

клинические рекомендации

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ
С ОТСУТСТВИЕМ ЛУЧЕВЫХ КОСТЕЙ
(TAR-СИНДРОМ)**

Код по МКБ 10 Q 87.2 ; OMIM 274000

Возрастная категория: **дети**

Год утверждения : **2017 (пересмотр каждые 5 лет)**

Профессиональная ассоциация: **ассоциация медицинских генетиков**

Оглавление	
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
2. Диагностика.....	7
3. Лечение.....	12
4. Реабилитация.....	13
5. Профилактика.....	13
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	14
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	15
Список литературы.....	16
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	18
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	18
Приложение А3. Связанные документы.....	19
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента.....	20
Приложение В. Информация для пациентов.....	21

Ключевые слова

Список сокращений

мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота

п.н. - пара нуклеотидов

РНК - рибонуклеиновая кислота

HLA - человеческий лейкоцитарный антиген

TAR-синдром - тромбоцитопения с отсутствием лучевых костей

УД- уровень достоверности

Термины и определения

Делеция - утрата генетического материала.

Дупликация - удвоение участка гена или хромосомы

Клинодактилия - отклонение пальца в лучевую или локтевую сторону кисти.

Наиболее часто встречается клинодактилия мизинцев.

Микрогнатия - недоразвитие верхней челюсти.

Секвенирование - метод определения последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК.

Сплайсинг - процесс вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединение последовательностей, сохраняющихся в "зрелой" молекуле в ходе обработки РНК.

Фокомелия - отсутствие или значительное недоразвитие проксимального отдела конечности.

Экзон - кодирующий участок гена.

Coxa valga - деформация бедра, при которой угол между головкой, шейкой и осью бедра увеличен.

Genu varum - деформация коленного сустава с образованием угла между голенью и бедром открытого кнутри.

1. Краткая информация

1.1. Определение

TAR-синдром характеризуется двусторонней аплазией или гипоплазией лучевых костей при обязательной сохранности 1-ых пальцев кисти и тромбоцитопении. Данная комбинация симптомов была впервые упомянута Greenwald и Sherman в 1929 году и описана как синдром Gross H. с соавт. в 1956 году.

1.2. Этиология и патогенез.

Тип наследования синдрома - аутосомно-рецессивный. При TAR-синдроме выявлены патогенные мутации в гене RBM8A. Ген располагается на длинном плече хромосомы 1 в области q21.1, содержит 6 экзонов и состоит из 3847 п.н.

Ген кодирует РНК-связывающий белок 8A. Белок RBM8A играет важную роль в процессе сплайсинга и посттрансляционной модификации мРНК.

Большинство больных TAR-синдромом имеют делецию 200000 п.н. в регионе 1q21.1, захватывающую ген RBM8A и мутацию в другой копии RBM8A гена, которая ослабляет транскрипцию и снижает уровень белка. Так, в исследовании Albers с соавт., 2012 у 51 из 55 пораженных была выявлена 200 kb делеция включающая RBM8A ген, во второй аллели гена была найдена гипоморфная мутация. Были идентифицированы две гипоморфные мутации: C-21G>A и C67+32G>C. У двоих из 53 пораженных отсутствовала 200 kb делеция. Они имели мутации в обеих копиях RBM8A . Одна мутация была инактивационной мутацией(нонсенс и сдвиг рамки считывания), вторая- была неизвестной гипоморфной мутацией. Пораженные индивидуумы обычно наследуют мутацию RBM8A гена от одного из родителей. Примерно в 75% случаев больные наследуют копию хромосомы 1 с 200 kb делецией от другого родителя, а в 25% случаев она происходит de novo. Родители больных, носители мутации в гене RBM8A или 200 kb делеции, клинических признаков синдрома не имеют.

Voussi L. с соавт., 2009г предположили, что делеция хромосомы 1q 21.1 не является важной в детерминации фенотипа при TAR-синдроме. Они выявили,

что стромальные клетки костного мозга у пациентов с TAR-синдромом не экспрессируют CD 105 антиген, являющийся частью рецепторного комплекса для факторов роста TGF- бета 1 и TGF-бета 3. Была высказана гипотеза, что фенотип при TAR-синдроме может обусловлен повреждением общего предшественника клеток хрящевой, костной и гемопоэтической систем.

1.3 Эпидемиология

Опубликованные показатели частоты встречаемости TAR-синдрома варьируют

от 1 на 100000 до 1 на 240000. Данные по распространенности синдрома на территории Российской Федерации отсутствуют. В доступной литературе имеются сообщения о свыше 150 случаев заболевания.

1.4. Кодирование по МКБ 10

Q 87.2

2. Диагностика.

2.1. Диагностика основывается на клинических данных.

Диагноз ставится на основании выявления комбинации 2 признаков: двустороннего отсутствия лучевых костей и тромбоцитопении [УД 3В].

Практически всегда имеется двустороннее отсутствие лучевых костей с присутствием первых пальцев кистей [УД 3В]. Первые пальцы близки к нормальным по размерам, но несколько шире и плоские и находятся в положении метакарпальной флексии. Запястье обращено в сторону большого пальца, образуя угол между кистью и предплечьем. Чем меньше угол между кистью и предплечьем, тем меньше объем движений и сила (Goldfarb С.А. и соавт.2007). Тромбоцитопения может быть врожденной или развиваться в течении первых нескольких недель и месяцев жизни [УД 3В]. По данным обзора составленного Hedberg V.A., 1988 лишь у 59% больных тромбоцитопения развивается в течении первых недель жизни. Как правило, эпизоды тромбоцитопении урежаются с возрастом, и к школьному возрасту большинство детей с TAR-синдромом имеют нормальное количество тромбоцитов [УД 3В]. Тромбоцитопенические кризы могут провоцироваться стрессом, инфекциями, желудочно-кишечными расстройствами, беременностью и хирургическими вмешательствами.

Тромбоцитопения приводит к появлению сыпи на коже по типу пурпуры, частым кровотечениям из носа, желудочно-кишечного тракта и гематурии. Наиболее тяжелым проявлением тромбоцитопении являются внутричерепные кровоизлияния, которые являются основной причиной смертности и нарушения интеллектуального развития больных (K.Greenhalgh et al. 2002). Смертность в период новорожденности достигает 40%. Больные, пережившие младенческий возраст без кровоизлияния в головной мозг, обычно имеют нормальную продолжительность жизни и нормальное интеллектуальное развитие [УД 3В].

У пациентов школьного возраста с TAR-синдромом часто присутствует аллергия к коровьему молоку, которая приводит к обострениям тромбоцитопении [УД 3В].

Рост большинства пациентов на уровне или ниже 50 центили.

Другие аномалии скелета. Могут поражаться как верхние, так и нижние конечности [УД 3В]. Однако верхние поражаются, как правило, тяжелее. Может отмечаться гипоплазия или аплазия локтевой кости, плечевой кости и плечевого пояса. Часто встречается синдактилия и клинодактилия 5 пальца.

Нижние конечности поражаются в 47 - 62% случаев. Отмечается вывих бедра, соха valga, genu varum, скручивание бедренной и/или большеберцовой кости, отсутствие коленной чашечки. Наиболее тяжелым пороком конечностей является тетрафокомелия. Другие аномалии скелета, включающие поражение ребер и шейных позвонков (шейные ребра, слияния шейных позвонков) встречаются относительно редко.

Особенности лица. Отмечается микрогнатия, выступающий лоб и низкорасположенные ушные раковины [УД 3В].

Врожденные пороки сердца отмечаются в 15-22% случаев. Характерны дефекты перегородок, реже встречаются комбинированные пороки сердца (тетрада Фалло) [УД 3В].

Желудочно-кишечные проявления. Аллергия к коровьему молоку и гастроэнтериты. С возрастом отмечается тенденция к улучшению.

Аномалии мочеполовой системы включают почечные аномалии (как структурные, так и функциональные) и в редких случаях синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера (агенезия матки, шейки и верхней части влагалища) (Griesinger и соавт., 2005).

Клинические проявления синдрома, согласно Human Phenotype Ontology (HPO).

Признаки и симптомы	Частота встречаемости
1. Двусторонняя аплазия лучевой кости	100%
2. Нарушение свертывающей системы крови	90%
3. Аплазия/гипоплазия локтевой кости	90%
4. Тромбоцитопения	90%
5. Клинодактилия 5го пальца	75%
6. Аллергия к коровьему молоку	75%
7. Соха valga	75%
8. Эозинофилия	75%
9. Genu varum	75%
10. Hip dislocation	75%
11. Patellar aplasia	75%
12. Желудочно-кишечные нарушения	50%
13. Приведенный 1 палец кисти	50%

14. Аплазия/гипоплазия плечевой кости	50%
15. Широкий лоб	50%
16. Широкий 1 палец кисти	50%
17. Высокий лоб	50%
18. Низкорасположенные, повернутые кзади ушные раковины	50%
19. Дислокация коленной чашечки	50%
20. Смерть в младенческом возрасте	40%
21. Анемия	33%
22. Отклонения в расположении почек	7,5%
23. Врожденные пороки перегородок сердца	7,5%
24. Гипоплазия костей запястья	7,5%
25. Полость прозрачной перегородки	7,5%
26. Гипоплазия мозжечка	7,5%
27. Синдактилия	7,5%
28. Гепатоспленомегалия	7,5%
29. Фокомелия	7,5%
30. Птоз	7,5%
31. Сколиоз	7,5%
32. Сенсоневральная тугоухость	7,5%
33. Короткие фаланги пальцев	7,5%
34. Косоглазие	7,5%
35. Тетрада Фалло	7,5%
36. Низкий рост	7%
37. Аплазия матки	5%
38. Шейные ребра	5%
39. Коарктация аорты	5%
40. Аплазия малоберцовой кости	5%
41. Сросшиеся шейные позвонки	5%

2.2 Лабораторная диагностика.

Количество тромбоцитов в младенческом возрасте обычно колеблется от 15 до 30×10⁹/л. К школьному возрасту большинство детей имеют нормальное количество тромбоцитов [УД ЗВ]. В основе тромбоцитопении лежит снижение продукции тромбоцитов костным мозгом. Продукция тромбопоэтина сохраняется в норме и его уровень в сыворотке крови слегка повышен.

Отмечается резкое снижение числа мегакариоцитов в костном мозге, а также снижение агрегации тромбоцитов и времени их жизни. У ряда больных отмечаются транзиторные лейкомоидные реакции [УД ЗВ]. Число лейкоцитов достигает 35000/ мм (Kloroski E. et all., 2007).

Молекулярно-цитогенетические и молекулярно-генетические исследования.

Сначала должен быть проведен анализ делеции/дупликации с целью идентификации 200 kb делеции области 1q21.1. Её присутствие является достаточным, чтобы верифицировать диагноз TAR-синдрома у пациента с двусторонним отсутствием лучевой кости и наличием первого пальца кистей [УД ЗВ]. Однако отсутствие идентификации этой делеции недостаточно, чтобы снять диагноз [УД ЗВ].

Если делеция не идентифицирована, необходимо проводить секвенирование кодирующих и некодирующих областей гена RBM8A с целью выявления двух патогенных вариантов RBM8A гена для подтверждения диагноза и/или генетического консультирования [УД ЗВ].

2.3. Инструментарная диагностика.

Рентгенография костей предплечья и кисти выявляет двустороннюю аплазию лучевых костей, аномалии локтевых костей (двусторонняя аплазия - у 20%, односторонняя аплазия - у 10%, в остальных случаях выявляют гипоплазию), гипоплазию костей запястья, широкий приведенный первый палец кисти, клинодактилию пятого пальца [УД ЗВ].

2.4. Дифференциальная диагностика.

1. **Синдром Холта-Орама.** Характеризуется врожденными пороками развития верхних конечностей варьирующих от измененного 1пальца кисти (аплазия, гипоплазия или трехфаланговый) и гипоплазии или аплазии лучевой кости до фокомелии. В 85% случаев обнаруживаются врожденные пороки сердца: наиболее часто вторичный дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, особенно в мышечной части. Возможны нарушения проводящей системы сердца.

2. **Синдром Робертса.** Характеризуется пренатальной задержкой роста (от слабой до тяжелой), краниофациальными нарушениями (включая микроцефалию и расщелину губы и/или неба), пороками конечностей (включая двустороннюю симметричную тетрафокомелию или гипомелию, вызванную мезомелической карликовостью). Из скелетных аномалий наблюдаются также олигодактилия с аплазией или гипоплазией первого пальца кисти, синдактилия, клинодактилия и сгибательная контрактура локтевого и коленного суставов. Краниофациальные пороки включают расщелину губы и/или расщелину неба, выступающую верхнюю челюсть, микрогнатию, микробрахицефалию,

гипоплазию маляров, гипертелоризм глаз; экзофтальм как следствие уменьшенных размеров глазниц; помутнение роговицы, гипоплазия крыльев носа, клювовидный нос, деформированные ушные раковины, интеллектуальные нарушения у большинства больных.

3. **Анемия Фанкони.** Характеризуется физическими отклонениями, поражением костного мозга и повышенным риском малигнизации. Физические отклонения присутствуют у 60-75% больных. Они включают низкий рост, кожную пигментацию в паховой и подмышечных областях, врожденные пороки развития первого пальца кистей, предплечий; офтальмологические изменения; врожденные пороки почек и мочевыводящего тракта; врожденные пороки сердца; врожденные пороки желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы; гипогонадизм. Прогрессирующее поражение костного мозга с панцитопенией обычно наблюдаются в первой декаде жизни и часто начинаются с тромбоцитопении или лейкопении. К 40-50-летнему возрасту вероятность развития злокачественного заболевания крови (первичного острого миелоидного лейкоза) 10-30% и не гематологических злокачественных заболеваний (солидных опухолей, особенно головы, шеи, кожи, желудочно-кишечного тракта и гениталий) 25-30%.

4. **Талидомидная эмбриопатия.** Возникает при приеме беременной женщиной талидомида. Больные дети могут иметь поражения конечностей, сердца, краниофациальные пороки и пороки мочеполовой системы.

5. **VACTERL ассоциация.** Основные проявления - вертебральные, анальные и почечные поражения, а также пороки конечностей. Дефекты верхних конечностей- гипоплазия первого пальца, гипо- или аплазия лучевой кости, преаксиальная полидактилия и синдактилия. Тромбоцитопения не наблюдается.

6. **Acro-renal-ocular синдром (синдром Orihiro).** Синдром состоит из комбинации: аномалия Duane (неспособность к отведению глаз), пороки лучевой кости различной тяжести от гипоплазии тенора до аплазии лучевой кости. Часто наблюдаются врожденные пороки почек и скелета, потеря слуха и/или аномалии ушных раковин.

7. **Townes-Brock синдром.** Характеризуется триадой симптомов - неперфорированный анус (82%); диспластичные ушные раковины (88%), часто сочетающиеся с сенсоневральным и кондуктивным снижением слуха(65%); поражение первого пальца кисти (трехфаланговый, преаксиальная полидактилия, реже гипоплазия первого пальца). Гематологические отклонения отсутствуют.

8. **Синдром Rapadilino.** Данный синдром является акронимом. Характерны дефекты лучевой кости, отсутствие/ гипоплазия коленной чашечки, расщелина нёба,

вывихи суставов, длинный/ тонкий нос, нормальный интеллект. Дефекты лучевой кости включают отсутствие или гипоплазию луча, отсутствие или гипоплазия первого пальца кисти (в отличие от TAR- синдрома).

3. Лечение

3.1. Консервативное лечение.

Трансфузии тромбоцитарной массы. Одна взрослая терапевтическая доза эквивалентна 4-6 донорским единицам. Доза у детей составляет 10-15 мл/кг [УД 3В]. Используются, как полученные в результате фореза тромбоциты, так и отобранные по HLA системе (Paula H.V. Bolton-Maggs с соавт., 2006). Применяются центральные венозные катетеры как альтернатива венопункции. Это позволяет уменьшить болевые ощущения, связанные с повторными процедурами (Cossia P. с соавт., 2012). У пациентов со стойкой тромбоцитопенией и геморрагическими осложнениями рекомендуется проводить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [УД 3В] (Brochstein J.A. с соавт., 1992). Спленэктомия может быть частично эффективна для лечения тромбоцитопении у взрослых [УД 3В]. Пациенты с тромбоцитопенией отвечают на лечение эритропоэтином и интерлейкином-6 (Dempfle CE с соавт., 2001; Aquino с соавт., 1998). Однако побочные эффекты применения интерлейкина 6 не позволяют рекомендовать такую терапию.

3.2. Хирургическое лечение.

Лечение скелетных аномалий включает в себя ортопедическую реконструктивную хирургию с последующим подбором ортеза и протеза [УД 3В] (McLaurin с соавт., 1999). Запястья пациентов реконструируют и стабилизируют мышечно-сухожильным комплексом для того, чтобы скорректировать пронацию предплечья. У пациентов с TAR-синдромом, получивших ортопедическое лечение, отмечается возвращение большей части обычных движений, с некоторым ограничением разгибания запястья и ульнарной девиации. Выраженность функциональной недостаточности кисти зависит от степени движения пальцев (Al Kaissi A с соавт., 2015).

Reid D.V. с соавт., 2014 сообщили об успешной артропластике у 59-летнего больного мужчины с аномалией колена. При тяжелой тромбоцитопении противопоказана региональная анестезия [УД 3В]. Безопасное количество тромбоцитов при введении и извлечении эпидурального катетера составляет не менее 80×10^9 /л. W.J. Fisher с соавт., 1999 сообщил о 9 успешных случаях применения блокады плечевого сплетения для обезболивания во время операции.

4. Реабилитация.

Наложение (по показаниям) в младенческом возрасте шин на кисти и ноги улучшает их функцию в будущем [УД 3В]. Протезы менее удобны, так как у пациентов часто слабые руки, а также в связи с тем, что функционирующие пятипальцевые кисти уменьшают необходимость в удлинении конечностей.

Если хирургическая коррекция не подходит для лечения деформаций верхних конечностей, то используются различные приспособления, которые помогают в повседневной жизни (еде, одевании, туалете). Применяют специальные унитазаы с возможностью подмывания и/или функцией сушки. Для облегчения одевания/раздевания рекомендуют пошив брюк и юбок с эластическим поясом, большие петлицы и пуговицы, подтяжки вместо пояса.

Существуют специальные приспособления, облегчающие умывание и расчесывание. У пациентов с тяжелыми пороками нижних конечностей для повышения их мобильности используются инвалидные кресла, инвалидные коляски с электроприводом.

5. Профилактика.

5.1.Медико-генетическое консультирование.

Родители пациента с TAR синдромом, как правило не поражены. Примерно 50-75% пробандов имеют унаследованную 200 kb делецию региона 1q21.1 от непо-раженных родителей. Делеция встречается de novo у примерно 25-50% пробандов (Klorocki с соавт., 2007; Albers с соавт.2012).

Для оценки родителей пробанда рекомендуется проводить рентгенографию конечностей (есть сообщения о небольших поражениях конечностей) и молекулярно-генетическое тестирование для идентификации 200 kb делеции региона 1q21.1 и/или патогенетических вариантов гена RBN8A выявленных у пробанда [УД 3В].

Для sibсов риск унаследовать 200 kb делецию региона 1q21.1 и/или патогенетические варианты гена RBN8A зависит от генетического статуса родителей. Если оба родителя несут одну патологическую аллель, то каждый sibс больного имеет 25% риск быть пораженным, 50% вероятность бессимптомного носительства и 25% вероятность быть здоровым и не быть носителем. Если только один родитель является носителем патогенетического варианта (и другая мутация / делеция является de novo), каждый sibс пораженного имеет 50% вероятность бессимптомного носительства и 50% вероятность быть здоровым и не быть носителем. Когда оба родителя носители и sibс является здоровым, он с вероятностью 2/3 является носителем.

Потомки пациента с TAR синдромом являются облигатными гетерозиготами (носителями) патогенетического варианта в гене RBN8A [УД 3В]. Если пациент с TAR

синдромом имеет ребенка-носителя патогенетического варианта в RBM8A, его потомок имеет 50% риск быть пораженным и 50% быть носителем.

Риск для других членов семьи зависит от статуса родителей пробанда.

Оценку генетического риска, выявление носительства и обсуждение доступности пренатального тестирования оптимально проводить до наступления беременности [УД 3В].

5.2. Пренатальная диагностика.

1. Тактика при беременности повышенного риска по TAR-синдрому (известно, что оба родителя являются носителями патогенетического варианта; один родитель является носителем, и статус другого родителя неизвестен; один родитель имеет TAR-синдром, или один из родителей имеет sibca с TAR-синдромом и их генетический статус неизвестен).

а). Молекулярно-генетическое тестирование.

Если патогенетический вариант идентифицируется у пораженного члена семьи, показано пренатальное тестирование в процессе беременности повышенного риска. Может быть предложено тестирование патогенетических вариантов в гене RBM8A или определение 200kb делеции в области 1q21.1 [УД 3В].

б). Ультразвуковое исследование.

Ультразвуковая оценка конечностей и сердца плода может быть проведена изолированно или в сочетании с молекулярно-генетическим тестированием [УД 3В].

2. Тактика при беременности при отсутствии повышенного риска по TAR-синдрому.

Ультразвуковое исследование плода [УД 3В]. При выявлении пороков развития лучевой кости, имеющиеся нарушения могут быть ошибочно расценены, как проявления синдрома Холта-Орама, Робертса и другие синдромы. Детекция двух патогенетических вариантов гена RBM8A или одного варианта RBM8A и 200kb делеции региона 1q21.1 подтверждает диагноз TAR-синдром (Haeleijeh A. с соавт., 2011) [УД 3В].

5.3. Предотвращение первичной манифестации.

1. Тщательный уход за ребенком в неонатальном периоде с целью уменьшения риска сильного кровотечения.
2. Профилактика вирусных инфекций.
3. Госпитализация ребенка в случае вирусной инфекции, протекающей с высокой температурой и явлениями интоксикации.
4. Вакцинация на первом году жизни при крайне низком количестве тромбоцитов противопоказана.

5. Избегание приёма коровьего молока, что уменьшает тяжесть гастроэнтеритов и тромбоцитопении (у детей старшего возраста).

5.4. Предотвращение вторичных осложнений.

Частые трансфузии тромбоцитов могут приводить к аутоиммунизации и увеличивают риск инфекций. Поэтому рекомендуется не проводить трансфузию тромбоцитарной массы в старшем возрасте, пока количество тромбоцитов не снижется ниже порогового ($10 \times 10^9/\text{л}$) [УД ЗВ]. Порог для проведения трансфузии тромбоцитов у новорожденных неизвестен.

6.Дополнительная информация, влияющая на течение и исход синдрома.

6.1 Ведение беременности.

В литературе имеются сообщения о менее, чем десяти беременностей у женщин, страдающих TAR-синдромом. Почти во всех случаях во время беременности развивалась тромбоцитопения. В одном случае положительный эффект в лечении тромбоцитопении оказало введение кортикостероидов (Bot-Robin V. с соавт., 2011). У одной беременной с TAR-синдромом обострение её тромбоцитопении предшествовало развитию преэклампсии. В процессе беременности возможны проблемы при проведении региональной анестезии и трудности с васкулярными доступами. Описаны шесть пациенток с благоприятно протекавшей беременностью и одна с тяжелой преэклампсией (Wax J.R. с соавт.,2009).

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1. Критерии оценки качества медицинской помощи.

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Отсутствие кровотечений	3	В
2	Нормальное интеллектуальное развитие	3	В
3	Отсутствие выраженной функциональной недостаточности кисти	3	В
4	Способность к самообслуживанию	3	В

Список литературы

1. Thumb function and appearance in thrombocytopenia absent radius syndrome /C.A. Goldfarb [et al.] //Journal of Hand Surgery (American Volume). - 2007. - Vol.32. - p.157-161.
2. Hedberg V.A. , Lipton J.M. Thrombocytopenia with absent radii. A review of 100 cases . Journal of Pediatric Hematology / Oncology. - 1988. - Vol.10. - p.51-64.
3. Thrombocytopenia- absent radius syndrome: a clinical genetic study / K.L. Greenhalgh [et al.] // J. Med. Genet.- 2002.- Vol.- p.876-881.
4. Complex inheritance pattern resembling autosomal recessive inheritance involving a microdeletion in thrombocytopenia-absent radius syndrome / E. Klopocki [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 2007. - Vol.80. - p.232-240.
5. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome associated with thrombocytopenia- absent radius syndrome / G. Griesinger [et al.] // Fertil. Steril. - 2005.- Vol.- p.452-454.
6. Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR-syndrome / C.A. Albers [et al.] //Nat. Genet.- 2012.- Vol. 44.- p.435-439.
7. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO / Paula H.B. Bolton-Maggs [et al.] // British Journal of Haematology.- 2006.- Vol.- p.603-633.
8. Management of children with thrombocytopenia-absent radius syndrome an institutional experience / P. Coccia [et al.] //J. Paediatr. Child. Health.- 2012.- Vol.48.- p.166-169.
9. Marrow transplantation for thrombocytopenia-absent radii syndrome / J.A. Brochstein [et al.] //The Journal of Pediatrics.- 1992.- Vol.121.- p.587-589.
10. Increase in platelet count in response to rHuEpo in patient with thrombocytopenia and absent radii syndrome / C.E. Dempfle [et al.] // Blood.- 2001.- Vol. 97.- p.2189-2190.
11. Recombinant interleukin-6 in the treatment of congenital thrombocytopenia associated with absent radii /V.M. Aquino [et al.] // J. Pediatr. Hematol. Oncol.- 1998.-- Vol. 20. - p.474-476.
12. Management of thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome / T.M. McLaurin [et al.] // J. Pediatr. Orthop.- 1999.- Vol. 19.- p.289-296.
13. Axillary brachial plexus block for perioperative analgesia in 250 children /W.J. Fisher [et al.] // Pediatric. Anesthesia.- 1999.- Vol. 9.- p.435-438.

14. Exacerbation of thrombocytopenia in a pregnant woman with thrombocytopenia-absent radius syndrome / V. Bot-Robin [et al.] //International Journal of Gynecology and Obstetrics.- 2011.- Vol. 114.- p.77-78.
15. Maternal thrombocytopenia - absent radius syndrome complicated by severe pre-eclampsia / J.R. Wax [et al.] //The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.- 2009.- Vol.22.- p.175-177.
16. Thrombocytopenia- absent radius (TAR) syndrome: a clinical genetic series of 14 further cases. Impact of the associated 1q 21.1 deletion on the genetic counseling / A. Houeijeh [et al.] // Eur. J. Med. Genet.-2011.- Vol.54.-- p.471-477.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. Якубовский Григорий Иосифович- к.м.н., главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Рязанской области.

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи- генетики;
2. Врачи лабораторные генетики;
3. Врачи-педиатры;
4. Врачи травматологи-ортопеды.

Таблица П1. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств.

Уровень достоверности	Источник доказательств
I(1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных Крупные мета-анализы Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование Репрезентативная выборка пациентов
II(2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных Несколько исследований с небольшим количеством пациентов Хорошо организованное проспективное исследование когорты Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне Результаты не презентативны в отношении целевой популяции Хорошо организованные исследования "случай-контроль"
III(3)	Нерандомизированные контролируемые исследования Исследования с недостаточным контролем Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками Ретроспективные или наблюдательные исследования Серия клинических наблюдений Противоречивые данные, не позволяющие сформировать Окончательную рекомендацию
IV(4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, Экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

Таблица П2. Уровни убедительности рекомендаций с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций.

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
А	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод / терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой / терапией
В	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности(как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы на риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики /терапии. Рекомендуется мониторирование побочных явлений
С	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности(но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы на риском) или нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
Д	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I,II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

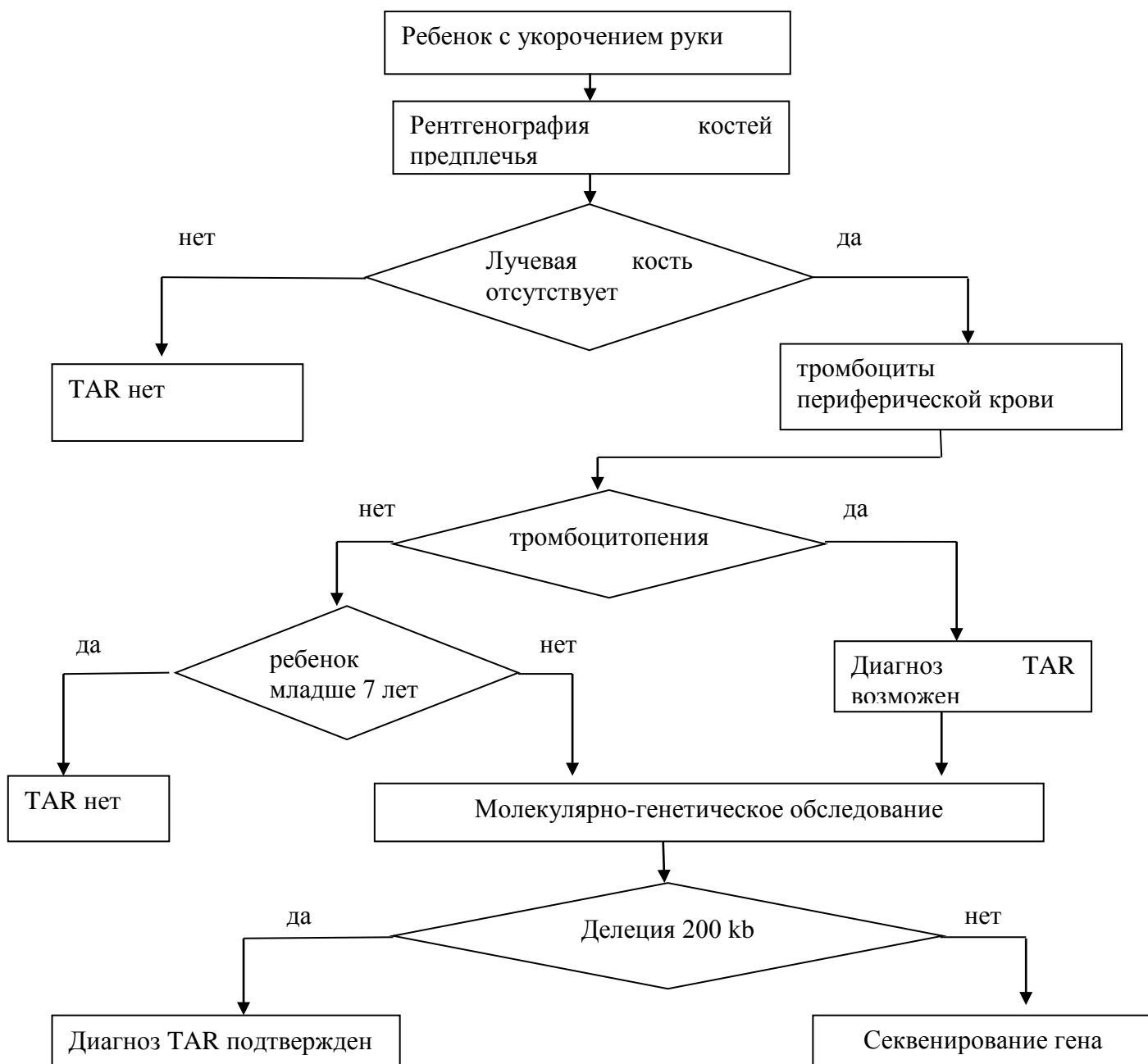
Порядок обновления клинических рекомендаций- один раз в пять лет.

Приложение А3. Связанные документы

нет

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Алгоритм диагностики TAR-синдрома



Приложение В. Информация для пациента

TAR-синдром - заболевание, передающееся по наследству, обусловленное утратой микроскопического участка 1 хромосомы. Заболевание характеризуется двусторонним отсутствием лучевых костей предплечья, неправильным развитием кистей и выраженным снижением содержания тромбоцитов крови. Возможны врожденные пороки внутренних органов- сердца, почек, головного мозга, а также разнообразные аномалии скелета.

Наиболее критичным периодом жизни ребёнка являются первые два года жизни. В это время у него могут развиваться угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, почечные, внутричерепные) из-за крайне низкого уровня тромбоцитов в крови. С возрастом эпизоды кровотечений урежаются, так как содержание тромбоцитов постепенно нормализуется к школьному возрасту. В младенческом возрасте необходимо тщательное наблюдение и лечение у гематолога, обеспечивающее снижение до минимума эпизодов кровотечений. Дети, пережившие период раннего детства без кровоизлияния в мозг, обычно имеют нормальное интеллектуальное развитие и продолжительность жизни.

Показано ограничение потребления коровьего молока больным ребенком, так как у 75% детей школьного возраста с TAR-синдромом имеется к нему аллергия, приводящая к обострению тромбоцитопении.

Наложение в младенческом возрасте врачом травматологом-ортопедом шин на кисти и стопы позволяет улучшить их функцию в будущем. После нормализации уровня тромбоцитов в крови проводятся реконструктивные хирургические операции, целью которых является возвращение большей части движений кисти. Если хирургическая коррекция невозможна, используют различные приспособления, облегчающие прием пищи, одевание и туалет. Для повышения мобильности больных с тяжелыми пороками нижних конечностей необходимо использовать инвалидные кресла и коляски.

При планировании последующей беременности родителям больного необходимо пройти медико-генетическое консультирование по вопросу прогноза потомства для оценки генетического риска, выявления носительства и обсуждения возможности проведения дородовой диагностики синдрома.