

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
СИНДРОМА НУНАН**

Москва – 2017 (пересмотр каждые 3 года)

Оглавление

Ключевые слова	
Список сокращений	
Термины и определения	
Краткая информация	
Диагностика	
Лечение	
Реабилитация	
Профилактика и диспансерное наблюдение	
Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания	
Критерии оценки качества медицинской помощи	
Список литературы	
Приложение А1. Состав рабочей группы	
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	
Приложение А3. Связанные документы	
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента	
Приложение В. Информация для пациента	

Ключевые слова: синдром Нунан, диагностика, лечение, реабилитация.

Список сокращений:

СН - Синдром Нунан

ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия.

ЭхоКГ - эхокардиография

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ВПР - врожденный порок развития

ТГР - терапия гормоном роста

ГР - гормон роста

МРТ - магнитно-резонансная томография

УЗИ - ультразвуковое исследование

Термины и определения

Синдром — совокупность симптомов с общими этиологией и патогенезом

Pectus carinatum - килевидная деформация грудной клетки.

Pectus excavatum - воронкообразная деформация грудной клетки

1. Краткая информация

1.1. Определение

Синдром Нунан (СН), аутосомно-доминантный синдром множественных врожденных аномалий. Синонимы: синдром Ульриха-Нунан, тернероидный синдром с нормальным кариотипом, мужской синдром Тернера, женский псевдо-Тернера синдром [1].

1.2. Этиология, патогенез

В половине случаев СН обнаруживается мутация гена *PTPN11* (12q24.13) кодирующего нерецепторную фосфотирозинфосфатазу SYP-2. СН относится к RAS-патиям - классу наследственных заболеваний, имеющих в основе нарушения регуляции проведения внутриклеточного сигнала по Ras/MAPK-пути (Ras/митоген-активируемая протеинкиназа; Ras/mitogen-activated protein kinase). Данный путь является одним из решающих в развитии клетки и организма в целом, поскольку регулирует такие важные процессы, как клеточный цикл, рост и дифференциация клетки. Известны мутации других генов, приводящих к фенотипу СН: *SOS1* (2p22.1), *RAF1* (3p25.2), *KRAS* (12p12.1), *BRAF* (7q34) [2].

1.3. Эпидемиология

Частота СН между 1 на 1000 и 1 на 2500, хотя мягкие проявления встречаются в общей популяции значительно чаще (1 на 100) [2].

1.4. Код МКБ 10

Q87.1 - Синдром Нунан

1.5. Классификаци: нет.

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез;

Жалобы на отставание в росте, задержку нервно-психического развития.

2.2. Физикальное обследование;

При подозрении у пациента СН необходимо выполнить ряд основных диагностических исследований (табл. 1)

Таблица 1

Рекомендуемые базовые исследования при СН

Клинические особенности СН	Базовые исследования
Врожденные пороки сердца	Полное обследование сердечно сосудистой системы на момент постановки диагноза.
Отставание в росте/замедленные темпы роста / проблемы с питанием	Мониторинг по диаграмме роста [3].
Низкий рост	
Задержка нервно психического развития / проблемы с поведением	Оценка развития во второй половине первого года или психологическое

	тестирование нервно психического развития.
	Базовая нейропсихологическая оценка перед школой
Почечные аномалии	УЗИ почек
Кровоточивость	Базовый скрининг коагуляции
Патология органа зрения	Офтальмологическое обследование

В диагностике СН выделяют большие и малые признаки (табл. 2). Главным признаком СН является типичное лицо, черты которого хорошо узнаваемы.

Таблица 2

Диагностические критерии СН [4]

Признаки	A= большие признаки	Б=малые признаки
1. Лицо	Типичное лицо (Черты лица СН с течением времени меняться и возможны только тонкие различия)	Похожее лицо
2. Сердце	Стеноз легочной артерии и/или гипертрофическая кардиомиопатия	Другие дефекты сердца
3. Рост	<3-й центиль	<10 центиль
4. Грудная клетка	Rectus carinatum/excavatum	Широкая грудная клетка
5. Генеалогия	Родственник первой степени имеет определенные признаки СН	Родственник первой степени имеет похожие признаки СН
6. Другие	Легкая интеллектуальная недостаточность	Легкая интеллектуальная недостаточность,
	крипторхизм	крипторхизм
	дисплазия лимфатической системы	дисплазия лимфатической системы

Если пациент имеет типичное для СН лицо для диагноза необходим еще один большой признак или два малых признака. В случае если у пациента с подозрением на СН лицо только похожее, но не типичное необходимо еще два больших или три малых признака.



Рисунок. Девочка 7 лет, типичное лицо СН, крыловидная складка шеи, плоская грудная клетка, сосочный гипертелоризм.

2.3. Лабораторная диагностика;

Поиск мутаций генов: RPTN11, SOS1, RAF1, KRAS, BRAF.

2.4. Инструментальная диагностика;

ЭХО КГ, МРТ, УЗИ, аудиометрия.

2.5. Иная диагностика

Оценка когнитивных способностей

3. Лечение

3.1. Консервативное лечение

- Гормон роста (ГР)
- ноотропные и сосудистые средства
- кератолитические вещества.
- стероиды
- психотропных препаратов
- препараты хорионического гонадотропина,
- препараты тестостерона

3.2. Хирургическое лечение

При патологии клапанов сердца решать вопрос об оперативном лечении, баллонная вальвулопластика

3.3. Иное лечение

- ЛФК и физиотерапия
- Проведение анти-рефлюксовых мер
- Психотерапия

4. Реабилитация (абилитация)

Наследственный (врожденный) характер СН предполагает проведение абилитационных мероприятий:

- устранение пороков сердечно-сосудистой системы,
- нормализацию психических функций,
- стимуляцию роста и полового развития,
- предупреждение поражения нервной системы (судороги, гидроцефалия, краниосиностоз и аномалия Арнольда Киари).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1. Медико-генетическое консультирование и профилактика

Вероятность повторного рождения ребенка с СН равна 50% если один из родителей имеет это заболевание. В этом случае рекомендуется пренатальная диагностика после тестирования генов: PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, BRAF

5.2. Диспансерное наблюдение

В таблице 3 представлены клинические рекомендации по ведению пациентов с СН в различные возрастные периоды с учетом характерных изменений по системам и органам [5, 6, 7, 8].

Таблица 3

Рекомендации по ведению СН на первом году жизни (0-1 год)

Системы и рекомендуемые	Клинические рекомендации по ведению
-------------------------	-------------------------------------

скрининговые исследования	
Оценка питания	Обращать внимание на полноценное питание и глотание пищи
	При необходимости консультация логопеда
	При частом срыгивании и рвоте обследование ЖКТ
	Стойкая рвота или отказ от еды может потребовать зондовое питание
Обследование сердца	При диагностировании врожденной патологии сердца (ВПР, ГКМП и др.) наблюдение и лечение соответственно рекомендациям кардиолога.
Мониторинг роста	Обычные исследования на педиатрическом приеме. Рост, вес и окружность головы оценивать при рождении и 1-3 в месяц. Для оценки использовать диаграммы роста.
нейропсихологические и поведенческие вопросы	Оценку развития следует проводить во второй половине первого года
	При задержке развития, вызванной гипотонией требуется лечебная физкультура и физиотерапии.
Неврология - возможные осложнения при СН: судороги, гидроцефалия, краниосиностоз и аномалия Арнольда-Киари[9].	Грубые неврологические симптомы, например, аномалия Арнольда-Киари и гидроцефалия, если пациента беспокоят головные боли или другие неврологические симптомы следует провести МРТ.
УЗИ почек	консультация детского нефролога, если при УЗИ выявлены почечные аномалии
Крипторхизм	Лечение стандартным образом в соответствующее время.
Проблемы с кожей: фолликулярный кератоз / рубцующаяся эритема	Избегать сухость кожи, которая может вызываться продолжительными горячими ваннами, мылом и сухим воздухом.
	Применять смягчающие кератолитические вещества. При необходимости (эритематоз) короткие курсы стероидов.
Тестирование генов [10]	По возможности определяется мутация гена <i>PTPN11</i> как самая частая. При ее отсутствии следует анализировать гены: <i>SOS1</i> , <i>RAF1</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> .
проверка зрения: косоглазие, задний сегмент глазные изменения и переднего сегмента глазного отклонения были описаны в NS.	Проведение базового офтальмологического обследования.
	При патологии ведение по усмотрению врача-офтальмолога.
оценка слуха	Аудиологический скрининг новорожденного.
	Проведение базового аудиологического обследования во втором полугодии.
	При патологии наблюдение у сурдолога.
! Анестезия При СН возможны нарушения свертывания, которые должны быть оценены до хирургических процедур, различных манипуляций, в том числе при выборе анестезии. Пациенты с СН могут иметь черепно-лицевые аномалии и / или аномалии позвоночника, которые могут затруднять интубацию или выполнение спинальной анестезии	

Таблица 3 (продолжение)

Рекомендации по ведению СН в детском возрасте (с 1 года до 11 лет)

Системы и рекомендуемые скрининговые исследования	Клинические рекомендации по ведению
ЭхоКГ	Ежегодно в возрасте до 3, а затем в 5 и 10 лет.
	При обнаружении ГКМП дальнейшее наблюдение и лечение у кардиолога.
	При патологии клапанов сердца решать вопрос об оперативном лечении
	Если результаты ЭхоКГ нормальные в возрасте 10 лет и старше, необходимо продолжать следить за сердцем из-за сохраняющего повышенного риска по ГКМП.
Оценка роста	Почти половина детей с СН достигнет конечного роста в пределах нормального диапазона без применения гормона роста.
	Возможен умеренный ответ на терапию гормоном роста, но некоторые пациенты СН продолжают расти в позднем подростковом возрасте / во втором десятилетии (из-за позднего созревания) и тем самым достигают нормального диапазона.
	Конечный рост также зависит от родительского.
Гормон роста (ГР)	За ростом следить по диаграмме роста при СН [3].
	Все дети с ростом ниже среднего для СН должны быть направлены к детскому эндокринологу.
ГР и гипертрофическая кардиомиопатия	Если рост ниже 2,5 SD от среднего по стандартной диаграмме роста при СН, терапию гормоном роста (ТГР) можно назначать без оценки уровня гормона роста (ГР).
Скрининг коагуляции [11]	ГКМП не является противопоказанием для проведения ТГР
	Следует проводить, по крайней мере, один раз в дошкольном и младшем школьном возрасте, и перед большой операцией.
Нейропсихологические и поведенческие проблемы	Аспирин не принимать перед любым хирургическим вмешательством.
	Нейропсихологическая оценка развития. Оценка развития перед школой. Оценка когнитивных способностей с особым вниманием к трудностям в обучении в результате задержки моторики, исполнительной дисфункции и невнимательности. При задержке развития, вызванной гипотонией, назначается ЛФК и физиотерапия. Консультация логопеда при нарушении речи. При задержке развития наблюдение у детского психиатра.

	При необходимости соответствующая поддержка развития и обучение по специальной программе.
Неврология - возможные осложнения при СН включают судороги, гидроцефалию, краниосиностоз и аномалия Арнольда Киари.	При появлении неврологических симптомов провести МРТ.
Опорно-двигательный аппарат	Наблюдение за формой позвоночника. ТГР может привести к нарушению осанки и сколиозу.
	Косолапость встречается у 5% пациентов СН. Лечение обычное.
	При гипермобильности назначать ЛФК.
Оценка питания: при необходимости большинство вопросов, связанных с питанием требуют решение до 18 месяцев жизни.	Провести оценку питания и глотания. При необходимости провести консультацию логопед.
	При частой рвоте исключить желудочно-пищеводный рефлюкс и мальротацию.
	Проведение анти-рефлюксовых мер. При стойкой рвоте или отказе от еды может потребоваться зондовое питание.
Проверка на крипторхизм	При патологии ведение стандартным образом в соответствующее время.
Лимфодемия: Существует повышенный риск развития лимфодемии на протяжении всего детства и дальнейшей жизни.	Ведение должно быть по общим стандартам.
Проблемы с кожей: фолликулярный кератоз / рубцующаяся эритема	Избегать сухость кожи, которая может вызываться продолжительными горячими ваннами, мылом и сухим воздухом.
	Применять смягчающие кератолитические вещества. При необходимости (эритематоз) короткие курсы стероидов. Ретиноиды у некоторых пациентов с СН не эффективны
Глаза: косоглазие, часто встречаются нарушения заднего и переднего глазных сегментов	При необходимости пациент должен быть передан под наблюдение офтальмолога
Слух: пациенты с СН имеют повышенный риск по кондуктивной тугоухости. Нейросенсорная тугоухость встречается редко.	Контроль слуха ежегодно 1-11 лет, чтобы предотвратить проблемы развития речи.
Стоматологический скрининг	При необходимости назначается индивидуальная профилактическая программы стоматологической помощи с раннего возраста
	Регулярные стоматологические осмотры.
	При отсутствии зубов /аномалии прикуса / другие стоматологические аномалии: наблюдение и лечение в детской стоматологической клинике
Кисты челюсти	Консультация стоматолога / обследование в центре челюстно-лицевой хирургии.

Таблица 3 (продолжение)

Рекомендации по ведению СН в подростковом возрасте 11-18 лет.

Системы и рекомендуемые скрининговые исследования	Клинические рекомендации по ведению
ЭхоКГ	Рекомендуется, так как в этом возрасте может быть впервые определена ГКМП. Контроль за сердцем в подростковом возрасте.
Половое созревание	Поскольку ожидается задержка полового созревания, следует проводить консультирование по этому вопросу.
нейропсихологической и поведенческих вопросы	Доступ к получению социальных навыков, и программ, обучение основам самопомощи и навыков повседневной жизни, если это необходимо.
	Контроль настроения и тревожных расстройств, если имеются подозрения.
	При необходимости, рассмотреть назначение психотропных препаратов.
Неврология - возможные осложнения при СН включают судороги, гидроцефалию, краниосиностоз и аномалия Арнольда Киари [9].	При появлении неврологических симптомов провести МРТ.
	Ведение специфических осложнений, в том числе эпилепсии, должно быть по общим стандартам.
Скрининг коагуляции	Следует проводить перед большой операцией, аспирин не назначать перед любым хирургическим вмешательством..
Опорно-двигательный аппарат	Помните, что ТГР может привести к развитию сколиоза.
Скрининг недостаточности щитовидной железы	Контроль гормонов щитовидной железы каждые 3-5 лет у детей старшего возраста и взрослых.
	При патологии ведение должно быть по общим стандартам.
Лимфодемия: Существует повышенный риск развития лимфодемии на протяжении всего детства и дальнейшей жизни.	Ведение должно быть по общим стандартам.
Проблемы с кожей: фолликулярный кератоз / рубцующаяся эритема	Избегать сухость кожи, которая может вызываться продолжительными горячими ваннами, мылом и сухим воздухом.
	Применять смягчающие кератолитические вещества.
	При необходимости (эритематоз) короткие курсы стероидов. Ретиноиды у некоторых пациентов с СН не эффективны
Глаза: косоглазие, часто встречаются нарушения заднего и переднего глазных сегментов	При необходимости пациент должен быть передан под наблюдение офтальмолога
Стоматологический скрининг	При необходимости назначается индивидуальная профилактическая программы стоматологической помощи с раннего возраста
	Регулярные стоматологические осмотры.
	При отсутствии зубов /аномалии прикуса / другие

	стоматологические аномалии: наблюдение и лечение в детской стоматологической клинике
Кисты челюсти	Консультация стоматолога / обследование в центре челюстно-лицевой хирургии.

Таблица 3 (продолжение)

Рекомендации по ведению СН у взрослых 18 лет +.

Системы и рекомендуемые скрининговые исследования	Клинические рекомендации по ведению
Генетическое консультирование	Тестирование доступных в диагностических лабораториях мутаций и оценка рисков для потомства и возможность пренатальной диагностики
Вопросы фертильности	Мужчины с СН должны быть осведомлены о повышенном риске бесплодия
	При необходимости обратитесь к андрологу или эндокринологу.
Внутриутробное развитие и пренатальная диагностика	Пренатальные признаки включают в себя: многоводие, увеличение воротникового пространства, водянку плода и кистозную гигрому, с или без асцита, плеврит, почечные аномалии и врожденные пороки сердца.
	УЗ-скрининг в 11-14 и 18-20 недель. Если мутация родителей известна, можно провести пренатальную ДНК диагностику.
Материнские факторы	Профилактика кровотечения в родах в связи с нарушением свертывания.
Нейропсихологические и поведенческие вопросы	Повторить нейропсихологическую оценку, если у пациента имеются симптомы: нарушение настроения, тревожность, или подозреваются когнитивные нарушения.
	При выявлении отклонений - консультация психиатра, психотерапевта.
	Помощь при проблемах с занятостью, приобретению социальных навыков в самостоятельной жизни.
Неврология - возможные осложнения при СН включают судороги, гидроцефалию, краниосиностоз и аномалия Арнольда Киари.	При появлении неврологических симптомов провести МРТ.
	Ведение специфических осложнений, в том числе эпилепсии, должно быть по общим стандартам.
Скрининг коагуляции	Следует проводить перед большой операцией, аспирин не назначать перед любым хирургическим вмешательством.
Кардиологический скрининг	В случае первичной диагностики СН у взрослого: полное обследование ССС включая ЭхоКГ. У ранее диагностированных взрослых: регулярная оценка состояния имеющихся болезней сердца и

	определение ранее пропущенной патологии аорты.
Легочная артерия	Следить за состоянием клапана легочной артерии.
Скрининг недостаточности щитовидной железы	Контроль гормонов щитовидной железы каждые 3-5 лет у детей старшего возраста и взрослых.
	При патологии ведение как в общей популяции.
Лимфодемия: Существует повышенный риск развития лимфодемии на протяжении всего детства и дальнейшей жизни.	Ведение должно быть по общим стандартам.
Проблемы с кожей: фолликулярный кератоз / рубцующаяся эритема	Избегать сухость кожи, которая может вызываться продолжительными горячими ваннами, мылом и сухим воздухом.
	Применять смягчающие кератолитические вещества. При необходимости (эритематоз) короткие курсы стероидов. Ретиноиды у некоторых пациентов с СН не эффективны
Глаза: косоглазие, часто встречаются нарушения заднего и переднего глазных сегментов	При необходимости пациент должен быть передан под наблюдение офтальмолога
Стоматологический скрининг	При необходимости назначается индивидуальная профилактическая программы стоматологической помощи с раннего возраста
	Регулярные стоматологические осмотры.
	При отсутствии зубов /аномалии прикуса / другие стоматологические аномалии: наблюдение и лечение в стоматологической клинике
Кисты челюсти	Консультация стоматолога / обследование в центре челюстно-лицевой хирургии.

6. Дифференциальная диагностика

Признаки СН перекрываются с рядом синдромов, это следует учитывать при диагностике. Основные синдромы, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику представлены в таблице 4.

Таблица 4

Дифференциальная диагностика синдрома Нунан

Синдром [OMIM]	Отличительные признаки
Алкогольный синдром плода	Микроцефалия Внутриутробное воздействие алкоголя в анамнезе Фенотипические признаки отличаются от наблюдаемых при типичном синдроме Нунан
Синдром Уотсона [193520]	Относительная макроцефалия Узелки Лиша Пятна «кофе с молоком» Нейрофибромы

	Подмышечные веснушки
Синдром Аарского [100050]	Шалевидная мошонка Расщепление мошонки Крипторхизм
Сердечно-кожно-лицевой синдром [115150]	Макроцефалия относительная Долихоцефалия Вьющиеся, грубые, редкие и медленно растущие волосы Тяжелый атопический дерматит Ихтиоз Гиперкератоз Отсутствие бровей и ресниц
Синдром Костелло [218040]	Макроцефалия Большой родничок Грубые черты лица Полные щеки Ограничение движения в локтевых суставах Натяжение ахиллова сухожилия Вялая, легко растяжимая кожа Глубокие ладонные и подошвенные складки
Синдром LEOPARD [151100]	Множественные лентиго Пигментные пятна «кофе с молоком»
Синдром Кинг-Денборо [145600]	Злокачественная гипертермия Респираторный и метаболический ацидоз Гиперкалиемия Гиперфосфатемия Миоглобинурии -

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен осмотр врачом-генетиком	Да/Нет
2.	Выполнен осмотр врачом-детским кардиологом	Да/Нет
3.	Выполнен осмотр врачом-неврологом	Да/Нет
4.	Выполнен осмотр врачом-детским эндокринологом	Да/Нет
5.	Выполнен осмотр врачом-травматологом-ортопедом	Да/Нет
6.	Выполнен осмотр врачом-детским хирургом	Да/Нет
7.	Выполнен осмотр врачом-дерматологом	Да/Нет

8.	Выполнен осмотр врачом-стоматологом детским	Да/Нет
9.	Выполнена эхокардиография	Да/Нет
10.	Выполнено УЗИ почек	Да/Нет
11.	Выполнена коагулограмма	Да/Нет
12.	Проведено базовое офтальмологическое обследование	Да/Нет
13.	Проведено базовое аудиологическое обследование во втором полугодии	Да/Нет
14.	Выполнено исследование уровня соматотропного гормона в крови.	Да/Нет
15.	Выполнено исследование уровня гормонов щитовидной железы.	Да/Нет

Список литературы

1. Noonan JA, Ehmke D.A. Associated non-cardiac malformations in children with congenital heart disease // J Pediatr 1963. № 63. - P. 468-470.
2. OMIM NOONAN SYNDROME 1; NS1.
URL: <https://omim.org/entry/163950?search=163950&highlight=163950>
3. Таблица роста: <http://tomall.ru/paper.php?cod=22>
4. van der Burgt I. Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2:4. URL: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-2-4>.
5. Allanson "Noonan syndrome." Management of Genetic Syndromes. Third edit. Edit. by S. B. Cassidy, J.E.: 2010; 569-86.
6. Noonan Syndrome Guideline Development Group. Management of Noonan syndrome – a clinical guideline (pdf). University of Manchester: DYSCERNE. Available online. 2010. Accessed 10-1-14.
7. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. Available online. Accessed 12-8-16.
8. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM, Noonan JA. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines (pdf). Available online. 2010. Accessed 12-8-16.

9. Ejarque I, Millán-Salvador JM, Oltra S, Pseudo-Martínez JV, Beneyto M, Pérez-Aytés A. Arnold-Chiari malformation in Noonan syndrome and other syndromes of the RAS/MAPK pathway. // Rev Neurol. 2015; 60: 408-12.
10. Denayer E, Peeters H, Sevenants L, Derbent M, Fryns JP, Legius E. NRAS Mutations in Noonan Syndrome. // Mol Syndromol. 2012; 3: 34-8.
11. Briggs BJ, Dickerman JD. Bleeding disorders in Noonan syndrome. // Pediatr Blood Cancer. 2012. 58: 167-72.

Приложение А1. Состав рабочей группы

№	ФИО	Ученая степень	Ученое звание	Почетные звания и награды	Участие в Проф. Ассоциациях
1.					
2.					

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Доказательная база для создания клинических рекомендаций собрана на основании публикаций, вошедших в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE, ORPHANET и OMIM, а также Международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с синдромом Нунан (<https://kr.ihc.com/ext/Dcmnt?ncid=521096050&tfrm=default>).

Были использованы интернет-данные, представленные на международных (<http://noonansyndrome.org>, <http://birthdefects.co.uk>; <http://magicfoundation.org>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составляла 5 лет

Методы использованные для оценки качества и силы доказательств

Оценка уровня доказательств и силы рекомендаций подтверждена консенсусом экспертов. Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. РФ. Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Критерии оценки уровней доказательности и силы рекомендаций приведены в соответствии с градациями, представленными в таблицах 1 и 2 соответственно.

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.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались на экспертном совете главными внештатными специалистами по медицинской генетике МЗ

РФ председателем и членами экспертного совета.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

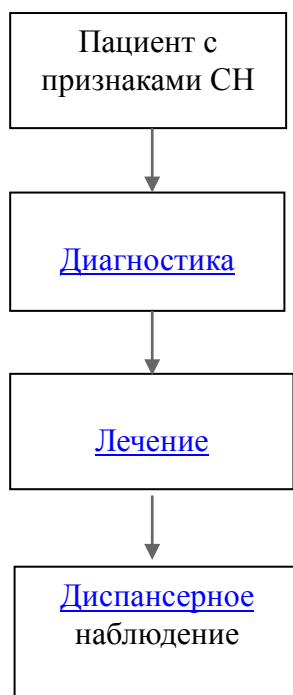
1. Врач-генетик;
2. Врач-педиатр;
3. Врач-терапевт;
4. Врач-невролог;
5. Врач-психиатр;
6. Врач-детский кардиолог;
7. Врач-детский эндокринолог;
8. Врач-травматолог-ортопед;
9. Врач-детский хирург;
10. Врач-стоматолог-детский;
11. Психолог-педагог;
12. Врач-лабораторный генетик.

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (N 323-ФЗ от 21.11.2011 (ред. от 03.07.2016)).
2. Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями (Приказ МЗ РФ от 15.11.2012 года N 917н).
3. Критерии оценки качества медицинской помощи (Приказ МЗ РФ от 7.07.15 № 422 ан).

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

Родителям детей с СН:

- Обращать внимание на полноценное питание и глотание пищи. При любых нарушениях питания обязательно обращаться к врачу-педиатру.
- Контроль слуха ежегодно 1-11 лет, чтобы предотвратить проблемы развития речи.
- Внимательно следить за нервно психическим развитием ребенка.
- Ежегодно проводить Эхо КГ.
- Следует проводить скрининг коагуляции один раз в дошкольном и младшем школьном возрасте, и перед большой операцией.
- Регулярные проходить стоматологические осмотры.

Взрослым пациентам с СН:

- Пациентам с СН рекомендуется ежегодно проходить Эхо КГ.
- Избегать сухость кожи, которая может вызываться продолжительными горячими ваннами, мылом и сухим воздухом. При необходимости следует применять смягчающие кератолитические вещества.
- Медико-генетическое консультирование при планировании беременности.

Для семей с СН существуют международные группы поддержки:

- www.noonansyndrome.org;
- www.cafamily.org.uk;
- www.orpha.net.