

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

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

**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), 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 Маршалла (MRSHS, Marshall syndrome, OMIM: 154780) – моногенное заболевание, связанное с несостоятельностью соединительной ткани, которая приводит к лицевым дисморфиям, снижению слуха и зрения. Тип наследования аутосомно-доминантный.

**МКБ 10: Q87.8** Другие уточненные синдромы врожденных аномалий, не классифицированные в других рубриках

### **ЭТИОЛОГИЯ**

Гетерозиготная мутация в гене COL11A1(collagen XI, alpha-1 polypeptide) на хромосоме 1p21 приводят к формированию синдрома Маршалла.

### **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

На первом году жизни обращает внимание специфическое лицо: выступающий лоб, экзофтальм, гипертелоризм, седловидная переносица, маленький короткий нос, гипоплазия средней части лица, открытый рот, длинный фильтр, тонкая верхняя и полная нижняя губа (Таблица 3). Часто диагностируется миопия разной степени. Высокая степень миопии способствует отслойке сетчатки. В возрасте старше 10 лет появляется катаракта, которая спонтанно рассасывается у взрослых.

В раннем возрасте обнаруживается снижение слуха по нейросенсорному типу, что приводит к задержке речевого развития. Интеллектуальное развитие чаще нормальное. Рост низкий. Рентгенологически выявляются расширение костей черепа, внутричерепные кальцификаты, гипоплазия нижней челюсти и фронтальных синусов, аномальная форма позвонков и костей таза, вальгусная деформация бедер, неправильная форма эпифизов.

**Таблица 3. Основные признаки, характерные для синдрома Маршалла.**

<b>Голова и шея</b>	Уши - Низкопосаженные уши - Одностороннее или двустороннее снижение слуха Глаза - Миопия - Катаракта - Глаукома - Гипертелоризм - Эпикант - Микрокорнеа Рот - Микрогнатия - Длинный фильтр - Расщелина губы и неба Нос - Короткий, вздернутый нос - Плоская переносица - Вывернутые вперед ноздри Голова - Отсутствие фронтальных синусов
<b>Дыхательная система</b>	Легкие - Односторонняя или двусторонняя гипоплазия легочной ткани
<b>Грудная клетка</b>	Внешние признаки - Длинная цилиндрическая грудная

	клетка Костные особенности - Недоразвитые ключицы
<b>Костно-мышечная система</b>	Позвоночник - Сколиоз - Деформация таза - Гипоплазия тазовых костей Конечности - Клинодактилия - Расширение дистальных фалангов на кистях

## ДИАГНОСТИКА

В неонатальном периоде синдром Маршалла может быть заподозрен при наличии специфического лица ребенка и подтвержден в дальнейшем при выявлении нарушений зрения и слуха. При молекулярно-генетическом обследовании пробанда часто находят гетерозиготную мутацию в гене COL11A1 на хромосоме 1p21.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В настоящее время описано множество синдромов, которые также характеризуются нарушениями зрения и слуха. Дифференцировать необходимо со следующими заболеваниями:

- Синдром Стиклера – наследственная прогрессирующая артрофтальмопатия. Характерные признаки: рото-лицевые аномалии, включая микрогению, расщелину неба, эпикант, экзофтальм, короткий нос, гипоплазию средней части лица; патология органа зрения (миопия, астигматизм, глаукома, катаракта, нарушение пигментации сетчатки, атрофия сосудистой оболочки, спонтанная отслойка сетчатки); поражение суставов (увеличение и гипермобильность при рождении; в раннем детстве – тугоподвижность и болезненность, в дальнейшем – периодически обостряющийся остеоартрит, дегенеративная артропатия); марфаноподобный габитус (астеническое телосложение, воронкообразная деформация грудной клетки, кифоз, сколиоз). Интеллект не страдает.
- Синдром Робинова - мезомелическая карликовость с полупозвонками и гипоплазией гениталий. Основные фенотипические признаки: необычное строение лица («лицо плода»), укорочение предплечий, гипоплазия половых органов, умеренная низкорослость. Типичными и постоянными аномалиями являются макроцефалия, выступающий лоб, широкая переносица, гипертелоризм, эпикант, гипоплазия средней части лица, короткий нос с вывернутыми вперед ноздрями, широкий фильтр, рот треугольной формы,

гиперплазия десен, нарушение прорезывания зубов и прикуса. Дети с синдромом Робинова рождаются со статусом гипостатуры и в дальнейшем отстают в росте.

- Врожденная спондило-эпифизарная дисплазия – редкое генетическое заболевание, которое характеризуется дефицитом роста до рождения, пороками развития позвоночника и аномалиями затрагивающими глаза. Дефицит роста, в конечном итоге, приводит к низкорослости (карликовости). В большинстве случаев, у детей наблюдается гипотония, кифосколиоз, поясничный лордоз и / или необычный выступ грудины.

### **ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА**

- 1) Синдром Маршалла: специфическое лицо, миопия тяжелой степени.
- 2) Синдром Маршалла: специфическое лицо, миопия средней степени, 2-сторонняя катаракта, ВПС (ДМЖП), НК 0 ст.
- 3) Синдром Маршалла: специфическое лицо, миопия средней степени, двусторонняя нейросенсорная тугоухость.

### **ЛЕЧЕНИЕ**

Хирургическое и симптоматическое лечение при синдроме Маршалла направлено на коррекцию таких состояний, как полной слепоты и тотальной глухоты. Коррекция зрения проводится с помощью очков и линз, при тотальном повреждении показано лазерное лечение и пересадка хрусталика. При снижении слуха – коррекция слуховым аппаратом или имплантами.

Очень важно медико-генетическое консультирование семьи и дальнейшее психолого-социальное сопровождение с целью адаптации этих детей в обществе. Существуют данные о рождении в одной семье нескольких детей с синдромом Маршалла, поэтому необходимо медико-генетическое консультирование при планировании последующих беременностей.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ala-Kokko, L., Shanske, A. L. **Mosaicism in Marshall syndrome. (Letter)** Am. J. Med. Genet. 149A: 1327-1330, 2009. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32873/abstract>
2. Annunen, S., Korkko, J., Czarny, M., Warman, M. L., Brunner, H. G., Kaariainen, H., Mulliken, J. B., Tranebjaerg, L., Brooks, D. G., Cox, G. F., Cruysberg, J. R., Curtis, M. A., and 13 others. **Splicing mutations of 54-bp exons in the COL11A1 gene cause Marshall syndrome, but other mutations cause overlapping Marshall/Stickler phenotypes.** Am. J. Hum. Genet. 65: 974-983, 1999. URL: [http://www.cell.com/ajhg/abstract/S0002-9297\(07\)62600-7](http://www.cell.com/ajhg/abstract/S0002-9297(07)62600-7)



3. Ayme, S., Preus, M. **The Marshall and Stickler syndromes: objective rejection of lumping.** J. Med. Genet. 21: 34-38, 1984.
4. Cohen, M. M., Jr. **The demise of the Marshall syndrome. (Letter)** J. Pediat. 85: 878 only, 1974.
5. Cohen, M. M., Jr., Knobloch, W. H., Gorlin, R. J. **A dominantly inherited syndrome of hyaloideo-retinal degeneration, cleft palate, and maxillary hypoplasia (Cervenka's syndrome).** Birth Defects Orig. Art. Ser. VII(7): 83-86, 1971.
6. Delaney, W. V., Podedeuorny, W., Havener, W. H. **Inherited retinal detachment.** Arch. Ophthal. 69: 44-50, 1963.
7. Frandsen, E. **Hereditary hyaloideo-retinal degeneration (Wagner) in a Danish family.** Acta Ophthal. 44: 223-232, 1966.
8. Gorlin, R. J., Pindborg, J. J., Cohen, M. M., Jr. **Syndromes of the Head and Neck. (2nd ed.)** New York: McGraw-Hill (pub.) 1976. Pp. 757-758.
9. Griffith, A. J., Sprunger, L. K., Sirko-Osadsa, D. A., Tiller, G. E., Meisler, M. H., Warman, M. L. **Marshall syndrome associated with a splicing defect at the COL11A1 locus.** Am. J. Hum. Genet. 62: 816-823, 1998. URL: [http://www.cell.com/ajhg/abstract/S0002-9297\(07\)60973-2](http://www.cell.com/ajhg/abstract/S0002-9297(07)60973-2)
10. Majava, M., Hoornaert, K. P., Bartholdi, D., Bouma, M. C., Bouman, K., Carrera, M., Devriendt, K., Hurst, J., Kitsos, G., Niedrist, D., Petersen, M. B., Shears, D., Stolte-Dijkstra, I., Van Hagen, J. M., Ala-Kokko, L., Mannikko, M., Mortier, G. R. **A report on 10 new patients with heterozygous mutations in the COL11A1 gene and a review of genotype-phenotype correlations in type XI collagenopathies.** Am. J. Med. Genet. 143A: 258-264, 2007. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.31586/abstract>
11. Marshall, D. **Ectodermal dysplasia: report of kindred with ocular abnormalities and hearing defect.** Am. J. Ophthal. 45: 143-156, 1958.
12. O'Donnell, J. J., Sirkin, S., Hall, B. D. **Generalized osseous abnormalities in the Marshall syndrome.** Birth Defects Orig. Art. Ser. 12(5): 299-314, 1976.
13. Opitz, J. M., Lowry, R. B. **Lincoln vs. Douglas again; comments on the papers by Curry et al, Greenberg et al, and Belmont et al. (Editorial)** Am. J. Med. Genet. 26: 69-71, 1987. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.1320260113/abstract>

14. Ruppert, E. S., Buerk, E., Pfordresher, M. F. **Hereditary hearing loss with saddle-nose and myopia.** Arch. Otolaryng. 92: 95-98, 1970.
15. Shanske, A. L., Bogdanow, A., Shprintzen, R. J., Marion, R. W. **The Marshall syndrome: report of a new family and review of the literature.** Am. J. Med. Genet. 70: 52-57, 1997. URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19970502\)70:1<52::AID-AJMG11>3.0.CO;2-W/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-8628(19970502)70:1<52::AID-AJMG11>3.0.CO;2-W/abstract)
16. Smith, J. L., Stowe, F. R. **The Pierre Robin syndrome (glossoptosis, micrognathia, cleft palate). A review of 39 cases with emphasis on associated ocular lesions.** Pediatrics 27: 128-133, 1961.
17. Smith, W. K. **Pierre Robin syndrome in brothers.** Birth Defects Orig. Art. Ser. V(2): 220-221, 1969.