

Синдром CHARGE у детей с врожденной атрезией хоан

© Е.Н. КОТОВА, М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Одним из наиболее часто ассоциированных с врожденной атрезией хоан генетических синдромов является CHARGE, включающий в себя множественные врожденные аномалии с вариативными фенотипическими проявлениями. В статье приведены данные об истории изучения, распространенности, этиологии и клинических критериях данной патологии.

Цель исследования. Определить частоту выявления и особенности клинических проявлений синдрома CHARGE у детей с врожденной атрезией хоан.

Материал и методы. На основе данных литературы и собственных исследований приведены особенности клинических проявлений синдрома CHARGE у детей с врожденной атрезией хоан.

Результаты. Ассоциация пороков развития, которая в большинстве случаев имела двустороннюю локализацию, выявлена у 27 (18,8%) пациентов с врожденной атрезией хоан. У 20 детей проведен анализ на наличие мутации *CHD7* методом секвенирования, при этом мутации *CHD7* выявлены у 18 (90%) пациентов, удовлетворяющих клиническим критериям синдрома CHARGE. Отсутствие мутаций гена *CHD7* у оставшихся пациентов свидетельствует о генетической гетерогенности данного синдрома.

Заключение. Выявление синдрома CHARGE у детей с врожденной атрезией хоан имеет большое клиническое значение, поскольку своевременная диагностика и коррекция другой патологии минимизирует шанс осложнений при проведении хирургического лечения и позволяет сформировать индивидуальную маршрутизацию пациентов для лечения и реабилитации. Поэтому обследование и ведение детей с врожденной атрезией хоан, ассоциированной с другими пороками развития, должно осуществляться на основе междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: врожденная атрезия хоан, синдром CHARGE, дети.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Котова Е.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-0318-7179>, e-mail: enkotova@yandex.ru

Богомилский М.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-3581-1044>

Автор, ответственный за переписку: Котова Е.Н. — e-mail: enkotova@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Котова Е.Н., Богомилский М.Р. Синдром CHARGE у детей с врожденной атрезией хоан. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(3):7–12. <https://doi.org/10.17116/otorino2022870317>

CHARGE syndrome in children with congenital choanal atresia

© E.N. KOTOVA, M.R. BOGOMILSKY

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

One of the most commonly associated genetic syndromes with congenital choanal atresia is CHARGE syndrome, which includes multiple congenital anomalies with variable phenotypic manifestations. The article presents data on the history of the study, prevalence, etiology and clinical criteria of this pathology.

Objective. To determine the frequency of detection and features of clinical manifestations of CHARGE syndrome in children with congenital choanal atresia.

Material and methods. Based on the literature data and our own research, the features of the clinical manifestations of CHARGE syndrome in children with congenital choanal atresia are presented.

Results. The association of malformations, which in most cases had bilateral localization, was detected in 27 (18.8%) patients with congenital choanal atresia. In 20 children, the analysis for the presence of the *CHD7* mutation was carried out by sequencing, while *CHD7* mutations were detected in 18 (90%) patients meeting the clinical criteria of CHARGE syndrome. The absence of mutations of the *CHD7* gene in the remaining patients indicates the genetic heterogeneity of this syndrome.

Conclusion. The detection of CHARGE syndrome in children with congenital choanal atresia is of great clinical importance, since timely diagnosis and correction of other pathology minimizes the chance of complications during surgical treatment and allows for the formation of individual routing of patients for treatment and rehabilitation. Therefore, the examination and management of children with congenital choanal atresia associated with other malformations should be carried out on the basis of an interdisciplinary approach.

Keywords: congenital choanal atresia, CHARGE syndrome, children.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kotova E.N. — <https://orcid.org/0000-0002-0318-7179>, e-mail: enkotova@yandex.ru

Bogomilsky M.R. — <https://orcid.org/0000-0002-3581-1044>

Corresponding author: Kotova E.N. — e-mail: enkotova@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kotova EN, Bogomilsky M.R. CHARGE syndrome in children with congenital choanal atresia. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2022;87(3):7–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino2022870317>

Введение

Врожденная атрезия хоан (ВАХ) впервые описана J.G. Roderer в 1755 г. [1], она представляет собой порок развития с односторонним или двусторонним образованием костной или перепончатой перегородки между носом и глоткой. Тяжесть состояния детей с данной патологией определяется не только степенью нарушения носового дыхания и возрастом больного, но и наличием сопутствующей патологии. Ассоциированные пороки развития отмечаются у 49% пациентов с ВАХ [2]. Несиндромальная атрезия хоан обычно носит спорадический характер [3]. Согласно данным литературы, на 5000–8000 новорожденных приходится один случай ВАХ [4]. Однако приведенные статистические данные могут быть недостаточно полными, так как односторонняя ВАХ может остаться вне внимания врача-оториноларинголога, кроме того, ВАХ не включена в круг подлежащих обязательному учету аномалий [5]. Несмотря на относительно редкое выявление, среди всех пороков развития носа и околоносовых пазух ВАХ является наиболее частой нозологией, по поводу которой производят оперативные вмешательства [6–10]. При этом описание ВАХ как синдромальной патологии носит казуистический характер [11]. По данным Н. Kurosaka (2019), существует по меньшей мере 49 синдромальных патологий человека, в которых ВАХ является характерным фенотипическим признаком [12]. Диагностика наследственной патологии представляет определенные трудности, связанные в первую очередь с многообразием нозологических форм наследственных болезней, каждая из которых характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, нередко полисистемностью поражения. Нет ни одной клинической специальности, в спектр интересов которой не входили бы наследственные заболевания.

В 2019 г. членами Международной педиатрической группы (IPOG) впервые проведена попытка выработки консенсусного соглашения по диагностике и лечению ВАХ. Данный документ подтвердил актуальность вопросов выявления и лечения атрезии хоан у детей и отразил существующие на сегодняшний момент проблемы, в том числе отсутствие целенаправленного обследования пациентов для выявления и коррекции сопутствующей врожденной патологии [13].

Среди всех генетических синдромов, ассоциированных с ВАХ, наиболее часто встречается синдром CHARGE, включающий в себя множественные врожденные аномалии с высокой вариабельностью, полный фенотипический спектр которого определен только после выявления в 2004 г. причинного гена. Частота выявления его мутаций варьирует, по данным разных авторов, от 7 до 60% случаев атрезии хоан [14]. По данным исследования Канадской педиатрической наблюдательной программы (CPSP), наи-

большая частота выявления данного синдрома составила 1:8500 новорожденных [15].

Первые пациенты с синдромом, позднее названным CHARGE (OMIM 214800), описаны в 1961 г. [16]. В 1979 г. два независимых клинициста B.D. Hall и H.M. Hittner сообщили, что колобома, атрезия хоан и врожденные пороки сердца наблюдались у нескольких пациентов [17, 18]. Поэтому синдром также называют синдромом Холла—Хитнера. В 1981 г. R.A. Pagon и соавт. предложили назвать данное сочетание аномалий акронимом — CHARGE-ассоциацией [19]. В данном акрониме зашифрованы первые большие диагностические критерии: C — coloboma of the eye — колобома радужки, сосудистой оболочки или сетчатки, H — heart disease — врожденный порок сердца, A — atresia choanae — атрезия хоан, R — retarded growth and retarded development and/or CNS anomalies — задержка роста и развития и/или аномалии ЦНС, G — genital hypoplasia — гипоплазия гениталий, E — ear anomalies/deafness — аномалии развития ушной раковины и/или глухота.

В 1998 г. K.D. Blake и соавт. представили большие и малые диагностические критерии, на основе которых предложено выделить CHARGE-ассоциацию в синдром при условии выявления единой причины для всех указанных аномалий [20]. В 2004 г. A. Verloes предложил термин «синдром CHARGE» и свой вариант диагностических критериев [21].

В том же 2004 г. L.E. Vissers и соавт. обнаружили генетическую причину возникновения синдрома CHARGE. Доказано, что за возникновение аномалий, относящихся к диагностическим критериям, отвечает ген ДНК-связанной хромодоменной геликазы 7 (*CHD7*) [22]. С открытием мутаций в гене *CHD7* синдром CHARGE отнесли к дисморфическим синдромам, т.е. характерным наборам причинно-связанных аномалий. В настоящее время синдром CHARGE может быть также диагностирован с помощью молекулярно-генетического теста — определения мутаций в гене *CHD7*, который локализован в 8-й хромосоме человека и состоит из 38 экзонов [23]. *CHD7* может образовывать комплексы с различными белками. Одним из примеров является ассоциация *CHD7* с PBAF, который необходим миграции клеток нервного гребня [23], что согласуется с предположениями о механизме развития врожденных дефектов при синдроме CHARGE, как при других нейрокриопатиях [24].

После анализа данных о фенотипических проявлениях у обследованных с мутацией *CHD7* J.E. Bergman и соавт. предложили учитывать критерии, предложенные A. Verloes и K.D. Blake. В итоге в настоящее время выделяют основные (большие) и дополнительные (малые) критерии для клинической диагностики синдрома CHARGE [25]. К большим критериям относятся: колобома радужки, сосудистой оболочки или сетчатки, ВАХ, аномалии наружного уха (треугольная или чашеобразная ушная раковина), дисфункция

черепных нервов. К малым критериям относятся: расщепление губы и/или мягкого нёба, гипогонадотропный гипогонадизм или аносмия, врожденный порок сердца или трахеопищеводный свищ, задержка умственного развития, задержка роста и физического развития, родственник с одним большим или двумя малыми критериями. Наличие 3 больших или 2 больших и 1 малого критерия является основанием для установления клинического диагноза синдрома CHARGE и направления пациента к генетику для проведения молекулярно-генетического анализа на мутацию *CHD7*. При выявлении 2 больших или 1 большого и 1 малого критерия в качестве дополнительной диагностики рекомендуется проведение компьютерной томографии височных костей — и при выявлении аномалии развития полукружных каналов также устанавливается клинический диагноз, а пациент направляется к генетику для проведения молекулярно-генетического анализа на мутацию *CHD7*. В случае отсутствия аномалии полукружных каналов рекомендуется консультация генетика с целью исключения иной синдромальной патологии.

Важно, что еще A. Verloes описал возможность наличия стертых или неполных, а также атипичных форм синдрома с более мягким фенотипом, что в дальнейшем нашло свое подтверждение: при определении мутации в гене *CHD7* у пациентов выявлялось меньшее количество основных клинических характеристик синдрома. Таким образом, синдром CHARGE — чрезвычайно вариабельный клинический синдром [21, 25, 26].

Цель исследования — определить частоту выявления и особенности клинических проявлений синдрома CHARGE у детей с врожденной атрезией хоан.

Материал и методы

Настоящее исследование проведено в клинике кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России: за период с 2002 по 2018 г. под наблюдением и на хирургическом лечении находились 144 ребенка в возрасте от 1 мес до 17 лет из разных регионов России с диагнозом врожденной атрезии хоан, из них 93 (64,6%) девочки и 51 (35,4%) мальчик. Критерии включения: дети до 17 лет с врожденной атрезией хоан, подтвержденной по данным эндоскопии и/или компьютерной томографии полости носа и носоглотки, имеющие сопутствующую врожденную патологию. Критерии исключения: возраст детей более 17 лет, пациенты с изолированной ВАХ и отсутствием сопутствующих аномалий развития.

Всем детям с сочетанными аномалиями развития (76 (52,8%) пациентам) проведено медико-генетическое обследование с применением клинико-генеалогического метода и составлением родословной, выполнением цитогенетического исследования у детей и их родителей, анализом кариотипа, учетом хромосомных aberrаций и данных компьютерных дифференциально-диагностических программ по генетике. Проведение медико-генетического обследования у наших больных включало в себя несколько этапов, в том числе консультацию генетика в РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России или в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России, также выполнена оценка данных генетических исследований, предоставленных с места жительства.

На первом этапе детям назначали общеклинические исследования и консультации специалистов при обнаружении патологии со стороны других органов и систем: обязательно консультации кардиолога, невролога и окулиста. По назначению специалистов при необходимости проводили дополнительные лабораторные и инструментальные исследования: ультразвуковое исследование внутренних органов, электрокардиографию, электроэнцефалографию, компьютерную или магнитно-резонансную томографию, аудиологическое обследование. Компьютерную томографию височных костей проводили (по показаниям) по месту жительства при частичном соответствии симптоматики клиническим критериям синдрома CHARGE.

На втором этапе всем детям выполняли клинико-генеалогическое обследование, позволяющее при подробном составлении родословной выявить наличие или отсутствие подобных заболеваний в семье. На третьем этапе детям с множественными пороками развития и отягощенным семейным анамнезом проводили цитогенетическое исследование, включающее в себя анализ кариотипа и выявление хромосомных aberrаций. Данный метод диагностики применен у 63 (43,8%) пациентов.

Молекулярно-цитогенетическое исследование проводили по показаниям для выявления конкретных мутаций с целью дальнейшего уточнения характера заболевания и установления окончательного диагноза. Секвенирование ДНК с целью поиска мутаций в гене *CHD7* проведено у 20 пациентов, клинически удовлетворяющих критериям синдрома CHARGE. Данное исследование проведено преимущественно на базе ФГБНУ «МГНЦ» на секвенаторе нового поколения (ION PGM Ststem/Ion 55). Анализ выполнен с использованием кастомной панели «Наследственная несиндромальная тугоухость», включающей выявление изменений нуклеотидной последовательности в гене *CHD7*. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, HGMD Professional и данные литературы.

Всем детям проведена эндоскопическая трансназальная хоанотомия с эпифарингоскопическим контролем и учетом индивидуальных анатомических особенностей в сочетании с применением протектора с дистальной расширенной зоной, что позволило восстановить адекватное носовое дыхание.

Материалы, полученные в ходе исследования, подвергнуты статистической обработке. Систематизация результатов осуществлена в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 13.3. Для определения статистической значимости различий между рассматриваемыми величинами применяли критерий Стьюдента (*t*). Различия между признаками считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 76 (52,8%) детей с ВАХ, ассоциированной с другими пороками развития, медико-генетическое обследование с кариотипированием проведено 63 (43,8%) пациентам. Все результаты исследования кариотипа были в норме, хромосомные болезни не выявлены. ВАХ как синдромальная патология представлена в 30 (20,8%) случаях в наших наблюдениях.

По результатам анализа сопутствующей врожденной патологии у детей с ВАХ согласно критериям A. Verloes и K.D. Blake все пациенты (76 (100%) детей) разделены на две группы: 1-я группа — 27 (35,5%) детей с клиническим диагнозом синдром CHARGE и 2-я группа — 49 (64,5%) детей с другими сочетанными аномалиями развития, в том числе 3 (3,9%) ребенка с синдромальной патологией. В обеих группах преобладали девочки: в 1-й группе — 63%, во 2-й группе — 71,4% ($p > 0,1$), такое распределение по полу в целом характерно для ВАХ.

Среди основных критериев кроме атрезии хоан у наших пациентов с синдромом CHARGE наблюдалась колобома сетчатки — у 4 (14,8%) пациентов, радужки — у 3 (11,1%). Кроме колобомы синдром CHARGE у данных пациентов может проявляться другими офтальмологическими пороками, в наших наблюдениях они представлены следующими аномалиями: анофтальм — у 2 (7,4%) пациентов; микрофтальм — у 2 (7,4%); колобома нижнего века — у 1 (3,7%); колобома радужки в сочетании с микрофтальмом — у 1 (3,7%); частичный птоз, короткий разрез глаз с частичным отсутствием края ресниц, микрофтальм, сходящееся косоглазие, альбинотический тип строения глазного дна — у 1 (3,7%). Таким образом, у 14 (51,8%) детей отмечены пороки развития глаз.

К аномалиям наружного уха при исследуемом синдроме относят специфическую деформацию ушных раковин: треугольная или чашеобразная ушная раковина выявлена у 23 (85,2%) наших пациентов.

Дисфункция черепных нервов в виде паралича лицевого нерва (у 1 (3,7%) ребенка) и сенсоневральной тугоухости или глухоты (у 13 (48,1%) детей) наблюдалась у 14 (51,8%) пациентов. Все дети с выявленной сенсоневральной тугоухостью или глухотой находятся под наблюдением сурдолога, по показаниям слухопротезированы.

Из дополнительных (малых) критериев у наших пациентов выявлены: расщепление губы и мягкого нёба — у 1 (3,7%) ребенка, гипогонадотропный гипогонадизм — у 1 (3,7%) ребенка, врожденный порок развития сердца — у 9 (33,3%) детей и малые аномалии развития сердца в виде хордальной дисфункции — у 10 (37%) детей, атрезия пищевода с нижним трахеопищеводным свищом — у 1 (3,7%) ребенка. Задержка умственного развития наблюдалась у 25 (92,6%) детей; задержка роста и физического развития наблюдалась в 100% случаев. Родственников с одним большим или двумя малыми критериями у наших пациентов не выявлен.

Компьютерная томография височных костей проведена 8 детям, гипоплазия полукружных каналов, которая описана в литературе как одно из возможных проявлений синдрома CHARGE, не выявлена. У 1 (3,7%) ребенка с синдромом CHARGE, одним из проявлений которого являлась сенсоневральная тугоухость по данным компьютерной томографии височных костей, выявлены гипоплазия барабанных полостей и антрума, сужение круглых окон.

Таким образом, под нашим наблюдением находились 27 детей, удовлетворяющих клиническим критериям синдрома CHARGE. J.E. Bergman и соавт. (2011). На основании оценки клинических данных 280 пациентов с положительным результатом молекулярно-генетического теста на мутацию *CHD7* и сравнения с фенотипическими проявлениями у пациентов с синдромом CHARGE, но с неизвестным статусом *CHD7*, а также на основании исследования группы с мягким фенотипическим спектром мутаций

CHD7 пришли к выводу, что синдром CHARGE — это прежде всего клинический диагноз [25].

Анализ на мутацию *CHD7* методом секвенирования нового поколения проведен у 20 (74%) детей, клинически удовлетворяющих критериям синдрома CHARGE. Из них мутации *CHD7* выявлены у 18 (90%) пациентов, что согласуется с литературными данными [25]. Поиск мутаций в гене *CHD7* показал у наших пациентов наличие в 3-м, 4-м, 8-м, 10-м, 12-м, 13-м, 20-м, 22-м, 26-м, 31-м и 35-м экзонах мутации в гетерозиготном состоянии. Поиск мутации у родителей результата не дал: мутация у этих детей произошла *de novo*, поэтому семьи проинформированы о низком риске повторения при будущих беременностях. Наследование данного синдрома аутосомно-доминантное с переменной экспрессией. Отсутствие мутаций у оставшихся 10% пациентов свидетельствует о генетической гетерогенности данного синдрома. Фенокопии CHARGE или CHARGE-подобного синдрома могут быть вызваны хромосомными aberrациями или воздействием факторов внешней среды (тератогенами), а не генетическими причинами. Хромосомные aberrации у наших пациентов не выявлены. Один ребенок с фенотипическими признаками синдрома CHARGE рожден от матери с гипертиреозом, другой ребенок — с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией, что, согласно литературным данным, может являться причиной возникновения пороков развития, включая атрезии хоан и синдром CHARGE [27].

Отмечены следующие клиничко-анатомические характеристики ВАХ как проявления синдрома CHARGE (по сравнению с пациентами 2-й группы). У 24 (88,9%) из 27 детей с данным синдромом ВАХ была двусторонней. У пациентов 2-й группы двусторонний характер поражения диагностирован в 17 (34,7%) случаях. Следовательно, при ВАХ, сочетанной с синдромом CHARGE, статистически значимо чаще наблюдается двусторонний вариант атрезии хоан ($p < 0,01$). У пациентов 1-й группы чаще, чем у пациентов 2-й группы, встречалась протяженная костная (более 5 мм) атрезия (51,9% и 4% соответственно, $p < 0,01$).

Поскольку клинические проявления и степень дыхательной недостаточности при ВАХ зависят от степени перекрытия хоанальных отверстий, преимущественно двусторонний характер поражения при синдроме CHARGE является одним из факторов, определяющих тяжесть состояния наблюдаемых нами пациентов, наряду с наличием сопутствующей патологии, особенно со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

Выявление синдрома CHARGE у детей с ВАХ имеет большое клиническое значение, поскольку своевременная диагностика и коррекция другой патологии минимизирует риск развития осложнений при проведении хирургического лечения. Наличие ретрогнатии, небного сужения, а также аномалий и вариантов строения верхних дыхательных путей и полости рта наряду с атрезией хоан у пациентов с синдромом CHARGE препятствует носовому дыханию и заставляет поддерживать ротовое дыхание, эти причины также вызывают дисфагию и проблемы с питанием. По этой причине пациенты с синдромом CHARGE подвергаются высокому риску осложнений во время анестезии из-за риска аспирации и затруднения глотания [28]. Поэтому устранение атрезии хоан в более ранние сроки и нормализация анатомии и функции назофарингеальной области, как и в целом верхних дыхательных путей, поло-

жительно сказываются на выздоровлении и развитии детского организма. При наличии условий, препятствующих проведению раннего оперативного вмешательства, рекомендуется до момента улучшения соматического состояния ребенка выполнять превентивную трахеотомию у таких больных.

В литературе есть указания, что одной из причин рестенозирования после хоанотомии является наличие сопутствующей патологии, а именно синдрома CHARGE [29]. Однако сравнивая детей с рестенозом и без него в наших наблюдениях, мы не выявили статистически значимых различий ($p > 0,1$): синдром CHARGE отмечен у 17,6% пациентов с рестенозом и у 11,8% пациентов без рестеноза. Мы хотели бы обратить внимание на этот факт, поскольку наличие синдромальной патологии в ряде случаев интерпретируется как обоснование отсроченного хирургического лечения [30], что приводит к формированию у данной группы пациентов сопутствующей хронической патологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Flake CG, Ferguson CF. Congenital choanal atresia in infants and children. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. 1964;73:458-73. <https://doi.org/10.1177/000348946407300216>
- Feero WG, Guttmacher AE. Genomics, personalized medicine, and pediatrics. *Academic Pediatrics*. 2014;14(1):14-22. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2013.06.008>
- Gershoni-Baruch R. Choanal atresia: Evidence for autosomal recessive inheritance. *American Journal of Medical Genetics*. 1992;44(6):754-756. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320440608>
- Ramsden JD, Campisi P, Forte V. Choanal Atresia and Choanal Stenosis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2009;42(2):339-352. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.01.001>
- Демикова Н.С. Мониторинг врожденных пороков развития и его значение в изучении их эпидемиологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2003;4:13-17. Demikova NS. Monitoring of congenital malformations and its significance in the study of their epidemiology. *Rossiiskij vestnik perinatalogii i pediatrii*. 2003;4:13-17. (In Russ.).
- Дайхес Н.А., Юнусов А.С., Рыбалкин С.В., Молчанова Е.Б., Сайдулаева А.И. Реконструктивная хирургия врожденных атрезий хоан у детей и особенности ведения в послеоперационном периоде. *Клинические рекомендации*. М.—СПб; 2015. Daikhes NA, Yunusov AS, Rybalkin SV, Molchanova EB, Saidulaeva AI. *Rekonstruktivnaya khirurgiya vrozhdyonnykh atrezij khoan u detej i osobennosti vedeniya v posleoperatsionnom periode*. М.—SPb; 2015. (In Russ.).
- Юнусов А.С., Сайдулаева А.И. Особенности реконструктивной хирургии врожденной атрезии хоан и рубцовых процессов полости носа у детей. *Голова и шея*. 2015;4:37-40. Yunusov AS, Saidulaeva AI. Features of reconstructive surgery of congenital hoan atresia and scarring processes of the nasal cavity in children. *Golova i sheya*. 2015;4:37-40. (In Russ.).
- Русецкий Ю.Ю., Чернышенко И.О. Хирургическая реконструкция хоаны под эндоскопическим контролем со стороны носоглотки. *Российская ринология*. 2005;2:195-196. Rusetsky YuYu, Chernyshenko IO. Surgical reconstruction of the choana under endoscopic nasopharyngeal control. *Rossiiskaya rinologiya*. 2005;2:195-196. (In Russ.).
- Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М., Селин В.Н. Наш опыт лечения детей с врожденными атрезиями хоан. *Российская ринология*. 2010;18(3):47-48. Svistushkin VM, Mustafaev DM, Selin VN. Our experience in the treatment of children with congenital atresia hoan. *Rossiiskaya rinologiya*. 2010;18(3):47-48. (In Russ.).
- Котова Е.Н., Вязьменов Э.О. Эндоскопическая хирургическая коррекция врожденных атрезий хоан у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2011;6:43-46. Kotova EN, Vyazmenov EO. Endoscopic surgical correction of congenital hoan atresia in children. *Vestnik otorinolaringologii*. 2011;6:43-46. (In Russ.).
- Карпищенко С.А., Алексеенко С.И., Бейсеева Ж.Е., Зайцев И.А. Случай врожденной атрезии хоан у ребенка с первичным иммунодефицитом (синдром Ди Джорджи). *Folia otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;3(25):28-33. Karpishchenko SA, Alekseenko SI, Beiseeva ZhY, Zaitsev IA. A case of congenital hoan atresia in a child with primary immunodeficiency (Di Giorgi syndrome). *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;3(25):28-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.33848/folior123103825-2019-25-3-28-33>
- Kurosaka H. Choanal atresia and stenosis: Development and diseases of the nasal cavity. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Developmental Biology*. 2019;8(1):e336. <https://doi.org/10.1002/wdev.336>
- Moreddu E, Rizzi M, Adil E, Balakrishnan K, Chan K, Cheng A, Daniel SJ, de Alarcon A, Hart C, Hartnick C, Inglis A, Leboulangier N, Pransky S, Rahbar R, Russell J, Rutter M, Sidell D, Smith RJH, Soma M, Spratley J, Thompson D, Trozzi M, Ward R, Wyatt M, Yeung J, Zalzal G, Zur K, Nicollas R. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) consensus recommendations: Diagnosis, pre-operative, operative and post-operative pediatric choanal atresia care. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2019;(123):151-155. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.05.010>
- Harris J, Robert E, Kallen B. Epidemiology of choanal atresia with special reference to the CHARGE association. *Pediatrics*. 1997;99(3):363-367. <https://doi.org/10.1542/peds.99.3.363>
- Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006;1:34. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-34>

Заключение

Синдром CHARGE характеризуется широким спектром фенотипических проявлений, в том числе оториноларингологических. Для врожденной атрезии хоан при данной патологии характерен двусторонний, часто протяженный характер поражения. Своевременная диагностика синдромальной патологии имеет большое клиническое значение как для целенаправленного выявления скрытых дефектов с последующей разработкой плана лечения и реабилитации пациентов, определения медико-генетического прогноза, так и для предупреждения возможных осложнений во время операции и в послеоперационном периоде. Поэтому обследование и ведение детей с врожденной атрезией хоан, ассоциированной с другими пороками развития, должно осуществляться на основе междисциплинарного подхода.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

16. Edwards JH, Finlay HV, Young RB. Coloboma with multiple congenital anomalies. *British Medical Journal*. 1961;2:586-587.
17. Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *The Journal of Pediatrics*. 1979;95(3):395-398. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(79\)80513-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(79)80513-2)
18. Hittner HM, Hirsch NJ, Kreh GM, Rudolph AJ. Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation syndrome. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 1979;16(2):122-128.
19. Pagon RA, Graham JM Jr, Zonana J, Yong SL. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *The Journal of Pediatrics*. 1981;99(2):223-227. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(81\)80454-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(81)80454-4)
20. Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, Harutyunyan KG, Thaller C, Peterson LE, McPherson JD, Gibbs RA, White LD, Hefner M, Davenport SL, Graham JM, Bacino CA, Glass NL, Towbin JA, Craigen WJ, Neish SR, Lin AE, Belmont JW. Spectrum of *CHD7* mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *American Journal of Human Genetics*. 2006;78(2):303-314. <https://doi.org/10.1086/500273>
21. Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: A proposal. *American Journal of Medical Genetics. Part A*. 2005;133A(3):306-308. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30559>
22. Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R, Hurst JA, de Vries BB, Janssen IM, van der Vliet WA, Huys EH, de Jong PJ, Hamel BC, Schoenmakers EF, Brunner HG, Veltman JA, van Kessel AG. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nature Genetics*. 2004;36(9):955-957. <https://doi.org/10.1038/ng1407>
23. Bajpai R, Chen DA, Rada-Iglesias A, Zhang J, Xiong Y, Helms J, Chang CP, Zhao Y, Swigut T, Wysocka J. *CHD7* cooperates with PBAF to control multipotent neural crest formation. *Nature*. 2010;463(7283):958-962. <https://doi.org/10.1038/nature08733>
24. Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of *CHD7* mutation in CHARGE syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*. 2010;152A(3):674-686. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33323>
25. Bergman JE, Janssen N, Hoefsloot LH, Jongmans MC, Hofstra RM, van Ravenswaaij-Arts CM. *CHD7* mutations and CHARGE syndrome: The clinical implications of an expanding phenotype. *Journal of Medical Genetics*. 2011;48(5):334-342. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.087106>
26. Hsu P, Ma A, Wilson M, Williams G, Curotta J, Munns CF, Mehr S. CHARGE syndrome: A review. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2014;50(7):504-511. <https://doi.org/10.1111/jpc.12497>
27. Barbero P, Valdez R, Rodríguez H, Tiscornia C, Mansilla E, Allons A, Coll S, Liascovich R. Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: A case-control study. *American Journal of Medical Genetics. Part A*. 2008;146A(18):2390-2395. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32497>
28. Markert ML, Majure M, Harville TO, Hulka G, Oldham K. Severe laryngomalacia and bronchomalacia in DiGeorge syndrome and CHARGE association. *Pediatric Pulmonology*. 1997;24(5):364-369. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0496\(199711\)24:5<364::aid-ppul9>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0496(199711)24:5<364::aid-ppul9>3.0.co;2-i)
29. Kwong KM. Current Updates on Choanal Atresia. *Frontiers in Pediatrics*. 2015;3:52. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00052>
30. Kumar S, Gupta S, Naglot S, Sahni JK. Bilateral Choanal Atresia: Is it really a Surgical Emergency? *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2013;65(2):205-209. <https://doi.org/10.1007/s12070-011-0304-9>

Поступила 18.05.2020

Received 18.05.2020

Принята к печати 04.06.2020

Accepted 04.06.2020