

в 85% случаев появилась возможность останавливать начинающийся фокальный приступ, снижая его степень тяжести и продолжительность.

**Заключение.** Таким образом, применение приложения EpiTapp® позволило молодому мужчине с терапевтически резистентной СФЭ, в 85% снизить тяжесть и продолжительность фокальных приступов и более чем в 50% случаев предотвратить вторичную билатеральную трансформацию начинающихся БТКП. Данный клинический пример демонстрирует возможность эффективного использования приложения EpiTapp® у пациента с фармакорезистентной структурной фокальной эпилепсией на фоне АВМ в качестве элемента реабилитационной программы, направленного на возможность контроля над эпилептическими приступами.

## Литература

1. Антиэпилептогенные эффекты фенозановой кислоты (Дибуфелон) на модели хронической фокальной эпилепсии / А.А. Яковлев [и др.] // *VolgaMedScience*. 2022. С. 673-675.  
Antiepileptogenic effects of phenosanic acid (Dibufelon) on a model of chronic focal epilepsy / A.A. Yakovlev [et al.] // *VolgaMedScience*. 2022. P. 673-675.

2. Балимчук Е.В., Коваленко Н.В. Разработка стратегии продвижения нового лекарственного препарата на фармацевтическом рынке на основе swot анализа (на примере ООО "ПИК-ФАРМА") // *ИНТЕР-НАУКА Учредители: Общество с ограниченной ответственностью "Интернаука"*. С. 35-37.

Balimchuk E.V., Kovalenko N.V. Development of a strategy for pro-moting a new drug on the pharmaceutical market based on swot analysis (by example PIK-PHARMA LLC) // *INTER-NAU-KA Founders: Limited Liability Company "Inter-nauka"*. P. 35-37.

3. Клинические результаты и перспективы применения фенозановой кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией / С.Г. Бурд [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. 2021. Т. 121, №. 10. С. 52-9.

Clinical results and prospects for the use of phenosanic acid in adult patients with focal epilepsy / S.G. Burd [et al.] // *Journal of Neurology and Psychiatry*. SS Korsakov. 2021; 121(10): 52-9.

4. Опыт применения приложения EpiTapp при структурной фокальной эпилепсии / Е.А. Народова [и др.] // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021;13(4):367-376. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.066>

Experience of using the EpiTapp application for structural focal epilep-sy / Narodova E.A. [et al.] // *Epilepsy and paroxysmal states*. 2021;13(4):367-376. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.066>

5. Результаты инвазивного лечения больных с эпилептическим типом течения артериовенозных мальформаций головного мозга / А.Л. Кривошапкин, К.Ю. Орлов, А.С. Брусаянская [и др.] // *Сибирский научный медицин-*

ский журнал. 2018. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-invazivnogo-lecheniya-bolnyh-s-epilepticheskim-tipom-techeniya-arteriovenoznyh-malformatsiy-golovnogo-mozga>

Results of invasive treatment of patients with epileptic type of course of arteriovenous malformations of the brain / A.L. Krivoshapkin, K.Y. Orlov, A.S. Brusyanskaya [et al.] // *Siberian Scientific Medical Journal*. 2018. No.6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-invazivnogo-lecheniya-bolnyh-s-epilepticheskim-tipom-techeniya-arteriovenoznyh-malformatsiy-golovnogo-mozga>

6. Abecassis I.J., Xu D.S., Batjer H.H., Bendok B.R. Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review // *Neurosurg. Focus*. 2014 E7

7. Arteriovenous malformations // *The Neurosurgeon's Handbook* / Ed. G. Samandouras. Oxford Univ. Press, 2010. 588-598

8. Krivoshapkin A.L., Melidy E.G. Microsurgery for cerebral arteriovenous malformation management: a Siberian experience // *Neurosurg. Rev*. 2005; 28 (2): 124-130

9. Krivoshapkin A., Orlov K., Brusyanskaya A., Berestov V., Gaytan A., Ser-geev S. Whether first line embolization and subsequent microsurgery is solution to control seizures in patients with cerebral AVMs or not? // *Controversies and solutions in neurosurgery: abstr. Congr., Venice, October 1-5, 2017. Venice, 2017.598*

10. Soldo S, Norat P, Yağmurlu K, Sokolowski JD, Sharifi KA, Tvrdik P, Park MS, Kalani MYS. Arteriovenous malformation presenting with epilep-sy: a multimodal approach to diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus*. 2020 Apr 1;48(4):E17. doi: 10.3171/2020.1.FOCUS19899. PMID: 32234990

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.34

УДК 616-053.2 (571.56)

М.С. Саввина, О.Н. Иванова, Т.Е. Бурцева, И.С. Иванова

## СИНДРОМ CHARGE У ДЕТЕЙ

В статье представлен клинический случай синдрома CHARGE у ребенка 4 лет. Приводятся данные литературы и описание клинического наблюдения CHARGE-синдрома.

**Ключевые слова:** синдром CHARGE, дети, колобома, атрезия хоан, врожденный порок сердца, anomalies развития.

The article presents a clinical case of CHARGE syndrome in a 4-year-old child. Literature data and a description of the clinical observation of CHARGE syndrome are given.

**Keywords:** CHARGE syndrome, children, coloboma, hoan atresia, congenital heart disease, developmental abnormalities.

**Введение.** Синдром CHARGE (синдром Холла-Хиттнера; МКБ-10: Q87.8) – редкое наследственное заболевание. Впервые синдром описан в 1979 г. авторами Hittner и Hall, которые независимо друг от друга выявили

фенотипические особенности при данном синдроме [1, 3, 7]. В 1981 г. было предложено объединить основные признаки проявления заболевания в аббревиатуру: CHARGE: Coloboma (колобома – дефект оболочки глаза), Heart disease (болезнь сердца), choanal Atresia (атрезия хоан – заращение задних отделов полости носа), growth and mental Retardation (задержка физического и психического развития), Genital anomalies (аномалии мочеполовой системы). В 2004 г. исследователи Vissers L.E. и соавт. выявили патологические изменения в гене у

пациентов с синдромом CHARGE, тем самым определив генетическую причину заболевания [5, 7, 8]. CHARGE синдром вызывается мутацией гена *CHD7*, наследуется по аутосомно-доминантному типу. У детей встречается с частотой от 1:12000 до 1:15000 среди новорожденных по всему миру [1, 2, 10]. При наличии у ребенка признаков, вызывающих подозрение на данный синдром, проводится генетическое исследование для подтверждения диагноза. Из-за широкого спектра результатов у детей CHARGE-синдром сложно установить. Для подтверждения ди-

**САВВИНА Майя Семеновна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, [maya\\_savvina@mail.ru](mailto:maya_savvina@mail.ru); **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ, зав. лаб. ЯНЦ КМП; **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студент 4 курса МИ СВФУ.

агноза определены основные и менее специфичные симптомы (таблица).

Диагноз ставится при наличии у ребенка 4 или 3 основных и 3 менее специфичных признаков. Если менее 3 или 2 признаков - считается, что синдром CHARGE возможен [1, 8, 10]. Тем не менее постановка данного диагноза имеет большие сложности, так как не всегда доступен генетический тест и не у всех пациентов с синдромом CHARGE подтвердится мутация гена *CHD7*.

Лечение требуется начать с раннего неонатального периода, так как связано с серьезными проблемами здоровья – осложненное дыхание, пороки сердца, другие врожденные дефекты, проблемы с питанием и др. В последующем необходимо обратить внимание на слух, зрение и общее развитие ребенка [6, 10]. Рекомендуются речевая терапия и психотерапия, также пожизненный иммуноконтроль [4, 10, 11].

В литературе, отечественной и иностранной, не так часто описан данный синдром, в связи с редкой встречаемостью.

**Цель исследования** – описание клинического случая и особенностей диагностики синдрома CHARGE.

**Материал и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациента, находившегося на стационарном лечении в отделении патологии новорожденных, а в последующем в психо-неврологических отделениях (ПНО-1 и ПНО-2) Педиатрического центра Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины им. М.Е. Николаева.

**Клинический пример.** Пациент А., ребенок от 5-й беременности, 5-х родов. Беременность протекала в 1-й половине без особенностей, во 2-й – на фоне анемии. Во время беременности, на ультразвуковом исследовании (УЗИ) плода выявлены множественные пороки развития со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем – арахноидальная киста головного мозга с вентрикулодилатацией, пиелоэктазия справа, регургитация трикуспидального клапана, жидкость в перикарде. Мать отказалась от прерывания беременности. Роды в срок. Масса тела при рождении – 3700 г, рост – 52 см. Состояние при рождении удовлетворительное, оценка по шкале Апгар – 7-8 баллов. На 2-е сут. после рождения – затруднение дыхания и глотания. Переведена в палату интенсивной терапии с нарастанием одышки. Находилась в отделении патологии новорожденных с диагнозом: Перинаталь-

#### Диагностические критерии синдрома CHARGE у детей

| Основные                                                                                                                                                                                                                       | Менее специфичные                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Колобома (дефект одной или нескольких структур глаза)<br>Пороки сердца<br>Атрезия хоан (стеноз или заращение задней стенки носа)<br>Снижение или отсутствие обоняния<br>Паралич лица (одно- или двусторонний)<br>Аномалии ушей | Расщелина губы<br>Атрезия пищевода<br>Аномалии почек<br>Низкий рост<br>Измененные черты лица (квадратное лицо, широкий лоб и переносица)<br>Задержка полового развития<br>Аномалия кистей рук и стоп (полифалангия, полидактилия) |

ное поражение центральной нервной системы. Нарушение слуха. Открытый артериальный проток. До 4 месяцев – зондовое питание, в связи с выраженным бульбарным синдромом. Ребенок развивался с грубой задержкой физического и нервно-психического развития, с рецидивирующими заболеваниями бронхолегочной системы.

Неоднократно поступала на обследование и лечение в ПНО-1 с диагнозом: Перинатальное поражение головного мозга, тяжелой степени, грубая задержка статико-моторного и психоречевого развития. Гипотрофия 2-й степени. Микроаномалии развития. Не исключается генетическое заболевание. Микроделеционный (микродупликационный) синдром. Осложнение: Сердечная недостаточность у новорожденного, легочная гипертензия 2-й степени.

В 2 года поступила на стационарное лечение в ПНО-2, где установлен диагноз: Перинатальное поражение центральной нервной системы. Грубое поражение. При осмотре: рост – 76 см, масса тела – 7,7 кг, ИМТ – 13,33, ЧСС – 84 уд/мин, АД – 90/40 мм рт. ст. Сатурация 99%. Состояние ребенка ближе к удовлетворительному. Слизистые чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Дыхание проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформлен, регулярный.

ФЭГДС: Поверхностный гастрит.

УЗИ сердца: Открытый артериальный проток (ОАП) – 0,24-0,25 см. Открытое овальное окно (ООО) – 0,25 см. Недостаточность митрального клапана (МК) 1-й степени. Уплотнение стенок атривентрикулярного клапана с минимальной регургитацией. Регургитация на трикуспидальном клапане (ТК) минимальная – 1-й степени. Расширение правого предсердия (ПП) – 2,7 см и ствола легочной артерии (ЛА) – 1,43-

1,46 см. Незначительное расширение корня аортального клапана – 1,6-1,7 см, правого желудочка (ПЖ) – 1,4 см. Фракция выброса (ФВ) – 69,3%.

По результатам обследования и с целью исключения генетических заболеваний проведено исследование ДНК методом генетического секвенирования. В результате выявлена мутация в гене *CHD7* (локус 8q12.2), который кодирует ДНК-связывающий белок 7-й хромодоменной геликазы (Chromodomain Helicase DNA binding protein 7).

Консультация офтальмолога: Ангиопатия сетчатки.

Консультация кардиолога: Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток. Недостаточность митрального клапана 1-й степени. Хроническая сердечная недостаточность 2-й степени.

Рекомендовано оперативное лечение по поводу врожденного порока сердца.

В августе 2021 г. в Федеральном центре Сердечно-сосудистой хирургии (г. Хабаровск) проведена операция – спиральная эмболизация открытого артериального протока.

Через год после операции на контрольном ЭХОКГ: Состояние после операции: эмболизация ОАП. Дополнительные протоколов в стволе ЛА не выявлено. ООО – 0,25 см. Недостаточность артериального клапана 1-й степени. Регургитация ТК 1-й степени. Расширение полостей ПП, ПЖ, ЛЖ, корня аорты. Дополнительные трабекулы в полости ЛЖ. ФВ – 70%.

В возрасте 4 лет госпитализирована в ПНО-2 с жалобами на слабость в мышцах – не сидит, не стоит. При поступлении состояние оценено как условно удовлетворительное. Плачет, осмотр затруднен. Рост – 83,5 см, масса тела – 9,3 кг. ЧД – 28 в мин, ЧСС – до 120 в мин. Сатурация 98%. Телосложение астеническое. Кожа розовая, цианоза нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Зев без особенностей. В легких дыхание пуэ-

рильное, хрипов нет. Область сердца не изменена. Дрожания нет. Границы перкуторно не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум на 4-м межреберье слева. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Отеков нет. Голова наклонена вперед. Повороты головы в полном объеме. «Короткая шея». Линия позвоночника искривлена в грудопоясничном отделе. Не сидит. Ходит с поддержкой. Опора на стопы полная. Длина нижних конечностей D=S. Движения в суставах в полном объеме, безболезненные при сгибании. Мышечный тонус снижен равномерно.

ОАК: заключение: гипогемоглобинемия, лимфоцитоз.

Результаты иммунограммы: повышение всех показателей.

Биохимический анализ крови: снижение содержания сывороточного железа крови и альбумина.

Рентгенография позвоночника: усиленный кифоз грудного отдела, сглаженный лордоз поясничного отдела.

Ребенок осмотрен кардиологом: Состояние после операции: эмболизация открытого артериального протока. Открытое овальное окно 0,25 см. Недостаточность кровообращения 1-й степени. Кардиомиопатия на фоне основного заболевания.

Осмотр травматолога-ортопеда: Врожденный порок развития шейного отдела позвоночника. Кривошея. С-образный грудопоясничный сколиоз 1-й степени. Остеопороз. Детский церебральный паралич. Атонически-астатическая форма. Грубая задержка развития. Миотонический синдром. Плоско-вальгусные стопы 2-й степени.

Осмотр офтальмолога: Гиперметропия слабой степени OU. Ангиопатия сетчатки OU.

Осмотр отоларинголога: Двусторонняя сенсоневральная тугоухость тяжелой степени. Тубоотит. Врожденная ларингомалация.

Клинический диагноз: Синдром CHARGE. Перинатальное поражение головного мозга, тяжелой степени, грубая задержка статико-моторного и психо-речевого развития. Гипотрофия 2-й степени. Микроаномалии развития. Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток. Недо-

статочность митрального клапана 1-й степени. Хроническая сердечная недостаточность 2-й степени. Осложнение: Сердечная недостаточность у новорожденного, легочная гипертензия 2-й степени.

Таким образом, комплексное обследование выявило у данного пациента 3 основных и 3 менее специфичных признака, характерных для CHARGE-синдрома со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, опорно-двигательного аппарата, органов слуха и зрения.

**Обсуждение.** Проявления синдрома CHARGE наиболее опасны в неонатальном периоде, так как атрезия хоан вызывает респираторный дистресс-синдром, что мы и наблюдаем в данном клиническом случае. По данным литературы, нарушение глотания и аспирация при синдроме CHARGE происходят из-за аномалий IX-X пар черепных нервов [3, 4, 9].

Среди всех описанных случаев детей с синдромом CHARGE часто встречающимся признаком явились врожденные пороки сердца, у 70-80% детей с данной патологией [1, 5]. С такой же частотой диагностируется колобома, однако в данном случае особенностью проявления синдрома явилось отсутствие этого признака.

Характерным для заболевания также являются потеря слуха, аномалии ушных раковин, парез лицевого нерва [1, 4].

Половина пациентов с синдромом CHARGE имеют эндокринную патологию, чаще всего это гипогонадотропный гипогонадизм. У мальчиков при рождении отмечают микропенис и крипторхизм, у девочек проявляется только в период пубертата [2, 7].

Примерно у 30% пациентов наблюдаются аномалии кистей и стоп в виде полидактилии, раздвоения фаланг пальцев на кистях и стопах, лишние позвонки, сколиоз. В описываемом случае у ребенка выявлены кифоз грудного отдела и лордоз поясничного отдела позвоночника.

Лечение детей с синдромом CHARGE симптоматическое, с акцентом на заместительные гормональные и хирургические методы [2, 4, 6].

**Заключение.** Синдром CHARGE является редким заболеванием, слож-

ным в диагностике. Пациенты с этим синдромом нуждаются в пожизненной медицинской и психологической поддержке. Своевременная диагностика и лечение, также эффективный уход помогут улучшить их качество жизни.

## Литература

1. CHARGE – синдром / Левиашвили Ж.Г. и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. 65 (1): 116 – 121. Doi: 10.21508 / 1027 – 4065 – 2020 – 65 – 1 – 116 – 121.
2. CHARGE syndrome / Leviashvili J.G. et al. // Russian bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020. 65 (1): 116 – 121. Doi: 10.21508 / 1027 – 4065 – 2020 – 65 – 1 – 116 – 121.
3. Семейный случай гипогонадотропного гипогонадизма как проявление синдрома CHARGE / Хабидулина Д.А. и др. // Проблемы эндокринологии. 2021. 67 (3): 68 – 72. Doi: 10.14341. probl. 12748.
4. Familial case of hypogonadotropic hypogonadism as the CHARGE syndrome manifestation / Khabibullina D.A. et al. // Problems of endocrinology. 2021. 67 (3): 68 – 72. Doi: 10.14341. probl. 12748.
5. Balasubramanian R., Growley W.F. Reproductive endocrine phenotypes relating to CHD7 mutations in humans // Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017. 175 (4): 507 – 515. Doi: 10.1002 / ajmg. c. 31585.
6. CHARGE syndrome: a review / Hsu P. et al. // J. Paediatr Child Health. 2014. 50: 504 – 511. Doi: 10.1111/jpc. 12497.
7. Cranial nerve manifestations in CHARGE syndrome / Blake K.D. et al. // J. Med Genet. 2008. 146(5): 585 – 592. Doi: 10.1002 / ajmg. a 32179.
8. Dijk D.R., Bocca G., Ravenswaaij – Arts C.M. Growth in CHARGE syndrome: optimizing care with a multidisciplinary approach // J Multidiscip Healthc. 2019. 12: 607 – 620. Doi: 10.2147 / JMDH. S 175713.
9. Evaluating CHARGE syndrome in congenital hypogonadotropic hypogonadism patients harboring CHD7 variants / Xu C. et al. // Genet Med. 2018. 20 (8): 872 – 881. Doi: 10.1038 / gim. 2017. 197.
10. Experiences in feeding and gastrointestinal dysfunction in children with CHARGE syndrome / Macdonald M. et al. // Am J Med Genet A. 2017. 173 (11): 2947 – 2953. Doi: 10. 1002 / ajmg. a. 38458.
11. Guidelines in CHARGE syndrome and the missing link: Cranial imaging / Geus C.M. et al. // Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017. 175 (4): 450 – 464. Doi: 10.1002 / ajmg. c. 31593.
12. Influence of hearing loss and cognitive abilities on language development in CHARGE syndrome / Vesseur A. et al. // Am J Med Genet. Part A. 2016. 170 (8): 2022 – 2030. Doi: 10.1002 / ajmg. a. 37692.
13. 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.