — С. 249–252. [Andrusenko IV. A case of prenatal ultrasound diagnosis of 249 EEC syndrome (Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia, Cleft lip / palate syndrome) at 14 weeks of gestation. *Prenatal diagnostics.* 2019;18(3):249–252. (In Russ.)]
32. Захаров В.В., Шумаков Ю.А., Мешеряков Р.Ю. и др. Пренатальная диагностика редких врожденных пороков и синдромов. LVII. Акро-кардио-фациальный синдром // *Пrenatalная диагностика.* — 2013. — Т. 12. — № 1. — С. 24–33. [Zakharov VV, Shumakov YuA, Mesheryakov RYu, et al. Prenatal diagnosis of rare congenital malformations and syndromes. LVII. Acro-cardio-facial syndrome. *Prenatal diagnostics.* 2013;12(1):24–33. (In Russ.)]
33. Плотнок И.С., Качанова Т.И., Джукаев Р.А. и др. Возможности объемной эхографии в пренатальной ультразвуковой идентификации синдрома Смита–Лемли–Опица // *Пrenatalная диагностика.* — 2009. — Т. 8. — № 4. — С. 315–319. [Plotko IS, Kachanova TI, Dzhukaev RA, et al. Possibilities of volumetric echography in prenatal ultrasound identification of Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Prenatal diagnostics.* 2009;8(4):315–319. (In Russ.)]
34. Коваленко-Клычкова Н.А., Кенис В.М., Клычкова И.Ю. Пороки развития кистей и стоп при синдроме Смита–Лемли–Опица // *Травматология и ортопедия России.* — 2013. — Т. 3. — № 69. — С. 143–147. [Kovalenko-Klychkova NA, Kenis VM, Klychkova IYu. Malformations of the hands and feet in Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2013;3(69):143–147. (In Russ.)]
35. Tongsong T, Chanprapaph P. Prenatal sonographic diagnosis of Holt–Oram syndrome. *J Clin Ultrasound.* 2000;28(2):98–100. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0096\(200002\)28:2<98::aid-jcu8>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0096(200002)28:2<98::aid-jcu8>3.0.co;2-j)
36. Sunagawa S, Kikuchi A, Sano Y, et al. Prenatal diagnosis of Holt–Oram syndrome: Role of 3-D ultrasonography. *Congenital Anom (Kyoto).* 2009;49(1):38–41. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1741-4520.2008.00211.x>
37. Федотова Т.В., Степанова А.А., Федотов В.П. и др. Пренатальная диагностика редких врожденных пороков 35 и синдромов. LXIII. TAR синдром // *Пrenatalная диагностика.* — 2014. — Т. 13. — № 1. — С. 35–38. [Fedotova TV, Stepanova AA, Fedotov VP, et al. Prenatal diagnosis of rare congenital malformations 35 and syndromes. LXIII. TAR syndrome. *Prenatal diagnostics.* 2014;13(1):35–38. (In Russ.)]
38. Голяна С.И., Авдейчик Н.В., Сафонов А.В. и др. Встречаемость лучевой косорукости у детей с различными синдромами // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* — 2013. — Т. 1. — № 1. — С. 53–60. [Golyana SI, Avdeichik NV, Safonov AV, et al. The incidence of radial clubhand in children with various syndromes. *Pediatric Traumatology, Orthopedics and Reconstructive Surgery.* 2013;1(1):53–60. (In Russ.)]
39. Panaitescu AM, Duta S, Gica N, et al. A Broader Perspective on the Prenatal Diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome: Review of the Literature and Case Presentation. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(1):142–149. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010142>