

К.Д. Кокорева^{1, 2}, Н.Н. Волеводз^{1, 2}¹ НМИЦ эндокринологии, Москва, Российская Федерация² МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

Синдром CHARGE глазами детского эндокринолога: клинический случай

Контактная информация:

Кокорева Кристина Дмитриевна, кандидат медицинских наук, детский эндокринолог консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, ассистент кафедры детской эндокринологии и диетологии ГБУЗ МО «МОНКИ им. М.Ф. Владимирского»

Адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: +7 (915) 477-67-55, e-mail: kristinadk@mail.ru

Статья поступила: 09.09.2024, принята к печати: 16.12.2024

Обоснование. Синдром CHARGE — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и популяционной частотой 1 случай на 8500–15000 новорожденных. Причина заболевания — изменение нуклеотидной последовательности гена CHD7. «Большими» критериями синдрома являются колобома глаз, атрезия или стеноз хоан, дефекты средней линии (расщелина губы и/или неба) и врожденные пороки наружного, среднего и внутреннего уха. Синдром CHARGE характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, что усложняет диагностику заболевания.

Описание клинического случая. Мальчик, возраст 5 лет, направлен к эндокринологу по поводу одностороннего крипторхизма с рождения. При осмотре обнаружены асимметрия лица, нарушение строения ушных раковин, гипоплазированная мошонка и отсутствие одного яичка в мошонке. Также отмечены колобома сетчатки с двусторонней тугоухостью, оперированная расщелина губы и неба, трудности с кормлением, жеванием и глотанием, задержка умственного развития и паралич лицевого нерва. Клинически диагностирован синдром CHARGE, впоследствии подтвержденный молекулярно-генетическим исследованием: выявлена ранее описанная патогенная гетерозиготная нуклеотидная замена chr8:60838202C>T (HG38) в экзоне 19 гена CHD7. **Заключение.** Проявления синдрома CHARGE разнятся от пациента к пациенту, в связи с чем необходимо молекулярно-генетическое подтверждение диагноза. Пациенты с синдромом CHARGE требуют наблюдения междисциплинарной команды, а к эндокринологу обычно обращаются с жалобами на задержку роста, задержку полового развития, крипторхизм и гипоплазированные наружные половые органы. В допубертатном возрасте заподозрить гипогонадотропный гипогонадизм у мальчика с синдромом CHARGE возможно на основании сочетания одно- или двустороннего крипторхизма, гипоплазированных наружных половых органов и низкой концентрации ингибина В.

Ключевые слова: синдром CHARGE, ген CHD7, атрезия хоан, колобома, аплазия полукружных каналов, гипогонадотропный гипогонадизм, аносмия, ингибин В, клинический случай

Для цитирования: Кокорева К.Д., Волеводз Н.Н. Синдром CHARGE глазами детского эндокринолога: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(6):509–515. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2833>

Kristina D. Kokoreva^{1, 2}, Natalia N. Volevodz^{1, 2}¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation² Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russian Federation

CHARGE Syndrome from Pediatric Endocrinologist Perspective: Clinical Case

Background. CHARGE syndrome is an autosomal dominant disease with population frequency of 1 case per 8500–15,000 newborns. The cause of this disease is nucleotide changes in the CHD7 gene. The “major” criteria for the syndrome are eye coloboma, choanal atresia or stenosis, midline defects (cleft lip and/or palate), and congenital malformations of outer, middle, and inner ear. CHARGE syndrome is characterized by significant clinical polymorphism complicating its diagnosis. **Clinical case description.** The boy, 5 years old, has been referred to endocrinologist due to unilateral cryptorchidism since birth. We have revealed face asymmetry, auricles abnormalities, hypoplastic scrotum and absence of one testicle in the scrotum during examination. Retinal coloboma, bilateral hearing loss, operated cleft lip and palate, difficulties with feeding, chewing, and swallowing, mental retardation and facial paralysis were also noted. CHARGE syndrome was clinically diagnosed, and later it was confirmed by molecular genetic testing: previously described pathogenic heterozygous nucleotide variant chr8:60838202C>T (HG38) in exon 19 of the CHD7 gene was revealed. **Conclusion.** Manifestations of CHARGE syndrome vary from patient to patient, thus, molecular genetic confirmation of the diagnosis is crucial. Patients with CHARGE syndrome require follow-up by multi-disciplinary team, and the endocrinologist is usually admitted with complaints on growth retardation, delayed puberty, cryptorchidism and hypoplastic external genitalia. It is possible to suspect hypogonadotropic hypogonadism in a boy with CHARGE syndrome at pre-pubertal age in case of its combination with one- or bilateral cryptorchidism, hypoplastic external genitalia and low inhibin B level.

Keywords: CHARGE syndrome, CHD7 gene, choanal atresia, coloboma, semicircular canals aplasia, hypogonadotropic hypogonadism, anosmia, inhibin B, clinical case

For citation: Kokoreva Kristina D., Volevodz Natalia N. CHARGE Syndrome from Pediatric Endocrinologist Perspective: Clinical Case. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2024;23(6):509–515. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2833>

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром CHARGE (синдром Хиттнер – Холла) — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и популяционной частотой 1 случай на 8500–15000 новорожденных [1, 2]. Аутосомно-доминантное наследование предполагает, что этот синдром распространен среди лиц мужского и женского пола с одинаковой частотой [3]. В большинстве случаев заболевание наследуется спорадически и возникает по причине изменений нуклеотидной последовательности *de novo*, однако описаны и семейные формы синдрома [4, 5].

Первое описание синдрома было опубликовано в 1979 г. независимо двумя американскими врачами — окулистом Хелен Хиттнер (H.M. Hittner) и соавт. [6] и генетиком Брайаном Холлом (B.D. Hall) [7]. Х. Хиттнер и соавт. описали 10 детей с колобомой, микрофтальмом, врожденными пороками сердца, задержкой развития, парезом лицевого нерва, нарушением глотания и пороками развития наружного уха с глухотой [6]. Б. Холл описал 17 пациентов из разных семей с врожденной атрезией хоан (атрезия — полное отсутствие естественных отверстий или каналов), у большинства из которых отмечались задержка умственного развития, постнатальная задержка роста, крипторхизм и/или микропенис у мальчиков (менее 2,5 см), небольшие уши, пороки сердца, микрогнатия, микроцефалия и колобома глаз [7]. Ученый предположил, что эти состояния ассоциированы между собой и являются проявлениями специфического синдрома [7]. У всех пациентов, описанных Х. Хиттнер и соавт. и Б. Холлом, были выявлены пороки развития хоан и колобома глаз, в связи с чем эти состояния стали рассматривать как обязательные диагностические критерии синдрома. Однако со временем стало понятно, что фенотип таких пациентов крайне вариабелен.

В 1981 г. клиническим генетиком R. Pagon и соавт. было предложено название синдрома, которым мы пользуемся до сих пор. Оно представляет собой акроним, который образован в результате сложения первых букв названий некоторых клинических проявлений синдрома: **C** — Coloboma (колобома), **H** — Heart defect (аномалии сердечно-сосудистой системы), **A** — Atresia choanae (атрезия хоан), **R** — Retarded growth and development (задержка роста и развития), **G** — Genital abnormality (гипогонадизм), **E** — Ear abnormality (нарушение строения органа слуха и тугоухость) [8]. Диагноз «синдром CHARGE» предлагалось считать подтвержденным при выявлении у пациента 4 состояний из 6 упомянутых [8]. В дальнейшем критерии диагностики неоднократно пересматривались. Так, в 1998 г. K.D. Blake и соавт. предложили «большими» критериями синдрома считать колобому с микрофтальмом и без него, пороки развития хоан, нарушение работы черепных нервов, пороки развития органа слуха, а гипоплазированные гениталии, пороки сердечно-сосудистой системы, задержку роста, расщелину губы и неба, трахеопищеводную фистулу и лицевой дисморфизм считать «малыми» критериями. По мнению K.D. Blake и соавт., аномалии развития почек, конечностей, костно-мышечной системы, гипоплазия вилочковой и парашитовидных желез относятся к второстепенным критериям синдрома [8]. В 2005 г. A. Verloes предложил различать типичную, атипичную и парциальную (неполную) форму синдрома CHARGE [9]. Из «больших» критериев он предложил исключить дисфункцию черепных нервов и аномалии строения наружного и среднего уха, оставив только колобому, атрезию хоан и недостаточное развитие органа равновесия во внутреннем ухе [9].

В настоящее время используются «большие» диагностические критерии, предложенные C.L. Hale и соавт.

в 2016 г. [10], в числе которых хориоретинальная колобома или колобома диска зрительного нерва, атрезия или стеноз хоан, расщелина губы или губы и неба, аномалии строения наружного, среднего уха или недостаточное развитие полукружных каналов вплоть до аплазии, и патогенные изменения нуклеотидной последовательности гена *CHD7*, кодирующего хеликазу, участвующую в формировании и структуризации хроматина. Однако указанные состояния из группы «больших» критериев наблюдаются не у всех пациентов с синдромом CHARGE [1, 10–13]. Дисфункцию черепных нервов, клинически проявляющуюся прогрессирующим снижением слуха, нарушением обоняния, нарушением глотания, жевания, парезом половины лица и сухостью рта, C.L. Hale и соавт. предложили считать «малыми» диагностическими критериями вместе с пороками развития головного мозга, такими как гипоплазия мозолистого тела, моста, нижнего отдела червя мозжечка, аномалия Арнольда – Киари I, задержкой умственного развития, расстройствами аутистического спектра, гипогонадотропным гипогонадизмом, дефицитом гормона роста, вторичным гипотиреозом, вторичной надпочечниковой недостаточностью, врожденными пороками развития сердечно-сосудистой системы, пищевода, почек, скелета и конечностей [10]. Диагноз считается подтвержденным, согласно критериям C.L. Hale и соавт. [10], если у пациента имеются как минимум два состояния из группы «больших» критериев и одно состояние из группы «малых» критериев. У пациентов с синдромом CHARGE могут отмечаться мигрень, эпилепсия, катаракта, отслойка сетчатки, выраженный сколиоз, дополнительные пальцы или фаланги, отсутствие или недоразвитие одного или нескольких пальцев верхних или нижних конечностей, складки шеи, дополнительные или недоразвитые соски, грыжа пупочного канатика и микрофтальмия, однако ни одно из этих состояний не является диагностическим критерием синдрома [14].

По последним данным, кроме нуклеотидных замен в гене *CHD7*, с синдромом CHARGE ассоциированы патогенные гетерозиготные изменения нуклеотидной последовательности в гене *SEMA3E*, кодирующем белок из семейства семафоринов, который, в свою очередь, влияет на гонадотропин-рилизинг-гормон-секретирующие нейроны [15]. При этом даже у пациентов с одинаковым генетическим дефектом могут отмечаться различные проявления синдрома [4].

Необходимость представления данного клинического случая синдрома продиктована редкостью и выраженным клиническим полиморфизмом заболевания, а также необходимостью информирования врачей об эндокринных нарушениях и возможностях предварительной диагностики гипогонадизма у мальчиков с синдромом CHARGE в допубертатном возрасте.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

На амбулаторный прием к детскому эндокринологу поступил мальчик, возраст 5 лет 1 мес. Жалобы (со слов родителей) на дефицит массы тела, нарушение глотания, жевания, задержку умственного развития, отсутствие одного яичка в мошонке.

Анамнез болезни

С рождения у ребенка расщелина губы и неба, по поводу которой неоднократно оперирован. На первом году жизни диагностированы колобома сетчатки, задержка умственного развития и тугоухость, по поводу чего установлены кохлеарные импланты с двух сторон.

Анамнез жизни

Мальчик родился на 36-й нед беременности с длиной тела 56 см, массой 4300 г. В течение первого года жизни находился на зондовом питании в связи с трудностями в кормлении, связанными с формированием, пережевыванием пищевого комка и глотанием.

Наследственный анамнез

У родителей и сибсов клинических проявлений, указанных выше, не отмечалось. Брак неблизкородственный. Целевой (среднеродительский) рост (mid parental target height) — 183,5 см (0,93 SD).

Физикальная диагностика

При осмотре рост мальчика составлял 103 см (-1,1 SD). Задержки роста не выявлено, однако отмечен выраженный дефицит массы тела - 13,5 кг (SDS ИМТ = -2,5 SD). Имелся односторонний парез лицевого нерва, что при осмотре проявлялось асимметрией половины лица. Также отмечены низкопосаженные ротированные уши и гипертелоризм (см. рисунок). Половая формула по Таннер I, гипоплазия мошонки, правое яичко размером 1 мл — в мошонке, левое яичко в мошонке не определялось, кавернозные тела нормального размера.

Лабораторное и инструментальное обследование

В биохимическом профиле крови отклонений не выявлено: глюкоза — 4,3 ммоль/л (норма до 6,1), холестерин — 3,71 ммоль/л (норма до 5,2), аланин-аминотрансфераза — 15,6 Ед/л (норма до 40), аспартат-аминотрансфераза — 37 Ед/л (норма до 40). Исследован тиреоидный профиль: тиреотропный гормон — 3,7 мкМЕ/мл (норма 0,4–4), Т4 свободный — 15,7 пмоль/л (норма 12,3–22,8). Из других гормональных показателей исследовали концентрацию кортизола, базальный уровень которого составил 372 нмоль/л (норма 150–550 нмоль/л), ингибин В — 20 пг/мл (норма 25–130 пг/мл).

По результатам ультразвукового исследования органов мошонки левое яичко в мошонке и по ходу пахового канала не определялось. Эхокардиография — без патологии.

Предварительный диагноз

На основании сочетания колобомы сетчатки с тугоухостью, расщелиной губы и неба, аномалией строения ушных раковин, трудностями в кормлении, жевании и глотании, задержкой умственного развития, односторонним крипторхизмом, парезом лицевого нерва был заподозрен синдром CHARGE.

Динамика и исходы

Для подтверждения диагноза проведено исследование гена *CHD7* (NM 017780.4) методом секвенирования нового поколения. В 19 экзоне гена обнаружен ранее неоднократно описанный (PMID: 29179815, PMID: 18089695, PMID: 29300383) гетерозиготный вариант (*HG38, chr8:60838202C>T, c.4480C>T*), приводящий к формированию стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции *p.Arg1494Ter(rs587783442)*. Таким образом, диагноз синдрома CHARGE был подтвержден.

Прогноз

Продолжительность жизни пациентов с синдромом CHARGE сильно варьирует. Наиболее высокая младенческая смертность отмечается среди пациентов с пороком развития хоан, врожденными пороками сердца, тра-

Рисунок. Мальчик, возраст 5 лет, с синдромом CHARGE

Figure. The boy, 5 years old, with CHARGE syndrome



Примечание. Отмечаются асимметрия лица и аномалия строения наружного уха: низкопосаженные ротированные укороченные уши, мочки отсутствуют, внешние завитки не сформированы.

Источник: Кокорева К.Д., 2024.

Note. Facial asymmetry and external ear anomaly are noted: low rotated shortened ears, no lobes, external curls are not formed.

Source: Kokoreva K.D., 2024.

хеи, пищевода, нарушениями глотания и жевания [16]. При спорадической мутации *de novo* (как, вероятно, в описанном нами случае) риск рождения еще одного ребенка с синдромом CHARGE в семье не превышает общепопуляционный. При наследовании патологического варианта гена *CHD7* от одного из родителей риск рождения еще одного ребенка в семье с данной патологией составляет 50%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из «больших» критериев синдрома CHARGE (по С.Л. Нале и соавт. [10]) у мальчика отмечены колобома сетчатки, расщелина губы и неба, аномалия строения наружного уха и патогенный ранее описанный вариант гена *CHD7*. Таким образом, пациент соответствовал четырем «большим» критериям синдрома CHARGE, тогда как для установления диагноза достаточно двух. При этом атрезия хоан, которая имеется у каждого второго ребенка с синдромом CHARGE [8, 17], у нашего пациента не обнаружена.

Из «малых» критериев синдрома у нашего пациента выявлены нарушение слуха, потребовавшее установки кохлеарных имплантов, задержка умственного развития, сложности с кормлением, глотанием и жеванием по причине дисфункции черепных нервов. В числе «малых» критериев синдрома CHARGE упоминается гипопитуитаризм с вторичным гипогонадизмом. Гипоплазия мошонки и левосторонний крипторхизм могут являться симптомами гипогонадотропного гипогонадизма. Кроме того, выявленное у нашего пациента изменение нуклеотидной последовательности гена *CHD7* было ранее описано у двух девочек с синдромом CHARGE, у одной из которых отмечалось неполное половое развитие [18]. Возраст второй пациентки (6 лет) не позволял установить гипогонадизм, однако гипоплазия половых губ у нее не выявлена. У мальчиков до достижения пубертата гипогонадизм может быть подтвержден при обнаружении низкой концентрации ингибина В, что свидетельствует о недоразвитии клеток Сертоли [19, 20].

У нашего пациента низкая концентрация ингибина В сочеталась с гипоплазированной мошонкой и односторонним крипторхизмом. Таким образом, гипогонадизм высоковероятен [19, 20]. Знание об этом позволит по

достижении пациентом 12-летнего возраста [19] (средне-го возраста наступления полового развития у мальчиков) при отсутствии спонтанного пубертата вовремя инициировать терапию гонадотропинами или смесью эфиров тестостерона. По поводу одностороннего крипторхизма мальчик был направлен на консультацию к хирургу.

У пациента мы также провели исследование тиреоидного статуса для исключения первичного или вторичного гипотиреоза вследствие гипоталамо-гипофизарной недостаточности. Известно, в частности, что снижение функции щитовидной железы имеется у 12–18% пациентов с синдромом CHARGE [17]. Также исследовали биохимический профиль крови (уровень глюкозы) и концентрацию базального кортизола с целью исключения надпочечниковой недостаточности — еще одного возможного эндокринного компонента синдрома CHARGE [17].

Задержка роста отмечается у 70% пациентов с CHARGE-синдромом, из них у 15% по причине дефицита гормона роста [17]. Рандомизированные клинические испытания эффективности соматотропина в таких случаях ранее не проводили, однако результа-

ты систематического обзора позволяют считать терапию рекомбинантным гормоном роста у пациентов с CHARGE-синдромом эффективной и безопасной [21]. У описанного нами пациента задержка роста не отмечена (SDS роста $-1,1$ SD) [8, 17].

За последние годы в российской медицинской литературе опубликовано несколько клинических описаний детей с синдромом CHARGE (см. таблицу) [5, 22–25]. Пациенты обращались к врачам различных специальностей в силу имеющихся у них патологий различных органов и систем (органов слуха, зрения, обоняния, половых органов и т.д.), что указывает на необходимость ведения таких пациентов междисциплинарной командой врачей и повышения настороженности оториноларингологов, эндокринологов, офтальмологов, гастроэнтерологов, кардиологов в отношении своевременной диагностики синдрома CHARGE. Кроме того, представленные в таблице данные наглядно иллюстрируют клинический полиморфизм синдрома CHARGE. В то же время ни в одном из двух опубликованных эндокринологами клинических случаев [5, 23] вопросы предварительной диагностики гипо-

Таблица. Клинические описания российских пациентов с синдромом CHARGE

Table. Clinical descriptions of Russian patients with CHARGE syndrome

Авторы, год публикации	«Большие» критерии синдрома (согласно Hale C.L. и соавт. [10])	«Малые» критерии синдрома (согласно Hale C.L. и соавт. [10])	Цель описания клинического случая	Специальность врача, описавшего клинический случай
Дайхес Н.А. и соавт., 2022 [22]	1) Двусторонняя колобома хориоидеи и диска зрительного нерва; 2) дисплазия полукружных каналов; 3) гетерозиготная нуклеотидная замена в гене <i>CHD7</i> pArg.157	Парез лицевого нерва, крипторхизм, задержка роста, психомоторного и речевого развития, двусторонняя тугоухость, носитель трахеостомы, гастростомы	Ранняя диагностика заболевания в возрасте 4 мес жизни на основании клинической картины. Диагноз подтвержден результатами генетического исследования	Оториноларинголог
Хабибуллина Д.А. и соавт., 2021 [5]	1) Колобома; 2) гетерозиготная нуклеотидная замена с.6193C>T;p.R2065C в гене <i>CHD7</i>	Аносмия, гипогонадотропный гипогонадизм	Семейная форма синдрома. Клинический полиморфизм заболевания при одной и той же нуклеотидной замене у родственников одной семьи	Эндокринолог
Бражко Ю.А. и соавт., 2021 [23]	1) Маленькие, неправильной формы ушные раковины; 2) гетерозиготная нуклеотидная замена в донорском сайте сплайсинга 18с.4353+1G>T в гене <i>CHD7</i>	Задержка психомоторного и речевого развития, микропенис, крипторхизм, неспособность пережевывать пищу	Сочетание синдрома CHARGE с сахарным диабетом 1-го типа, не описанное ранее в медицинской литературе, а также низкая потребность в инсулине	Эндокринолог
Бурякова С.И., Пуйда С.А., 2021 [25]	1) Колобома; 2) атрезия хоаны; 3) низкорасположенные аномально сформированные ушные раковины	Врожденный порок сердца	Возможности пренатальной диагностики синдрома	Врач ультразвуковой диагностики
Левиашвили Ж.Г., 2020 [24]	1) Колобома сосудистой оболочки и диска зрительного нерва; 2) порок развития ушных раковин	Двусторонняя гипоплазия почек, микропенис, крипторхизм, открытый овальный проток, двусторонняя нейросенсорная тугоухость, задержка роста и психоречевого развития, парез лицевого нерва, полифалангия	Множественные пороки развития	Оториноларинголог

гонадизма у мальчиков в допубертате не обсуждались. Д.А. Хабибулина и соавт. [5] описали девочку пубертатного возраста с нарушением обоняния и задержкой полового развития. Ю.А. Бражко и соавт. [23] представили клинический случай сочетания синдрома CHARGE с сахарным диабетом 1-го типа. Таким образом, представленный нами клинический случай является уникальным для российской медицинской литературы описанием мальчика допубертатного возраста с синдромом CHARGE, у которого проводилась предварительная диагностика гипогонадизма путем оценки концентрации ингибина В.

Дифференциальная диагностика

В круг заболеваний, с которыми, по нашему мнению, следует проводить дифференциальную диагностику синдрома CHARGE, включают нормосмический врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм и гипогонадизм с нарушением обоняния, синдром Ди Джорджи (синдром делеции 22q11.2), синдром Тричера – Коллинза – Франческетти и синдром Кабуки.

Синдром Кальмана

Связь между врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом и синдромом CHARGE стала очевидной после установления генетической природы последнего в 2004 г. [26]. Выяснилось, в частности, что развитие этих заболеваний вызвано изменениями нуклеотидной последовательности гена *CHD7*, локализованного на 8-й хромосоме (регион 8q12.1) и кодирующего белок, отвечающий за организацию хроматина. Если нарушения нуклеотидной последовательности приводят к изменению аминокислотного состава белка, т.е. при возникновении мутаций типа «миссенс», развивается синдром Кальмана — клинический подтип изолированного врожденного гипогонадотропного гипогонадизма, протекающий с сочетанием гипогонадизма и ано- или гипосмии [19].

У пациентов с синдромом Кальмана могут отмечаться те же признаки, что и при синдроме CHARGE, — тугоухость, нарушение зрения, пороки развития конечностей и почек, однако сочетание множественных врожденных пороков развития со стороны нерепродуктивных органов для детей с синдромом Кальмана нехарактерно [1, 27]. При изменениях нуклеотидной последовательности гена *CHD7* по типу нонсенс-мутации, что приводит к образованию более короткого белка, развивается синдром CHARGE [28]. У пациентов с данным синдромом может отмечаться гипогонадизм с anosмией — в таком случае синдром Кальмана считают одним из проявлений синдрома CHARGE [1].

Изменения нуклеотидной последовательности гена *SEMA3E*, обнаруженные как у больных с синдромом CHARGE, так и у пациентов с синдромом Кальмана [29], также свидетельствуют о единой генетической природе этих заболеваний.

Синдром Ди Джорджи

Синдром Ди Джорджи представляет собой сочетание гипопаратиреоза с пороком развития сердечно-сосудистой системы и иммунодефицитом со сниженным количеством Т-лимфоцитов из-за гипо- или аплазии тимуса. Обычно диагноз устанавливают в раннем возрасте на основании гипокальциемических судорог. Вследствие тяжелого иммунодефицита такие дети страдают от генерализованных инфекций [30], а из пороков внутренних органов чаще всего отмечается тетрада Фалло [31]. Заболевание ассоциировано с изменениями нуклеотид-

ной последовательности в гене *TBX1*, участвующем в синтезе фактора транскрипции T-Vox-1 [32].

Из сходных симптомов с синдромом CHARGE у детей с синдромом Ди Джорджи можно выделить врожденные пороки сердца, задержку роста, расщелину губы и неба и задержку психомоторного развития. Аплазия тимуса у детей с синдромом CHARGE обнаруживается в 1–2% случаев [17], так же как и лимфопения с гипокальциемией [30]. В 1998 г. K.D. Blake и соавт. считали гипоплазию тимуса и паращитовидных желез второстепенными критериями синдрома [8]. В диагностических критериях синдрома CHARGE, предложенных позднее [9, 10], данные состояния не упоминаются.

Синдром Тричера – Коллинза – Франческетти

Синдром Тричера – Коллинза – Франческетти (СТКФ) — редкое заболевание с распространенностью 1 случай на 25–50 тыс. новорожденных, наследуется аутосомно-доминантно. Для СТКФ характерен специфический лицевой дисморфизм: отсутствие ушей, гипоплазия скуловых костей, гипоплазия инфраорбитального края, микроотия. Из признаков, которые описаны и при синдроме CHARGE, у детей с СТКФ могут отмечаться колобома, глухота и билатеральная атрезия хоан. В большинстве случаев диагноз устанавливается сразу после рождения на основании специфического лицевого дисморфизма. Интеллект у большинства детей с СТКФ сохранен. Развитие заболевания обусловлено патогенными вариантами гена *TCOF1*, который кодирует ядерный белок Treacle. Для СТКФ характерны высокая пенетрантность, то есть симптомы болезни будут у 90% носителей патогенного варианта указанного гена, но различная экспрессивность, что клинически проявляется в симптомах различной выраженности у пациентов из одной семьи [33]. У 18% мальчиков с СТКФ отмечается крипторхизм, у 9% — микропенис [34].

Синдром Кабуки

У детей с синдромом Кабуки в числе состояний, которые описаны при синдроме CHARGE, упоминаются пороки развития ушных раковин, задержка роста и психомоторного развития, пороки сердца и сосудов, гипогонадизм с крипторхизмом, потеря слуха, расщелина губы и неба [35, 36, 37]. Кроме того, для синдрома Кабуки, как и для синдрома CHARGE, характерен выраженный полиморфизм клинических проявлений. В этой связи решающее значение в дифференциальной диагностике данных состояний имеет молекулярно-генетическое исследование: при синдроме Кабуки выявляют изменения нуклеотидной последовательности в генах *KMT2D* и *KDM6A* [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром CHARGE — редкое заболевание, ассоциированное с нарушением нуклеотидной последовательности гена *CHD7*, которое сопровождается образованием стоп-кодона и приводит к прекращению трансляции белка. К «большим» критериям синдрома CHARGE, кроме патогенной замены нуклеотидов в гене *CHD7*, относят атрезию или стеноз хоан, расщелину губы и/или неба, колобому органа зрения, аномалию строения наружного, среднего и внутреннего уха, в том числе гипоплазию полукружных каналов. Такие пациенты должны находиться под наблюдением междисциплинарной команды специалистов. Из эндокринных нарушений у детей с синдромом CHARGE возможно развитие первичного или вторичного гипотиреоза, дефицита гормона роста, надпочечниковой недостаточности. Гипогонадотропный

гипогонадизм у мальчиков с синдромом CHARGE может быть заподозрен еще в нейтральном периоде — периоде между мини-пубертатом и пубертатом — на основании крипторхизма, гипоплазии мошонки и низкого уровня ингибина В. При отсутствии самостоятельной инициации полового развития в декретированные сроки таким пациентам показана терапия половыми гормонами или гонадотропинами.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию клинического случая и фотографий ребенка от матери пациента (дата подписания: 21.07.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed written voluntary informed consent on publication of clinical case and child's photos (signed on 21.07.2024).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Молекулярно-генетическое исследование проведено с использованием денежных средств, предоставленных благотворительным фондом поддержки и развития филантропии «КАФ»¹.

¹ Благотворительный фонд развития филантропии «КАФ» 24 марта 2022 г. внесен в реестр некоммерческих организаций, выполняющих функции иностранного агента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Xu C, Cassatella D, van der Sloot AM, et al. Evaluating CHARGE syndrome in congenital hypogonadotropic hypogonadism patients harboring CHD7 variants. *Genet Med*. 2018;20(8):872–881. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.197>
- Qin Z, Su J, Li M, et al. Clinical and Genetic Analysis of CHD7 Expands the Genotype and Phenotype of CHARGE Syndrome. *Front Genet*. 2020;11:592. doi: <https://doi.org/10.3389/FGENE.2020.00592/BIBTEX>
- Usman N, Sur M. CHARGE Syndrome. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559199>. Accessed on November 27, 2024.
- Delahaye A, Sznajder Y, Lyonnet S, et al. Familial CHARGE syndrome because of CHD7 mutation: clinical intra- and interfamilial variability. *Clin Genet*. 2027;72(2):112–121. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1399-0004.2007.00821.X>
- Хабибуллина Д.А., Калинин Н.Ю., Егорова С.В. и др. Семейный случай гипогонадотропного гипогонадизма как проявление синдрома CHARGE // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 3. — С. 68–72. — doi: <https://doi.org/10.14341/PROBL12748> [Khabibullina DA, Kalinchenko NYu, Egorova SV, et al. Familial case of hypogonadotropic hypogonadism as the CHARGE syndrome manifestation. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):68–72. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/PROBL12748>]
- Hittner HM, Hirsch NJ, Kreh GM, Rudolph AJ. Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation. A syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1979;16(2):122–128. doi: <https://doi.org/10.3928/0191-3913-19790301-10>
- Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr*. 1979;95(3):395–398. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(79\)80513-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(79)80513-2)
- Blake K, Davenport S, Hall B, et al. Charge association: An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*. 1998;37(3):159–174. doi: <https://doi.org/10.1177/00092289803700302>
- Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: A proposal. *Am J Med Genet*. 2005;133(3):306–308. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30559>

FINANCING SOURCE

Molecular genetic testing was performed by means provided by the charitable foundation for philanthropy development “CAF”.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not specified.

ВКЛАД АВТОРОВ

К.Д. Кокорева — амбулаторное ведение пациента, сбор и анализ клинических данных, написание чернового варианта рукописи.

Н.Н. Волеводз — редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Kristina D. Kokoreva — outpatient management, clinical data collection and analysis, manuscript draft writing.

Natalia N. Volevodz — manuscript editing.

ORCID

К.Д. Кокорева

<https://orcid.org/0000-0001-6472-7442>

Н.Н. Волеводз

<https://orcid.org/0000-0001-6470-6318>

- Hale CL, Niederriter AN, Green GE, et al. Atypical phenotypes associated with pathogenic CHD7 variants and a proposal for broadening CHARGE syndrome clinical diagnostic criteria HHS Public Access. *Am J Med Genet A*. 2076;170(2):344–354. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37435>
- Aramaki M, Udaka T, Kosaki R, et al. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *J Pediatr*. 2006;148(3):410–414. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.044>
- Sanlavielle D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(4):389–399. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201778>
- Jongmans MCJ, Admiraal RJ, Van Der Donk KP, et al. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet*. 2006;43(4):306–314. doi: <https://doi.org/10.1136/JMG.2005.036061>
- Kirk J. CHARGE syndrome: major and minor medical diagnostic criteria plus later onset features. In: *The CHARGE Information Pack for Practitioners*. 2013. 3 p. Available online: <https://www.chargesyndrome.org/wp-content/uploads/2016/03/CHARGE-Factsheet-3-Clinical-Diagnosis-and-features.pdf>. Accessed on November 27, 2024.
- Song X. Identification of a novel heterozygous missense mutation of SEMA3E (c.1327G>A; p. Ala443Thr) in a labor induced fetus with CHARGE syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(1):2020. doi: <https://doi.org/10.1002/MGG3.1034>
- Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010;152(3):674–686. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33323>
- Hartshorne TS, Hefner MA, Blake KD. *CHARGE-syndrome*. 2nd edn. Plural Publishing, Inc.; 2021.
- Okuno H, Mihara FR, Ohta S, et al. CHARGE syndrome modeling using patient-iPSCs reveals defective migration of neural crest cells harboring CHD7 mutations. *Elife*. 2017;6:e21114. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.21114.001>
- Boehm U. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-

- pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(9):547–564. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.112>
20. Grinspon RP. Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25(1-2):3–11. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM-2011-0453/MACHINEREADEABLECITATION/RIS>
21. Dijk DR, Bocca G, van Ravenswaaij-Arts CM. Growth in CHARGE syndrome: Optimizing care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2019;12:607–620. doi: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S175713>
22. Дайхес Н.А., Зеликович Е.И., Балакина А.В. и др. Особенности диагностики и ведения ребенка с CHARGE-синдромом // *Российская оториноларингология*. — 2022. — Т. 21. — № 3. — С. 112–121. — doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-112-121> [Daikhes NA, Zelikovich EI, Balakina AV, et al. Peculiarities of diagnostics and management of a child with CHARGE syndrome. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(3):112–121. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-112-121>]
23. Бражко Ю.А., Кураева Т.Л., Емельянов А.О. и др. CHARGE синдром у ребенка с сахарным диабетом. Взаимное влияние // *Достижения науки в практику детского эндокринолога: онлайн-конференция с международным участием по орфанным и детским эндокринным заболеваниям, 4–5 декабря 2021 г. Постерная сессия*. [Brazhko YuA, Kuraeva TL, Emel'yanov AO, et al. CHARGE sindrom u rebenka s sakharnym diabetom. Vzaimnoe vliyaniye. *Dostizheniya nauki v praktiku detskogo endokrinologa: online-konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem po orfannym i detским эндокринным заболеваниям, 4–5 декабря 2021 г. Постерная сессия*. (In Russ).] Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/EVENTS2021/conference_04-12/01.pdf. Ссылка активна на 27 ноября 2024.
24. Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д., Горкина О.К. и др. CHARGE-синдром // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — № 1. — С. 116–121. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-116-121>. [Leviashvili JG, Savenkova ND, Gorkina OK, et al. CHARGE syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(1):116–121. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-116-121>]
25. Бурякова С.И., Пуйда С.А. Пренатальная диагностика CHARGE-синдрома // *Пренатальная диагностика*. — 2021. — Т. 20. — № 4. — С. 321–327. — doi: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2021-20-4-321-327> [Buryakova SI, Puyda SA. Prenatal diagnosis of CHARGE syndrome. *Prenatal Diagnosis*. 2021;20(4):321–327. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2021-20-4-321-327>]
26. Vissers LELM, Admiraal R, Hurst JA, De Vries BBA. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet*. 2024;36(9):955–957. doi: <https://doi.org/10.1038/NG1407>
27. Кокорева К.Д. Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2023. — 126 с. [Kokoreva KD. *Vrozhdennyi izolirovannyi gipogonadotropnyi gipogonadizm: klinicheskii polimorfizm i molekulyarno-geneticheskaya geterogennost'*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2023. 126 p. (In Russ).]
28. Marcos S, Sarfati J, Leroy C, et al. The prevalence of CHD7 missense versus truncating mutations is higher in patients with Kallmann syndrome than in typical CHARGE patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):E2138–E2143. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2110>
29. Käsäkoski J, Fagerholm R, Laitinen EM, et al. Mutation screening of SEMA3A and SEMA7A in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Pediatr Res*. 2014;75(5): 641–644. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2014.23>
30. Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, et al. CHARGE Syndrome and Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome: A Comparison of Immunologic and Non-Immunologic Phenotypic Features. *Pediatrics*. 2009;123(5):e871. doi: <https://doi.org/10.1542/PEDS.2008-3400>
31. Sánchez N, Hernández M, Cruz JP, Mellado C. Phenotypic spectrum of neonatal charge syndrome. *Rev Chil Pediatr*. 2019; 90(5):533–538. doi: <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i5.1080>
32. Papaioannou VE. The T-box gene family: emerging roles in development, stem cells and cancer. *Development*. 2014;141(20):3819–3833. doi: <https://doi.org/10.1242/DEV.104471>
33. Петруничев А.Ю., Барсуков А.Ф., Воронов В.А. Семейный случай синдрома Франческетти (OMIM 154500) с тяжелым поражением среднего уха // *Российская оториноларингология*. — 2019. — Т. 18. — № 100. — С. 96–101. — doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-96-101> [Petrunichev AYu, Barsukov AF, Voronov VA. A family case of Franceschetti syndrome (OMIM 154500) with severe lesions of the middle ear. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(3):96–101. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-96-101>]
34. Beaumont CA, Dunaway DJ, Padwa BL, et al. Extracraniofacial anomalies in Treacher Collins syndrome: A multicentre study of 248 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2021;50(11):1471–1476. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijoms.2021.03.001>
35. Бенина А.Р., Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм в составе синдрома Кабуки // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — № 5. — С. 91–96. — doi: <https://doi.org/10.14341/PROBL13145-10339> [Benina AR, Melikyan MA. Congenital hyperinsulinism as a part of Kabuki syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):91–96. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl13145>]
36. Кондратенко И.В., Суспицын Е.Н., Вахлярская С.С. и др. Синдром Кабуки // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 4. — С. 75–83. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-4-75-83> [Kondratenko IV, Suspitsin EN, Vakhlyarskaya SS, et al. Kabuki syndrome. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2017;16(4):75–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-4-75-83>]
37. Di Candia F, Fontana P, Paglia P, et al. Clinical heterogeneity of Kabuki syndrome in a cohort of Italian patients and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):171–187. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04108-w>/Published