

Клинические рекомендации

**Диагностика и лечение
синдрома Апера**

МКБ-10: **Q 87.0**

возрастная категория: **взрослые, дети**

год утверждения **2017(пересмотр каждые 5лет)**

профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация генетиков и неврологов.**

Оглавление	
Ключевые слова.....	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1.Краткая информация.....	6
2.Диагностика.....	8
3.Лечение.....	15
4.Реабилитация.....	16
5.Профилактика.....	17
6.Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	17
Список литературы.....	18
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	19
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	19
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	21
Приложение В. Информация для пациентов.....	22

Ключевые слова

синдром Апера, синдромальный краниосиностоз, гипоплазия верхней челюсти, челюстнолицевой дизостоз, синдактилия

Список сокращений

ДМЖП - дефект межжелудочковой перегородки

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

КТ - компьютерная томография

МПС – мочеполовая система

МРТ - магнитно-резонансная томография

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалография

IQ – коэффициент интеллекта

Термины и определения:

Акроцефалия (от греческого *αστος* – высокий) – термин, используемый для описания высокой формы черепа, возникающей при преждевременном синостозировании коронарных и лямбдовидных швов.

Краниосиностоз - это процесс преждевременного слияния швов черепа. Краниостеноз - конечный результат этого процесса. Различают краниосиностозы простые, когда поражается один шов, и сложные, когда поражаются сразу несколько швов. Если поражены все черепные швы, то речь идет о пансиностозе.

Синдактилия - полное или частичное сращение соседних пальцев кисти или стопы.

Синостоз - неразделение (слияние) костей.

1.Краткая информация

1.1 Определение.

Синдром Апера относится к синдромальным краниосиностозам, представляющих собой группу дискраний, при которых различные пороки развития и оссификации костей лицевого и мозгового черепа комбинируются с аномалиями других органов, тканей и систем [5]. Основными проявлениями синдрома Апера являются акроцефалия, возникающая вследствие преждевременного краниосиностоза, и синдактилии. Характерен синостозом различной степени в основном венечных швов в сочетании со сфеноэтноидомаксиллярной гипоплазией; изменениями лица – плоским лбом, гипертелоризмом, антимонголоидным разрезом глаз; запавшей переносицей, прогнатизмом; экзофтальмом в результате уплощения глазниц; полным сращением II –V пальцев кистей и стоп, либо вовлечением всех пальцев[1,3,8]. В 45% случаев встречаются расщелины неба и другая сочетанная патология [2,3]. Несмотря на тяжелые внешние проявления заболевания, примерно у половины больных отмечается нормальный уровень интеллекта, при своевременном лечении прогноз интеллектуального развития лучше [4].

1.2 Этиология и патогенез

Тип наследования – аутосомно-доминантный. Большинство случаев синдрома возникают спорадически, замечено, что возраст отцов на момент зачатия в спорадических случаях значительно превышает контрольные цифры. Редкость семейных случаев связана с тем, что большинство больных с синдромом Апера страдают олигофренией и физическими дефектами, они не вступают в брак и не оставляют потомства[3,6].

Ген, мутации в котором приводят к развитию синдрома Апера, кодирует белок, являющийся членом семьи рецепторов факторов роста фибробластов – FGFR2 (fibroblast growth factor receptor 2). Ген FGFR2 локализован на хромосоме 10q26 и состоит из 20 экзонов. В экзоне 7 гена обнаружены две частые мутации, приводящие к синдрому Апера: S252W и P253R, которые встречаются в 71% и 26% случаев заболевания соответственно. У больных с мутацией P253R (замена пролина на аргинин в 253 –м положении аминокислотной цепи) лучше результаты операций на лице и черепе, но тяжелее синдактилия, чем у больных с мутацией S252W (заменой серина на триптофан в 252-м положении). Ген кодирует белок-рецептор фактора роста фибробластов-2, который оказывает значительное влияние на развитие клеток соединительных тканей, в том числе и костной. Значительный размер (20 экзонов) и специфическое расположение гена делают

его уязвимым к различного рода повреждениям, которые затем фенотипически проявляются наследственными заболеваниями. Помимо синдрома Апера мутации этого гена вызывают также синдром Пфайффера и Крузона [2,10]. Эти дефекты относятся к миссенс-мутациям, полученный в результате трансляции такого гена рецептор к фактору роста фибробластов имеет нарушенную структуру и неспособен выполнять свои функции, что приводит к нарушению процессов окостенения черепа, в частности – к преждевременному зарастанию швов и остановке нормального роста черепной коробки. Дефект рецепторов при синдроме Апера также становится причиной пороков развития иных структур, где участвуют фибробласты (стенки сосудов крупного калибра, сердце, кости лицевого черепа, трахея).

Кроме того, при синдроме Апера возникает аномальная экспрессия гена KGFR, тоже расположенного на 10 хромосоме. Он кодирует последовательность белка, являющегося рецептором к фактору роста кератоцитов. Никаких мутаций или других нарушений в структуре KGFR при синдроме Апера выявлено не было, лишь его чрезмерная активность, приводящая к увеличению количества кодируемых им рецепторов. Возможно, это явление объясняется сложными взаимоотношениями генов или же рецептор к фактору роста фибробластов 2 обладает супрессирующим действием на ген KGFR. Результатом аномальной экспрессии этого гена становятся фенотипические нарушения формирования конечностей – различные формы синдактилии, всегда встречающиеся при синдроме Апера, иногда полидактилия.

Во внутриутробной жизни мозговой череп растет интенсивнее, чем лицевой: после рождения наблюдается обратное соотношение.

Череп у новорожденного имеет преимущественно долихоцефалическую форму, особенно у недоношенных детей. Окостенение черепа еще не закончено, края не сформированы, в нем много перепончатой соединительной ткани, которая находится между костями свода мозгового черепа и лицевого.

Во время родов происходит изменение формы черепа вследствие его компрессии при прохождении через родовые пути. Теменные кости находят друг на друга, либо на лобные и затылочные. После родов голова принимает обычную форму. Швы начинают образовываться на 6-7 месяце жизни ребенка. При осмотре головы обращают внимание на форму черепа, его размеры, наличие деформаций, асимметрий, состояние швов, родничков, их упругость.

Преждевременное смыкание одного или нескольких швов мозгового черепа, приводящее к деформации и десинхронизации роста черепа, истончению костей черепа, углублению борозд сосудов и синусов, а затем к дефициту объема его полости по отношению к интенсивно развивающемуся мозгу ребенка классифицируется как краниосиностоз. Клинические проявления возникают по мере прогрессирования краниосиностоза и могут зависеть от его формы. Умственная отсталость чаще встречается при оксифефалии, при акроцефалии, плагиоцефалии отмечаются изменения со стороны органов зрения. Деформация лицевого черепа зависит от степени выраженности дизостоза. С возрастом происходит ухудшение деформации, поэтому оперативное лечение предпочтительно проводить на первом году жизни ребенка[6,7].

1.3.Эпидемиология

Синдром Апера с одинаковой частотой поражает как мальчиков, так и девочек, его встречаемость составляет по данным разных авторов в среднем 1 случай на 160 000-200 000 новорожденных. 1 случай на 65 000 живорожденных[2]. Вероятность повторного рождения больных детей у здоровых родителей пренебрежимо мала, а у больных составляет 50%[2]. Впервые данное состояние было описано в 1906 году французским педиатром Эжен Апером.

1.4.Кодирование по МКБ

МКБ-10 Q 87.0

2.Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

С рождения основная жалоба на деформацию костей лицевого и мозгового черепа, сращение пальцев кистей и стоп, затем отмечаются жалобы на отставание ребенка в развитии, повышение внутричерепного давления, и как следствие этого – головные боли, беспокойство, крик и другие. Т.к синдром Апера имеет аутосомно-доминантный тип наследования необходимо осмотреть родителей. На предмет подобных проявлений. Составление родословной.

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендовано проведение общего осмотра: оценка фенотипа.

Измерение роста и массы тела, для синдромальных форм патологии характерны низкие показатели [1,2,4].

При осмотре у больного с самого рождения можно обнаружить синдактилию (у лиц старшего возраста могут обнаруживаться следы ее хирургической коррекции). Синдактилия, может быть полной или неполной, костной или кожной. Как правило, полное срастание II - IV пальцы на кистях, в результате чего кисть напоминает руку акушера; на стопах аналогичная патология - костная или кожная синдактилия всех пальцев, пальцы прочно срастаются между собой и имеют один общий ноготь, расширение и другие деформации дистальной фаланги I пальца, брахидактилия. Кроме того, при осмотре можно обнаружить вальгусную деформацию нижних конечностей, ограничение подвижности в плечевых, локтевых, коленных и тазобедренных суставах [2].

При осмотре головы обращает внимание измененная форма черепа, его размеры, асимметрия, состояние швов, родничков (они могут быть смещены, увеличены в размерах). Поэтому важно измерить окружности головы, оценить большой и малый роднички.

Раннее развитие синостоза венечного шва по мере роста головного мозга приводит к деформации черепа по типу «башенный череп» (уплощенный в переднезаднем направлении с высоким широким лбом и плоским затылком).

Оценка фенотипа: плоское лицо; гипоплазия средней части лица, плоский или выпуклый лоб, глубокие кожные складки над бровями, мелкие глазницы, экзофтальм, гипертелоризм, косоглазие, антимонголоидный разрез глаз, маленький нос, с уплощенной спинкой и широким кончиком, верхняя микрогнатия, низко посажены ушные раковины, узкое небо со срединной бороздой, расщелина неба, расщепление небного язычка, позднее прорезывание зубов, аномалии положения отдельных зубов, лопатообразные резцы, неправильный прикус [2]. Из-за черепного синостоза у больных с синдромом Апера наблюдается хроническое повышение внутричерепного давления, становящееся причиной задержки умственного развития, головных болей, тошноты и рвоты.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: *вышеперечисленные признаки являются основными клиническими проявлениями синдрома Апера их правильная оценка первичным звеном обследования.*

- Рекомендуется осмотр врачом-генетиком

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *одним из основных клинических проявлений черепно-лицевых дизостозов является фенотипические особенности лицевого черепа. Измерение окружности головы позволяет объективно оценить соответствие размеров головы возрасту ребенка. Генетик выявляет этиологическую причину заболевания, собирает родословную, даёт прогноз семье при планирования следующих беременностей.*

- Рекомендуется осмотр врачом-нейрохирургом.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *для определения тактики и сроков оперативного лечения, чем раньше начато лечение, тем лучше результаты[5,6,7].*

- Рекомендуется осмотр врачом - челюстно-лицевого хирурга

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *для комплексной оценки всех аспектов патологии и определения тактики и сроков оперативного лечения, затрагивающего лицевой череп.*

- Рекомендуется осмотр врачом- офтальмолога

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: *офтальмолог выявляет признаки атрофии зрительного нерва и отека диска зрительного нерва (у взрослых лиц, страдающих синдромом Апера, может возникать атрофия зрительных нервов вплоть до полной слепоты); зрительные нарушения (косоглазие, снижение остроты зрения)*

- Рекомендуется осмотр врачом-неврологом

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: оценивает неврологический статус, наблюдение в динамике для оценки статико - моторном и психоречевого развития, выставляет показания к проведению нейрофизиологических исследований: ЭЭГ, видео-ЭЭГ мониторинга, МРТ. Следит за интеллектуальное развитие больных, которое часто отстает от возрастной нормы.

- Рекомендуется осмотр врачом-педиатром

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: *оценивает общее состояние пациента, роста-весовые показатели, выявляет сопутствующую патологию. Длина и вес новорожденных с синдромом Апера в среднем выше 50-го перцентиля, но затем начинается задержка роста (в большинстве случаев рост между 5-м и 50-м перцентилями), особенно заметная в подростковом периоде [2].*

- Рекомендуется осмотр врачом- оториноларингологом.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *оценивает состояние и предупреждает развитие осложнений со стороны ЛОР органов.*

- Рекомендуется осмотр врача-ортодонтом.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *большое количество челюстно-лицевых дизостозов сопровождаются нарушением расположения челюстей и нарушением прикуса. Хирургическое лечение таких пациентов всегда сопровождается ортодонтическим этапом, в ходе которого ортодонт оценивает расположение челюстей, проводит ортодонтическую коррекцию, как до, так и после операции.*

- Рекомендуется осмотр врачом-ортопедом

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *оценивает наличие ортопедической патологии: полной синдактилии пальцев кистей и стоп, сращение шейных позвонков на уровне С5-С6, дисплазии тазобедренных суставов, контрактуры суставов, определяет тактику введения и лечения пациентов, сроки оперативного лечения [4].*

- Рекомендуется осмотр врачом-кардиологом

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: для исключения врожденных патологий со стороны сердца (ДМЖП, открытый боталлов проток, стеноз легочной артерии, коарктация легочной артерии, дэкстракардия, тетрада Фалло, эндокардиальный фиброэластоз).

- Рекомендуется осмотр врачом-логопеда-дефектолога

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: оценка речевого развития и речевой функции, проведение курса дефектолого-логопедического лечения, обучение ребенка и родителей логопедическим приемам. Занятия с логопедом и дефектологом проводятся в зависимости от возраста пациента.

- комендуется осмотр врачом-стоматологом

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: оценка стоматологического статуса, гигиены полости рта, своевременности прорезывания зубов, нарушение прикуса. Рентгенологическое обследование по показаниям;

- Рекомендуется осмотр врачом-дерматологом

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: по некоторым данным для синдрома Апера характерны кожные проявления в виде светлых волос и бледной окраски кожных покровов, гипергидроз, у подростков могут встречаться обыкновенные угри на лице, груди, спине, руках [2,5].

Дифференциальная диагностика.

Дифференциальный диагноз включает в себя другие синдромальные краниосиностозы, такие как синдромы Пфайффера, Крузона, Саэтре-Чотцена, Мюнке и Джексона-Вейса.

2.3 Лабораторная диагностика

- цитогенетическое обследование для исключения хромосомных синдромов;

- молекулярно-генетическая диагностика данного заболевания, основана на поиске мутаций. Ген, мутации в котором приводят к развитию синдрома Апера, кодирует белок, являющийся членом семьи рецепторов факторов роста фибробластов FGFR2, в экзоне 7 гена обнаружены 2 частые мутации, приводящие к синдрому Апера S252W и P253R.

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии головы.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: *проведение компьютерной томографии головы, данный метод обследования, является основополагающим для пациентов с краниосиностозами для постановки диагноза.*

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *исследование позволяет провести детальное изучение головного мозга, ликворной системы, с целью исключения сочетанных интракраниальных пороков (агенезию мозолистого тела; расширение желудочков мозга; прогрессирующей гидроцефалией; дисплазию или аплазию прозрачной перегородки; аномальные извилины больших полушарий; аномалии гиппокампа; макроэнцефалия [2,6,9].*

- Рекомендуется проведение эндоскопической эндоназальной ревизии полости носа и носоглотки.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *позволяет провести исследование полости носа и носоглотки с целью выявления возможных анатомических отклонений (недоразвития верхней челюсти, сужения хоан или трахеи, трахеопищеводных свищей), особенностей, препятствующих проведению анестезиологического пособия.*

- Рекомендуется проведение ЭЭГ с нагрузочными пробами, видео-ЭЭГ мониторинга.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: электроэнцефалография позволяет выявить функциональные изменения головного мозга, эпилептиформную активность. Результаты должны быть интерпретированы неврологом, при необходимости – назначен видео-ЭЭГ мониторинг.

- Рекомендуется проведение ЭКГ; ЭхоКГ

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: нередко встречаются пороки сердца и сосудов – стеноз легочного ствола или аорты, дефекты межжелудочковой перегородки;

- Рекомендуется проведение УЗИ внутренних органов

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: проводится для исключения пороков развития со стороны ЖКТ (атрезия пищевода, стеноз привратника, эктопия заднего прохода), МПС (поликистоз почек, гидронефроз, двурогая матка, атрезия влагалища, крипторхизм); аномалии развития позвонков[3].

- Рекомендуется проведение аудиометрии

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: позволяет объективно оценить состояние слуха и его нарушения;

- Рекомендуется проведение Рентгенография черепа, шейного отдела позвоночника, верхних и нижних конечностей.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

2.5 Иная диагностика

В разделе 2.4 описаны диагностические методики, наиболее полно охватывающие все аспекты описываемых заболеваний, однако патология настолько разнообразна, а сочетание симптомов в каждом конкретном случае столь специфично, что могут быть применены дополнительные методы в зависимости от клинических проявлений. Специфической иной диагностики, не описанной выше, не предусмотрено.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

Специфического лечения синдрома Апера на сегодняшний день не существует, однако паллиативные и симптоматические мероприятия могут значительно облегчить состояние больного и улучшить качество его жизни (больные доживают до преклонного возраста, но риск внезапной смерти из-за поражений дыхательной, нервной и сердечно-сосудистой систем у них намного выше, чем в популяции).

Комплексное лечение детей с синдромом Апера – чрезвычайно сложный, многоэтапный процесс, требующий большого опыта проведения стандартных плановых операций похожей направленности.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)

3.2 Хирургическое лечение

Основной метод хирургического лечения черепного синостоza - краниопластика, своевременная хирургическая коррекция (в максимально раннем возрасте пациента) позволит избежать значительного роста внутричерепного давления, лучше влияет на интеллектуальное развитие. По многочисленным данным, после таких операций, произведенных в раннем детстве, признаки умственной неполноценности у больных синдромом Апера были выражены значительно слабее, иногда сохранялся нормальный интеллект. Поэтому борьба с внутричерепной гипертензией играет центральную роль в паллиативном лечении этого состояния.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

Реконструкция верхних и нижних конечностей, сводится к разделению пальцев. Врачи-хирурги стараются полностью исправить этот дефект до 5 лет, т.к. нарушается мелкая моторика, что также сказывается на интеллекте ребёнка.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

Устранение деформации, вызванной недоразвитием костей средней зоны лицевого скелета и нижней челюсти, рекомендовано путем проведения опорно-контурной пластики костей скулоглазничного комплекса, гениопластики, начиная с 5-6 лет. При синдромальных формах краниосиностозов ортогнатические операции рекомендовано проводить с 10-14 лет.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

При синдроме Апера также может потребоваться помощь хирургов в случае пороков сердца, нарушения формирования прямой кишки и других проявлений этого генетического заболевания.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)

3.3. Психологическая помощь.

Клинический психолог и социальные работники оказывают психосоциальную поддержку семье.

4. Реабилитация

Реабилитация пациентов с синдромом Апера при наличии у них грубых врождённых пороков развития направлена на своевременную специализированную помощь, что позволяет обеспечить оптимальный анатомический и функциональный эффект лечения и полную реабилитацию. Регулярность наблюдений пациентов позволяет контролировать качество проводимого лечения на протяжении всего периода реабилитации и вносить коррективы в план ведения пациента в соответствии возникшими изменениями.

Также необходима скоординированная работы команды специалистов: нейрохирурга, челюстно-лицевого хирурга, ортопеда, генетика, ортодонта, стоматолога, оториноларинголога, сурдолога, педиатра, невролога, дефектолога-логопеда, психолога, генетика. Реабилитационные мероприятия проводятся исходя из конкретных клинических симптомов (неврологических, логопедических и т.д.) и подлежат рассмотрению в соответствующих клинических рекомендациях.

Достаточно хорошая реабилитация детей с синдромом Апера возможна как с точки зрения восстановления нормальной функции, так и устранения тяжелых косметических

деформаций. Правильно и своевременно пролеченные дети могут рассчитывать на более легкую адаптацию в обществе.

Борьба с внутричерепной гипертензией играет центральную роль в паллиативном лечении синдрома Апера. Если же у пациентов имеется умственная отсталость, то ее выраженность снижается путем психокоррекционной работы.

Дети с синдромом Апера нуждаются в проведении ранней комплексной реабилитации, которая позволяет достичь психоэмоциональной и социальной адаптации ребенка.

5. Профилактика

Профилактика заключается в плановом ведении беременности, при отягощенном семейном анамнезе обязательно медико-генетическое консультирование, которое заключается в уточнении генетического диагноза, объяснения риска передачи заболевания потомству, (он составляет 50%), возможности молекулярно-генетического исследования, определения мутации с последующей пренатальной диагностикой.

Пренатальная ультразвуковая диагностика синдрома Апера трудна из-за позднего формирования синостоза, который может быть выявлен в начале III триместра беременности).

Минимальный комплекс послеоперационного наблюдения включает в себя регулярные (не реже раза в 6 месяцев) осмотры оперирующих хирургов, невролога, офтальмолога, педиатра. При наличии подозрений о возникновении рецидива, вторичной деформации, ухудшении местного, неврологического, офтальмологического и других статусов пациента, - проведение КТ, МРТ, ЭЭГ и других исследований, исходя из клинической картины.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1. Критерии оценки качества медицинской помощи.

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Проведена ранняя диагностика синдрома Апера	2	A
2	Проведена инструментальная диагностика	2	A
3	Проведен осмотр специалистами, намечен план хирургического лечения по коррекции мозгового и лицевого черепа	2	A

4	Достигнут удовлетворительный косметический результат	2	А
5	Созданы условия для нормального роста и развития головного мозга и черепа	2	А
6	Нормальное интеллектуальное развитие, пациент интегрирован в общество	2	А

Список литературы

1. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: КМК, 2007 – 448 с.
2. Кеннет Л. Джонс «Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту» Атлас-справочник. Москва, Практика, 2011.
3. Лазюк Г.И., Лурье И.В, Черствой Е.Д. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. Москва « Медицина», 1983.
4. Заболевания нервной системы у детей : В 2-х томах.Т. /Под ред. Ж. Айкарди и др.; пер. с англ.; общ. ред. А.А. Скоромца- М.:Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013.-с.568
- 5.Бельченко В.А. Черепно-лицевая хирургия: Руководство для врачей.-М:ООО «Медицинское информационное агенство», 2006.-340с.:ил.
6. Лопатин А.В. Краниосиностозы.-М.: Медицина,2003.-112с.
- 7.Лопатин А.В., Ясонов С.А. Общие вопросы ранней диагностики краниосиностозов. Приложение к журналу «Детская больница» Метод. Рекомендации для врачей. Москва, 2005. 26с.
- 8.Коровенков Р.И., Тибеккина Л.М. Поражение нервной системы и органа зрения (справочник практического врача). – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2012. – 504с.
9. Белопасов В.В., Ткачева Н.В., Сопрунова И.В. Акроцефалосиндактилия I типа (синдром Апера) // Русский журнал детской неврологии. - 2009. Т. 4. № 4. С. 48-50.
10. базы данных OMIM,ORPHA, MEDLINE.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. Петрова Татьяна Юрьевна – генетик, член Российского общества медицинских генетиков.

2. Синельникова Ирина Александровна – генетик, член Российского общества медицинских генетиков.
3. Сопрунова Ирина Владимировна – к.м.н., главный внештатный специалист по медицинской генетике министерства здравоохранения Астраханской области, член Российского общества медицинских генетиков.
4. Ткачева Наталья Владимировна – к.м.н., врач-невролог.

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-генетики
2. Неонатологи
3. Педиатры
4. Неврологи

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

1. Поиск в электронных базах данных.
2. Научные публикации и статьи.
3. Клинические рекомендации: Врожденные аномалии костей черепа и лица, врожденные костно-мышечные деформации головы и лица (Бельченко В.А.; Баранюк И.С.)

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных OMIM , MEDLINE, ORPHA

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (**табл. 1**).

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

Уровень достоверности	Источник доказательств
-----------------------	------------------------

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

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

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
------------------------	----------	-------------

A	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
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над 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
D	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 Б. Алгоритмы ведения пациента

Алгоритм ведения детей с синдромальными краниосиностозами



Осмотр и обследование у генетика



осмотр и обследование

у невролога,

оценка соматического статуса

(педиатр)



Осмотр, обследование, наблюдение и лечение у черепно-лицевого хирурга



Социальная адаптация, посещение развивающих реабилитационных центров, занятия с логопедом, дефектологом

Приложение В. Информация для пациентов

Синдром Апера является одним из тяжелых проявлений синдромальных краниосиностозов, но своевременное хирургическое лечение по коррекции лицевого черепа, синдактилий способствуют росту и развитию головного мозга, психомоторного и речевого развития, хороший косметический результат адаптирует ребенка в обществе и семье. Рекомендовано выполнять все пред- и послеоперационные предписания лечащего врача. В послеоперационном периоде обязательным является регулярное наблюдение (не реже 1 раза в 6 месяцев) у специалистов, вовлеченных в процесс лечения (челюстно-лицевой хирург, нейрохирург, невролог, офтальмолог, педиатр).