

Клинические рекомендации

**Диагностика и лечение синдрома подколенного птеригиума**

Код МКБ 10 : **Q87.2**

ОМIM : **119500**

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.....	6
3. Лечение.....	9
4. Реабилитация.....	10
5. Профилактика.....	10
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	12
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	12
Список литературы.....	13
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	15
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	15
Приложение А3. Связанные документы.....	16
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента.....	17
Приложение В. Информация для пациентов.....	18
Приложение Г.....	18

## **Ключевые слова**

## **Список сокращений**

А-Д синдром - аутосомно-доминантный синдром

кв- килобаза

## **Термины и определения**

Анкилоглоссия - врожденный порок, при котором ткань, соединяющая язык с лингвальной уздечкой, короче, чем необходимо.

Делеция - хромосомные перестройки, при которых происходит потеря участка хромосомы.

Инсерция - генетическая мутация, при которой в последовательность ДНК происходит вставка другой последовательности ДНК.

Интрон - участок гена, не несущий информацию о первичной структуре белка.

Миссенс мутация - точковая мутация, в результате которой измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту.

Мутации сайта сплайсинга - изменения сайта сплайсинга нарушают вырезание интронов из первичного транскрипта мРНК, так что вырезается часть следующего экзона вплоть до последовательности в экзоне, которая похожа на обычный сайт сплайсинга.

Нонсенс мутация - точковая мутация в последовательности ДНК, которая приводит к появлению стоп-кодона, в результате чего происходит преждевременная терминация синтеза нужного белка.

Пенетрантность - частота проявления гена.

Секвенирование - метод определения последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК.

Синехии - сращения органов и тканей между собой, появляющимися между ними соединительнотканными перемычками.

Телекант - латеральное смещение внутренних углов глаз, в то время как межзрачковое расстояние остается в норме.

Экзон - кодирующий участок гена.

Экспрессивность - выраженность фенотипических проявлений гена.

Энхансер - небольшой участок ДНК, который после связывания с ним факторов транскрипции стимулирует транскрипцию с основных промоторов гена или группы генов.

## **1.Краткая информация.**

**1.1 Определение.** Синдром подколенного птеригиума - А-Д синдром с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Характеризуется расщелиной верхней губы с или без расщелины нёба, контрактурами нижних конечностей, отклонениями наружных гениталий, синдактилией пальцев рук и/или ног и пирамидальной кожной складкой над ногтем 1-го пальца стопы. Впервые описан в 1869г. U.Trelat.

**1.2 Этиология и патогенез.** Причиной синдрома являются мутации (чаще миссенс мутации в экзонах 3 и 4) гена IRF6 [N. Maturawa et al.,2010]. Ген расположен на хромосоме 1q32-q41 и кодирует интерферон- регулирующий транскрипционный фактор.

Ген включает 9 экзонов и 8 интронов. Секвенирование гена выявляет патогенетические варианты примерно у 97% индивидуумов с данным синдромом [de Lima et al., 2009]. Частота микроделаций, как причины возникновения синдрома не известна. Интерферон-регулирующий фактор 6 ответственен за дифференцировку эпителиальных клеток. На ранних стадиях внутриутробного развития экспрессия гена IRF6 выявляется в различных участках эмбриона. В этих зонах и возникают аномалии, связанные с синдромом подколенного птеригиума, что объясняет вариабельность клинической картины [J. Ven et al., 2005 ].

**1.3 Эпидемиология.** Точная частота синдрома не известна, но предположена частота около 1:300000 [Froster-Iskenius, 1990]. Имеются сообщения о более, чем 200 случаях синдрома.

**1.4 Кодирование по МКБ 10:** Q. 87.2

## **2. Диагностика.**

Диагноз основывается на наличии ряда характерных клинических признаков и может быть подтвержден молекулярно-генетическим тестированием.

### **2.1. Физикальные данные**

Фенотип синдрома включает [E. Lewis, 1948; A. Rintala et al., 1970; G.D. Leck and J.C. Aird, 1984; U.G. Froster-Iskenius, 1990; I. Ratbi et al., 2014; S.K. Bahetwar at al., 2011]:

- 1.Расщелину губы и / или нёба (91-97%) [УД 3В].
- 2.Фистулы на нижней губе (45,6%)
- 3.Складку кожи, тянущуюся от бугристости седалищной кости к пятке (90%) [УД 3В].
- 4.Расщелину мошонки и крипторхизм у мальчиков (11%)
- 5.Гипоплазию больших половых губ у девочек (24%)

6. Синдактилию пальцев рук (23%) и / или ног (51%)

7. Аномалию кожи вокруг ногтей

8. Характерную пирамидальную складку кожи, покрывающую ноготь 1-го пальца (признак является патогномоничным) [УД 3В].

9. В некоторых неклассических формах описаны нитевидные синехии соединяющие верхние и нижние челюсти (сингнатия) или верхние и нижние веки (анкилоблефарон) [A.Sisti et al., 2017; J.E. Posey et al., 2014].

Рост и интеллектуальное развитие нормальное, хотя имеются несколько сообщений о задержке речевого развития и неспособности к обучению [УД 3В].

## **2.2. Лабораторная диагностика**

Диагноз подтверждается детекцией гетерозиготных патогенетических вариантов в гене IRF6 [УД 3В]. Начинают с секвенирования с 1 по 8 экзона и кодирующего региона 9 экзона [R.L.L. Ferrlira de Lima et al., 2009]. Патогенетические варианты могут включать мелкие внутригенные делеции / инсерции, миссенс, нонсенс и мутации сайта сплайсинга. Если секвенирование гена IRF6 не выявит патогенетический вариант, проводят исследование делеций / дупликаций в гене IRF6. Если молекулярно-генетическое исследование не выявило патогенетический вариант необходимо проводить секвенирование и последующий анализ делеции / дупликации в гене GRHL3. Если не идентифицированы патогенетические варианты в генах IRF6 или GRHL3 проводят секвенирование MCS 9, 7, энхансера, расположенного на 9,7 kb выше сайта старта транскрипции гена IRF6 [W.D. Farhouri et al., 2014].

## **2.3. Дифференциальный диагноз.**

1. Синдром Ван дер Вуда. Пораженные имеют один или несколько следующих пороков развития: врожденную двустороннюю парамедиальную фистулу (ямку) верхней губы или иногда бугорок со свищом, идущим от слизистой железы губы; расщелина губы; расщелина нёба или субмукозная расщелина нёба.

Описаны неклассические формы синдрома: конические возвышения на губе, простые двусторонние ямочки на верхней губе, выпуклости расположенные ниже красной каймы губы, гиподонтия, субмукозная расщелина, расщепление язычка, анкилоглоссия, аномалии конечностей, болезнь Гиршпрунга, потеря слуха.

Секвенирование гена IRF6 выявляет патогенетические варианты примерно у 68% индивидуумов с синдромом. Делеции части или целого гена найдены менее, чем у 2% семей с синдромом [B.C.Schutte et al., 1999].

2. Синдром Ван дер Вуда, тип 2. Связан с гетерозиготным вариантом в гене GRHL3. Wong с соавт., 2001г. описали финскую семью в которой 10 из 11 пораженных

имели расщелину нёба и один расщелину нёба и губы. Только 1 и 11 осмотренных имел ямочки на губе. Патогенетические варианты в гене GRHL3 выявлены у 17% индивидуумов с клиническими проявлениями синдрома, у которых отсутствовали патогенетические варианты гена IRF6 и примерно 5% всех случаев синдрома. Peurgard c соавт., 2014 наблюдали весь ряд, связанных с синдромом ротолицевых расщелин и ямочек на верхней губе. Однако, пораженные наиболее часто имели расщелину нёба, реже-расщелину губы и ещё реже ямочки на верхней губе.

3. Синдром Бартсоиаса - Папаса (синдром подколенного птеригиума, летальный тип). Характеризуется кожной складкой через один или более крупных суставов, расщелиной губы и /или нёба, гипоплазией гениталий, анкилоблефароном, сингнатией и эктодермальными дефектами, включая алопецию, отсутствие ресниц, бровей и ломкие ногти. Характерно отсутствие 1 пальца кисти. Диагноз основывается на клинических проявлениях. Это A-P синдром, вызванный патогенетическими вариантами в гене RIPK 4, расположенном в 21q22.3 [E.Kalay et al.,2012].

4. Синдром Кабуки (синдром грима Кабуки). Характеризуется типичными лицевыми проявлениями (удлинённый разрез глаз с выворотом наружной трети верхнего века; изогнутые и широкие брови, короткая колумелла с опущенным кончиком носа; большие выступающие или чашеобразные уши), небольшие скелетные аномалии, высокие подушечки пальцев на руках. Постнатальная задержка роста. Примерно 40% пациентов с синдромом имеют высокое аркообразное нёбо или его расщелину. Отдельные индивидуумы с синдромом имеют ямочки на верхней губе. Диагноз первично устанавливается клинически. Причиной синдрома являются мутации в генах KMT2D или KDM6A.

5. Бронхоокулофациальный синдром (BOFS). Характеризуется бронхиальными кистами и свищами (45%), дефектами кожи в виде атрофии, очаговой аплазии или рубцевания (57%); глазными аномалиями - микрофтальм, анофтальм (44%), колобомы (47%), стеноз/атрезия носослезного протока (78%); аномалиями лица- гипертелоризм глаз или телекант, широкий кончик носа, приподнятые углы глаз, расщелина губы или ложная расщелина, создающая видимость губы после хейлопластики и или без расщепления нёба, ямки на верхней губе, парез 7-го черепно-мозгового нерва. Деформированные и выступающие ушные раковины , аномалия внутреннего уха и/или слуховых косточек и потеря слуха. Интеллект в норме. Диагноз основывается на клинических находках. Причиной являются мутации в гене TFAP2A.

6. Изолированная расщелина губы и нёба.



7. Смешанная расщелина (расщелина губы с или без расщелины нёба и только расщелина нёба). Смешанная расщелина наблюдается при поражении IFR6 гена, при поражении MSX1 гена, TP 63 гена (ankyloblepharon - ectodermal defect-cleft lip / palate syndrome), FGFR1 гена (isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency), синдроме делеции 22q11.2, фетальном алкогольном синдроме и CHARGE синдроме. Хотя ямочки на губе отсутствуют при этих синдромах, это не позволяет исключить синдром Ван дер Вуда без ямочек губы. Таким образом, эти синдромы должны быть учтены при анализе семей, которых много членов с расщелиной губы и нёба.

8. Анкилоблефарон (синехии век). Присутствуют с рождения и наблюдаются редко при синдроме подколенного птеригиума. Может также встречаться при ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate syndrome, Rapp-Hodgkin синдроме, курчавые волосы-анкилоблефарон- дисплазии синдроме, синдроме Эдвардса.

### **3.Лечение**

В оказании помощи больным могут быть использованы следующие специалисты: ортопеды, урологи, пластические хирурги, диетологи, сурдологи, генетики.

Индивидуумы с расщелиной губы и /или нёба должны быть оценены и пролечены мультидисциплинарной командой специалистов. Оптимальное время для оценки- первые несколько недель жизни, лучше в течении первых нескольких дней [УД 3В].

При расщелине губы оказывается хирургическая, ортодонтическая и стоматологическая помощь [УД 3В]. При расщелине нёба помимо хирургической, стоматологической и ортодонтической, необходима логопедическая помощь и оценка состояния слуха [УД 3В].

Ямочки на губе. Для получения хорошего косметического эффекта может потребоваться хирургическое вмешательство. Ямочки могут быть связаны с мукозными секреторными железами и должны быть иссечены.

Синехии век и рта (анкилоблефарон и сингнатия). Могут требовать хирургического удаления. Лечение сингнатии заключается в разрушении фиброзных тяжей, связывающих альвеолярные края верхней и нижней челюстей, либо адгезий между языком и нёбом в первые дни жизни для восстановления возможности приема пищи и респираторной поддержки [R.Halli et al.,2010; V.Patel et al.,2003; A.H. Jansen et al.,2008]. Проведение данной операции возможно с использованием эндоскопической техники [F.Schonauer et al.,2002 ] [ УД 3В ].

Подколенный птеригиум. Помощь включает физиотерапию, хирургические и ортопедические вмешательства. Одной из наиболее рекомендуемых процедур является

растяжение кожи и мягких тканей путем иссечения фиброзных тяжей и проведения на ранних стадиях Z-пластики [УД ЗВ]. Однако полное удлинение редко достижимо в связи с тем, что нервы и сосуды в пораженном участке укорочены и сращены с соседними тканями. В таких случаях проводят пересадку нервного ствола. Иногда проводят удлиняющую остеотомию бедра или артродез коленного сустава. В некоторых тяжелых случаях методом выбора становится ампутация. Имеется сообщение об использовании аппарата Илизарова при сгибательной контрактуре коленного сустава и эквинной деформации лодыжки, проведенном после безуспешной попытки удаления фиброзного тяжа и удлинения мягких тканей [Н-М.Kim et al., 2009]. Для адекватного предоперационного планирования целесообразно выполнять магнитно-резонансную томографию [S.N. Parikh et al.,2004 ].

Синдактилия. Может требовать хирургического вмешательства.

Аномалии гениталий. Могут требовать хирургического вмешательства, особенно при наличии крипторхизма. Могут приводить к бесплодию.

#### **4. Реабилитация.**

Физиотерапия и лечебная физкультура после проведения оперативного лечения подколенного птеригиума с целью улучшения подвижности в коленном и голеностопных суставах. Логопедические занятия для улучшения речи у детей с расщелиной неба

#### **4.Профилактика и диспансерное наблюдение.**

Предупреждение вторичных осложнений. Своевременное лечение средних отитов, вторичных к дисфункции евстахиевой трубы, связанных с расщелиной неба предотвращает вторичную потерю слуха [УД ЗВ]. Оценка логопедом может помочь в подборе соответствующей логопедической терапии и других методов лечения для детей с вторичной потерей слуха.

Диспансеризация.

1. В первые месяцы жизни необходима еженедельная оценка количества потребляемой пищи и прибавки массы тела [УД ЗВ].

2.Оценка слуха проводится в неонатальном периоде. Время и частота последующих оценок должна основываться на индивидуальных особенностях заболеваний уха и потери слуха. Оценка должна проводиться до конца юношеского периода [УД ЗВ].

3. Оценка состояния зубов должна быть проведена до 12 месячного возраста и продолжена в течении всей жизни.

4. Отоларингологическая оценка должна быть проведена в течении первых 6 месяцев жизни и должна быть продолжена до конца юношеского периода [УД ЗВ].

5. Оценка речевого развития. В возрасте 6 месяцев младенец должен быть осмотрен для оценки предречевого развития. В течении первых двух лет жизни дети должны быть оценены не менее 2 раз, затем оценка ежегодно до 6-летнего возраста. После 6 лет оценка должна быть не реже 1 раза в год до инволюции аденоидов. затем 1 раз в 2 года до созревания зубов и скелета [УД ЗВ].

Медико-генетическое консультирование.

Учитывая переменную экспрессивность и неполную пенетрантность синдрома, потомки и/или сибсы пораженного индивидуума должны быть осмотрены с целью выявления расщелины нёба, включая субмукозную расщелину, аномалии губы (ямки или бугорки) и пирамидальной кожной складки на ногте первого пальца стопы [УД ЗВ].

Проведение молекулярно-генетического в случае, если известен патогенетический вариант гена в семье.

1. Сибсы пробанда.

Риск для сибсов пробанда зависит от генетического статуса родителей пробанда. Если родитель пробанда поражен или имеет патогенетический вариант гена IRF6, риск для сибсов наследующих патогенетический вариант составляет 50%. Примерно 92% индивидуумов с патогенетическим вариантом имеют клинические признаки поражения. Около 70% индивидуумов с патогенетическим вариантом имеют орофациальную расщелину, требующую хирургического вмешательства [УД ЗВ]. Однако, клиническая манифестация поражения переменна и не может быть предсказана у сибсов. В случае, когда родители не поражены риск для сибсов пробанда низкий, но необходимо учитывать возможность неполной пенетрантности у родителей или гонадного мозаицизма. Если патогенетический вариант, найденный у пробанда, не может быть определен в ДНК выделенного из лейкоцитов одного из родителей, то есть два возможных объяснения- гонадный мозаицизм у родителя или мутация de novo у пробанда.

2. Потомство пробанда.

Каждый ребенок индивидуума с патогенетическим вариантом гена IRF6 имеет 50% риск наследования патогенетического варианта. Клиническая манифестация нарушений переменна и не может быть предсказана у потомства [УД ЗВ].

3. Другие члены семьи.

Риск для других членов семьи зависит от статуса родителей пробанда. Если родители поражены или имеют патогенетический вариант в гене IRF6 члены семьи имеют риск.

Пренатальная диагностика.

Ультразвуковые исследования. Можно определить расщелину губы с / без расщелиной нёба у некоторых плодов во втором триместре беременности [УД ЗВ]. Значительно сложнее диагностировать изолированную расщелину неба или ямки на губе. Описан случай пренатальной диагностики синдрома на сроке 17 недель гестации, основанный на визуализации гиперэхогенного тяжа по задней поверхности нижних конечностей и резкого ограничении движения в коленных суставах [А.Р.Плоцкий и др., 2014], а также диагностики сингнатии методом ЗД [Gde.C. Rezend et al.,2013 ].

Молекулярно-генетические исследования. Если патогенетический вариант гена IRF6 был идентифицирован у пораженных членов семьи, пренатальное тестирование во время беременности повышенного риска является методом выбора [УД ЗВ ].

## **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.**

### **Критерии оценки качества медицинской помощи**

Таблица 1. Критерии оценки качества медицинской помощи.

<b>№</b>	<b>Критерии качества</b>	<b>Уровень достоверности доказательств</b>	<b>Уровень убедительности доказательств</b>
1	Достигнут удовлетворительный косметический результат	3	В
2.	Отсутствие нарушения слуха	3	В
3	Отсутствие нарушений речи	3	В
4	Способность к самостоятельному передвижению	3	В

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Two missens mutation of the IRF6 gene in two Japanese families with popliteal pterygium syndrome / N.Matsurawa [et al.] // *Am. J. Med. Gen.*- 2010.- Vol.152A. - P. 2262-2267.
2. Prevalence and nonrandom distribution of exonic mutation in interferon regulatory factor 6 in 307 families with Van der Woude syndrome and 37 families with popliteal pterygium syndrome / R.L. de Lima [et al.] // *Genet. Med.* - 2009. -Vol. 11. - P. 285-289.
3. Ben J., Jabs E.W., Chong S.S. Genomic, cDNA and embryonic expression analysis of zebrafish IRF6, the gene mutated in the human oral clefting disorders Van der Woude and popliteal pterygium syndromes // *Gene Expr. Patterns.* - 2005. -Vol. 5. - P. 629-638.
4. Froster-Iskenius U.G. Popliteal pterygium syndrome // *J. Med. Genet.* - 1990. - Vol. 27. - P. 320-326.
5. Lewis E. Congenial webbing of lower limbs // *Proc.R.Soc.Med.* - 1948. - Vol.41. - P. 64.
6. On sarcomas of the mandibular region / A.Rintala [et al.] // *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* - 1970. - Vol. 4. - P. 109-113.
7. Leck G.D., Aird J.C. An incomplete form of the popliteal pterygium syndrome? // *Br. Dent. J.* - 1984. - № 157 (9) - P. 318-319.
8. Clinical and molecular finding in a moroccan patient with popliteal pterygium syndrome: a case reports / I.Ratbi [et al.] // *Journal of Medical Case Reports.* -2014. - Vol. 8. - P. 471.
9. Bahetwar S.K., Pandey R.K., Bahetwar T.S. Popliteal pterygium syndrome. Orofacial fan general features // *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.*- 2011.- Vol.29.- P. 333-335.
10. Popliteal pterygium syndrome with syngnathia / A.Sisti [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* - 2017 [Электронный ресурс: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00001665-900000000-96713>].
11. Syngnathia and obstructive apnea in a case of popliteal pterygium syngrome / J.E.Posey [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* - 2014.-Vol. 173.- P. 1741-1744.
12. An etiologic regulatory mutation in IRF6 with loss and gain of function effect / W.D.Fakhouri [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* - 2014. - Vol. 23. - P. 2711-2720.
13. Microdeletion at chromosome band 1q32-q41, as a cause of Van der Woude syndrome / B.C.Schutte [et al.] // *Am. J. Med. Gen.* - 1999. - Vol. 84. - P. 145-150.
14. Dominant mutations in GRHL3 cause Van der Woude syndrome and disrupt oral periderm development / M. Peyrard-Janvid [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* - 2014. - Vol. 94. - P. 23-32.
15. Mutations in RIPK4 cause the autosomal-recessive form of popliteal pterygium syndrome / E.Kalay [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* - 2012. - Vol. 90. - P. 76-85.

16. Congenital unilateral maxillo-mandibulo-zygomatic fusion (sygnathia): a case report in an 8-year-old boy / R.Halli [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac.Surg.* - 2010. -V. 39. - P. 500-502.
17. Patel V., Treroux M.C., Reilly J. Popliteal pterygium syndrome with sygnathia // *Paediatr. Anaesth.* - 2003. - Vol. 13. - P. 80-82.
18. Jansen A.H., Johnston G. The Shikani Optical Stilet: a useful adjunct to airway management in a neonate with popliteal pterygium syndrome // *Paediatr. Anaesth.* - 2008. - Vol.18. - P. 188-190.
19. Endoscopic release of intraoral synechiae in popliteal pterygium syndrome / F.Schonauer [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* - 2002. - Vol. 49. - P. 550-552.
20. Kim H-M., Park I-J., Jeong C. Treatment of popliteal pterygium using an Ilizarov external fixator // *Clin. Orthop. Surg.*- 2009.-Vol.1.- P. 236-239.
21. Popliteal pterygium syndrome :implication for orthopaedic management / S.N. Parikh [et al.] // *J. Pediatr. Orthop. B.* - 2004. - Vol. 13. - P. 197-201.
22. Плоцкий А.Р., Сергей Е.А., Мотюк И.Н. Пренатальная диагностика синдрома подколенного птеригиума // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* - 2014. - № 6. - С. 77-82.
23. Prenatal diagnosis of congenital sygnathia by 3D ultrasound and pathological correlation // *J. of Medical Ultrasonics.*- 2013.- Vol. 40.- P. 85-87.

## 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. Генетики;
2. Лабораторные генетики;
3. Педиатры.

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

Уровень достоверности	Источник доказательств
<b>I(1)</b>	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
<b>II(2)</b>	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"
<b>III(3)</b>	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 Сери клинических наблюдений Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
<b>IV(4)</b>	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 1 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 над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
С	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

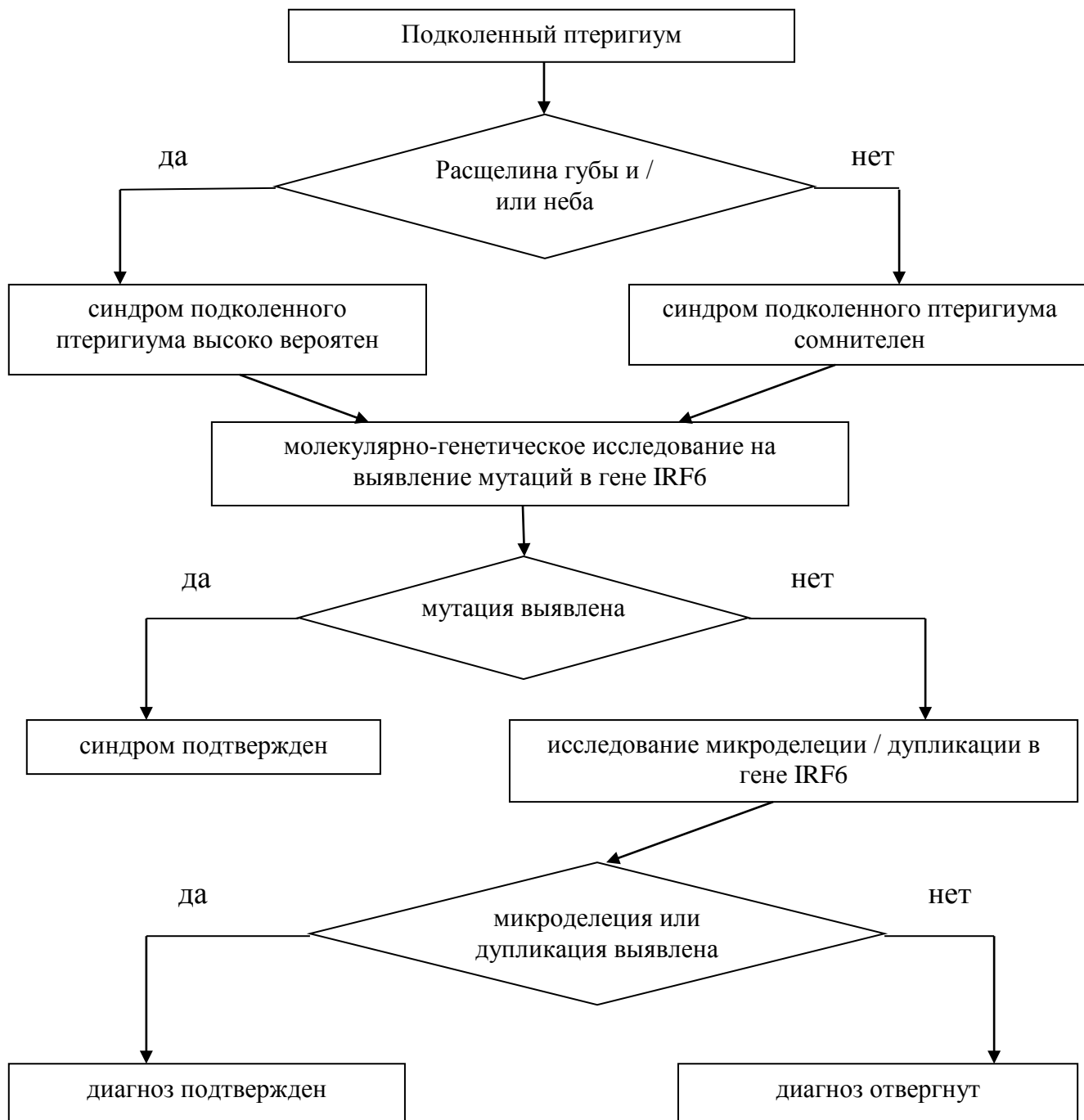
Порядок обновления клинических рекомендаций- один раз в пять лет.

### Приложение А3. Связанные документы

нет



## Алгоритм диагностики синдрома подколенного птеригиума



## **Приложение В. Информация для пациента**

Синдром подколенного птеригиума - редкое наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене IRF6, расположенном на 1 хромосоме. Синдром характеризуется расщелиной верхней губы и / или нёба и наличием кожно-мышечного тяжа, идущего по задней поверхности бедра к пяточному бугру( подколенный птеригиум). Умственное развитие ребенка, как правило, нормальное. Лечение проявлений заболевания занимаются врачи разных специальностей. При расщелине верхней губы оказывается хирургическая, стоматологическая и ортодонтическая помощь. При расщелине нёба данные виды лечения дополняются логопедической помощью. Важным является своевременное лечение средних отитов, для предотвращения вторичной потери слуха у ребенка с расщелиной нёба. С целью устранения подколенного птеригиума используется иссечение тяжей с последующим проведением физиотерапевтического лечения и лечебной физкультуры.

Диспансерное наблюдение за больным включает: еженедельную оценку прибавки массы тела(в первые месяцы жизни); оценку состояние слуха, начиная с периода новорожденности; оценку состояния зубов и оценку речевого развития.

При планировании деторождения пациенту с синдромом подколенного птеригиума необходимо пройти медико-генетическое консультирование по вопросу прогноза потомства, для оценки генетического риска и обсуждения возможности проведения пренатальной диагностики.

## **Приложение Г.**