

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С СИНДРОМОМ ХАНХАРТА**

Симферополь 2017

Данные клинические рекомендации подготовлены Медицинской академией имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Медико-генетический центр.

Коллектив авторов: заведующая Крымским медико-генетическим центром М.В. Горда (Республиканская клиническая больница им.Н.А. Семашко, СП Перинатальный центр), к. мед.н., врач-генетик Н.А. Афанасьева (Республиканская клиническая больница им.Н.А. Семашко, СП Перинатальный центр), заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии д.мед.н., проф., Н.Н. Каладзе (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии), к.мед.н., доц. Г.В. Досикова (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии), ассистент Е.Н. Морозова (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии), ординатор О.Н. Рыбалко (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии).

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки и конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Методология	4
Определение	6
Код МКБ-10	6
Эпидемиология	6
Этиология	6
Клиническая картина	7
Диагностика	8
Примеры формулировки диагнозов	8
Лечение	10
Список литературы	11

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств. Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, Кохрановскую библиотеку, базу данных ОМIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (<http://newenglandconsortium.org>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 2000 по 2016 гг.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств. Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. В соответствии с уровнем доказательности (качество доказательств, таблица 1) по ходу изложения текста представлена степень силы рекомендаций (таблица 2). Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов. Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций. Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

Таблица 1. Градация уровня доказательности

Уровень доказательности	Тип доказательств
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и

	ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Таблица 2. Градация степени силы рекомендации

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности.
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными.
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые.
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к выводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром Ханхарта (OMIM:103300, PEROMELIA WITH MICROGNATHISM OROMANDIBULAR LIMB HYPOPLASIA, AGLOSSIA-ADACTYLIA) - это редкое генетическое заболевание, которое проявляется гипоплазией/аплазией оромандибулярной области и недоразвитие конечностей. Частота встречаемости 1 на 20,000 в общей популяции детского населения. Тип наследования неизвестен, все описанные случаи спорадические.

МКБ 10: Q87.0 Синдромы врожденных аномалий, влияющих преимущественно на внешний вид лица.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Hall (1971) классифицировал нарушения развития оромандибулярной области и конечностей на следующие типы:

Туре I включает изолированную гипоглоссию или аглоссию.

Туре II включает гипоглоссию с гипомиелией или гиподактилией.

Туре III включает язычно-небный анкилоз с гипоглоссией или гипоглосия с гипомиелией.

Туре IV включает сращение челюстных дужек с гипоглоссией и гиподактилией.

Туре V включает наиболее выраженные проявления синдрома Ханхарта: гипоглоссия, гиподактилия, характеризуется гипоплазией нижней челюсти, отсутствием нижних резцов и разной степенью недоразвития конечностей.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Синдром Ханхарта в большинстве случаев проявляется микрогенией, микроглоссией или аглоссией, редуccionными пороками конечностей в виде перомелии (Таблица 3). Наиболее постоянными признаками являются гипоплазия (или аплазия) языка и гипоплазия нижней челюсти. Встречаются расщелина неба, синехии ротовой полости, сигнатия (сращение челюстей), микростомия, анкилоглоссия (сращение кончика языка со слизистой неба), олигодонтия. Может наблюдаться одно- или двусторонний паралич черепных нервов. Пороки развития конечностей варьибельны по тяжести проявления и включают синдактилию, олигодактилию, адактилию, частичную или полную ахейрию (аподию), частичную гемимелию предплечья или голени. Описаны случаи сочетания дисморфий оромандибулярной области и атрезии заднего прохода, атрезии тонкого кишечника.

Таблица 3. Основные признаки, характерные для синдрома Ханхарта

Голова и шея	Уши - Низкопосаженные уши Глаза - Эпикант - Блефароптоз Рот -Микрогнатия -Ретрогнатия -Гипоглоссия, аглоссия -Микростомия
---------------------	--

	Зубы -Агенезия нижних латеральных резцов
Дыхательная система	Гипоплазия трахеи
Грудная клетка	Воронкообразная грудная клетка
Костно-мышечная система	Верхние и нижние конечности -адактилия -гиподактилия -эктродактилия Гипоплазия верхних и нижних конечностей
Неврологические изменения	- Задержка психомоторного развития - Умственная отсталость

ДИАГНОСТИКА

Синдром Ханхарта может быть диагностирован пренатально по ряду сонографических признаков характерных данному синдрому. Но большинство случаев синдрома Ханхарта определяются в неонатальном периоде.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В настоящее время существует множество других синдромов, которые также характеризуются нарушением развития орофациальной области и недоразвитием конечностей. Наиболее актуальны следующие заболевания:

- Синдром (аномалад) Пьера Робэна — врождённый порок челюстно-лицевой области, характеризующийся тремя основными клиническими признаками: резким недоразвитием нижней челюсти, глоссоптозом (западанием языка) и наличием расщелины нёба.

- Синдром Мебиуса - генетически детерминированный паралич отдельных черепных нервов, проявляющийся затрудненным сосанием, глотанием, отсутствием движения мимической мускулатуры, односторонним или двусторонним птозом, атрофией мышц языка и слабостью жевательной мускулатуры. Может отмечаться орофациальный дисморфизм, мальформации конечностей, тугоухость и задержка психомоторного развития.

- Рото-лице-пальцевой синдром, который проявляется множественными гиперплазированными уздечками языка, дольчатостью языка, расщелинами губы и неба, гипоплазия крыльев носа, асимметричное укорочением пальцев, камптодактилией, полидактилией.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

1) Синдром Ханхарта: гипоплазия языка, синехии ротовой полости, расщелина неба, олигодонтия, синдактилия и олигодактилия кистей и стоп, атрезия заднего прохода.

2) Синдром Ханхарта: аглоссия, сигнатия (сращение челюстей), микростомия, синдактилия и олигодактилия кистей, двусторонняя нейросенсорная тугоухость.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение синдрома Ханхарта требует объединения сил группы специалистов педиатров, хирургов, ортопедов и реабилитологов для формирования систематического плана лечения и восстановления.

У новорожденных с синдромом Ханхарта часто возникают проблемы, связанные с кормлением и дыханием, которые могут приводить к жизнеугрожающим состояниям. Необходимо установить безопасное кормление через зонд и дыхание посредством воздухоотвода, в наиболее тяжелых случаях осуществить хирургическую коррекцию и протезирование.

Дети с синдромом Ханхарта могут иметь сложности в развитии речи, тяжесть их зависит от аномалий оромандибулярной области. Первым этапом является хирургическая коррекция челюстно-лицевой аномалии, второй этап-лечение у логопеда. Задержка в приобретении двигательных навыков ребенком зависит напрямую от тяжести пороков развития конечностей при данном синдроме. Возможно использование искусственных конечностей вместо недоразвитых (отсутствующих) или протезирование частей деформированных конечностей.

Очень важно медико-генетическое консультирование семьи и дальнейшее психолого-социальное сопровождение для нормальной адаптации детей с синдромом Ханхарта в обществе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vokesoy, I., Aksuyek, C., Deniz, E. **Oromandibular limb hypogenesis/Hanhart's syndrome: possible drug influence on the malformation.** Clin. Genet. 24: 47-49, 1983.URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0004.1983.tb00068.x/abstract;jsessionid=A9329D6BDDF70E989467F7F688AFD2C1.f01t04>
2. Buttiens, M., Fryns, J.-P. **Hanhart syndrome in siblings. (Abstract)** 7th International Congress of Human Genetics, Berlin 1986. P. 274.
3. Camera, G., Ferrari, G., Rossello, M. I., Camera, A. **'Angel-shaped phalanx' in a boy with oromandibular-limb hypogenesis. (Letter)** Am. J. Med. Genet. 119A: 87-88, 2003.URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.10200/abstract>

4. Chandra Sekhar, H. K., Sachs, M., Siverls, V. C. **Hanhart's syndrome with special reference to temporal bone findings.** Ann. Otol. Rhinol. Laryng. 96: 309-314, 1987.
5. De Smet, L., Schollen, W. **Hypoglossia-hypodactyly syndrome: report of 2 patients.** Genet. Counsel. 12: 347-352, 2001.
6. Dogan, D. G., Dogan, M., Aslan, M., Menekse, E., Yakinci, C. **Hanhart syndrome.** Genet. Counsel. 21: 359-362, 2010.
7. Falk, R. E., Murphree, L. **Colobomatous microphthalmia in the hypoglossia-hypodactyly syndrome. (Abstract)** Am. J. Hum. Genet. 30: 101A only, 1978.
8. Hall, B. D. **Aglossia-adactyly.** Birth Defects Orig. Art. Ser. VII(7): 233-236, 1971.
9. Hanhart, E. **Ueber die Kombination von Peromelie mit Mikrognathie, ein neues Syndrom beim Menschen, entsprechend der Akroteriasis congenita von Wriedt und Mohr beim Rind.** Arch. Klaus Stift. Vererbungsforsch. 25: 531-543, 1950.
10. Nevin, N. C., Burrows, D., Allen, G., Kernohan, D. C. **Aglossia-adactyly syndrome.** J. Med. Genet. 12: 89-93, 1975. URL: <http://jmg.bmj.com/content/12/1/89.long>
11. Nevin, N. C., Dodge, J. A., Kernohan, D. C. **Aglossia-adactyly syndrome.** Oral Surg. 29: 443-446, 1970.]
12. Opitz, J. M. **Personal Communication.** Helena, Mont. 1982.
13. Robertson, S. P., Bankier, A. **Oromandibular limb hypogenesis complex (Hanhart syndrome): a severe adult phenotype. (Letter)** Am. J. Med. Genet. 83: 427-429, 1999.
14. Robinow, M., Marsh, J. L., Edgerton, M. T., Sabio, H., Johnson, G. F. **Discordance in monozygotic twins for aglossia-adactyly, and possible clues to the pathogenesis of the syndrome.** Birth Defects Orig. Art. Ser. XIV(6A): 223-230, 1978.
15. Shokeir, M. H. K. **Personal Communication.** Saskatoon, Saskatchewan, Canada 10/3/1978.
16. Tuncbilek, E., Yalcin, C., Atasu, M. **Aglossia-adactyly syndrome (special emphasis on the inheritance pattern).** Clin. Genet. 11: 421-423, 1977. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0004.1977.tb01338.x/abstract>