

клинические рекомендации

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА РОБЕРТСА.

Код МКБ 10 : **Q73.8**

ОМIM: **268300**

Возрастная категория: **дети**

Год утверждения :**2017(пересмотр каждые 5 лет)**

Профессиональные ассоциации: **ассоциация медицинских генетиков**

Оглавление

| | |
|--|----|
| Список сокращений..... | 4 |
| Термины и определения..... | 5 |
| 1. Краткая информация..... | 6 |
| 2. Диагностика..... | 6 |
| 3. Лечение..... | 11 |
| 4. Реабилитация..... | 12 |
| 5. Профилактика..... | 12 |
| 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания..... | 13 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи..... | 13 |
| Список литературы..... | 14 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы..... | 16 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций..... | 16 |
| Приложение А3. Связанные документы..... | 17 |
| Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента..... | 18 |
| Приложение В. Информация для пациентов..... | 19 |
| Приложение Г..... | 19 |

Ключевые слова

Список сокращений

ДНК- дезоксирибонуклеиновая кислота

РНК- рибонуклеиновая кислота

мРНК - матричная РНК

УД - уровень достоверности

Термины и определения

Анеуплоидии - изменение кариотипа при котором число хромосом в клетке не кратно гаплоидному набору.

Ацетилтрансфераза - фермент типа трансферазы, переносящий ацетильную группу на молекулярный субстрат.

Брахицефалия - форма головы, отличающаяся сравнительно большим поперечным и малым продольным диаметром мозгового отдела черепа.

Гетерозигота - клетка, у которой гомологичные хромосомы несут разные формы(аллели) того или иного гена.

Микрогнатия - недоразвитие верхней челюсти.

Микрокорнеа - аномалия развития роговицы глаз, когда роговая оболочка имеет слишком малый размер.

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

Мозаицизм - наличие в тканях генетически различных клеток.

Мутация сдвига рамки считывания - тип мутации в последовательности ДНК, для которой характерна вставка или делеция нуклеотидов в количестве не кратном трём. В результате происходит сдвиг рамки считывания при транскрипции мРНК.

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

Пойкилодермия - изменения кожи, включающие сетчатую гиперпигментацию, атрофию, гемангиэктазии, участки депигментации, шелушения и нередко милиарные лихеноидные папулы, обуславливающие пестрый характер пораженного участка кожи.

Проптоз - выпячивание глазного яблока из полости глазницы.

Фокомелия - отсутствие или значительное недоразвитие проксимального отдела конечности.

Центромера - участок хромосомы, характеризующийся специфической последовательностью нуклеотидов и структурой. Центромера играет важную роль в процессе деления клеточного ядра и в контроле экспрессии генов.

Экзон - кодирующий участок гена.

1.Краткая информация.

1.1. Определение. Синдром Робертса - аутосомно-рецессивный синдром, характеризующийся пре и постнатальной задержкой роста, тяжелыми симметричными редукционными пороками конечностей, черепно-лицевыми аномалиями и тяжелой задержкой умственного развития.

Впервые описан в 1919г. J. Roberts.

1.2. Этиология и патогенез. Причиной заболевания являются мутации в гене ESCO2. Ген локализован в 8p21.1, включает в себя 11 экзонов и кодирует белок относящийся к семейству ESCO2/Ctf 7 ацетилтрансфераз. Предполагают, что он играет роль в образовании сцепления сестринских хроматид в течении S-фазы [B.C.Willians et al.,2003; H.Vega at al.,2005; M.Gordillo et al.,2008]. Мутации в гене ESCO2 весьма разнообразны [H.Vega et al.,2010; H.H.Afifi et al.,2016].Однако все, кроме двух из них, являются мутациями сдвига рамки считывания или нонсенс мутациями, которые приводят к синтезу укороченного белка или к нонсенс опосредованному его распаду. Две миссенс мутации приводят к аминокислотным заменам в домене ацетилтрансферазы. Повреждение функции ESCO2 приводит к недостаточному сцеплению гетерохроматиновых участков и активации контрольной точки веретена деления [McDaruel et al.,2005]. Это приводит к замедлению процесса митоза, увеличению гибели клеток и уменьшению клеточной пролиферации наблюдаемой при синдроме Робертса. Клиническая манифестация синдрома может быть результатом потери клеток- предшественников в процессе эмбриогенеза.

1.3 Эпидемиология. Частота синдрома не известна. В литературе описано примерно 150 индивидуумов с данным синдромом [R.V.Sokolov et al.,2015].

1.4. Кодирование по МКБ 10: Q73.8

2. Диагностика.

Диагноз основывается на характерных клинических проявлениях и подтверждается цитогенетическими и молекулярно-генетическими исследованиями.

2.1. Клинические проявления: по D.J.Van den Bergh et al.,1993; E.S.Goh et al.,2010; R.Abbas et al.,2011; M.Ragavan et al.,2010; E.Keypour et al.,2013].

Пренатальная задержка роста от умеренной до тяжёлой наблюдается у всех пораженных детей[УД 3В]. Средний рост при рождении ниже 3 центили у доношенных и преждевременно родившихся детей. Постнатальная задержка роста (80-99%) может быть от умеренной до тяжелой и коррелирует с тяжестью пороков конечностей и черепно-лицевых аномалий.

Пороки конечностей, включают двустороннюю симметричную тетрафокомелию (80-99%), вызванную мезомелическим укорочением [УД 3В]. Верхние конечности поражаются

более тяжело, по сравнению с нижними. Частота и степень поражения верхних конечностей в порядке убывания: лучевая, локтевая и плечевая. Нижних конечностей- малоберцовая, большеберцовая и бедренная.

В некоторых случаях наблюдается поражение только верхних конечностей.

Другие пороки конечностей включают: олигодактилию и брахидактилию.

Наиболее часто поражен первый палец кисти. Отмечается его проксимальное положение или дигитализация, гипоплазия или агенезия (80-99%). Следующим наиболее часто пораженным является пятый палец- клинодактилия, гипоплазия или агенезия. В тяжелых случаях присутствуют только три пальца(и реже только один палец).

Черепно-лицевые аномалии включают расщелину губы и /или нёба (30-79%), выступающую премаксиллярную область, микрогнатию (30-79%), микробрахицефалию (80-99%), срединную лицевую капиллярную гемангиому (30-79%), уплощение маляров (80-99%) [УД ЗВ]. Легко пораженные индивидуумы не имеют поражения нёба или имеют только аркообразное нёбо (5-29%). Большинство тяжело пораженных имеют черепно-мозговую грыжу, расположенную в области лобной, решетчатой, носовой и верхнечелюстной костей.

Наблюдается корреляция между степенью вовлечения конечностей и лица. Индивидуумы с легкими поражениями конечностей имеют также легкие черепно-лицевые аномалии, в то время, как имеющие тяжелые поражения имеют обширные кранио-фациальные поражения [H.Vega et al.,2010].

Поражения других органов и систем:

Сердце- дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок (5-29%), открытый артериальный проток, клапанный стеноз аорты [M.Dogan et al.,2014];

Почки- поликистоз почек, подковообразные почки (5-29%);

Мужские гениталии- увеличенный пенис (30-79%), кажущийся относительно большим по отношению к редуцированным конечностям, крипторхизм (30-79%);

Женские гениталии- увеличенный клитор (30-79%);

Волосы- редкие серебристо-белые волосы на голове (80-99%);

Паралич черепно-мозговых нервов (редко);

Болезнь Моямоя (редко);

Инсульты (редко);

Интеллектуальные способности. Нарушение интеллекта присутствует у большинства пораженных (30-79%) [УД ЗВ]. Однако есть сообщения об нормальном интеллектуальном и социальном развитии [E.Maserati et al.,1991; K.R. Holden et al.,1992].

2.2. Лабораторная диагностика.

Цитогенетические исследования. Стандартные цитогенетические препараты окрашенные по Гимза или С-дифференциальной окраской выявляют характерные хромосомные нарушения в виде преждевременного разделения центромеры (PCS) и отделения гетерохроматинового региона (также названного гетерохроматиновым отталкиванием (HR) в большинстве хромосом [УД 3В].

Гетерохроматиновый участок длинного плеча Y- хромосомы часто широко отделен в метафазных пространствах. В культуре клеток при синдроме Робертса часто встречаются анеуплоидии и микронуклеации. Носительство не может быть определено с помощью цитогенетического исследования.

Молекулярная диагностика.

Идентификация двух мутаций в гене ESCO2 у индивидуумов с подозрительными клиническими проявлениями [УД 3В]. Для определения носительства у родственников требуется предшествующее определение мутаций, вызвавших болезнь в семье.

2.3. Дифференциальный диагноз.

В случаях умеренных проявлений манифестации необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими синдромами:

Синдром Баллера-Герольда. Характеризуется коронарным краниосиностозом, проявляющимся брахицефалией с глазным проптозом и выступающим лбом; дефектом лучевой кости, проявляющимся олигодактилией, аплазией и гипоплазией 1-го пальца кисти и/или аплазией или гипоплазией лучевой кости; задержкой физического развития и пойкилодермией. При этом синдроме выявлены мутации в гене RECQL4. Ген кодирует один из белков семейства RECQ хеликаз. Хеликазы - белки, разделяющие цепи двухцепочечных молекул ДНК или внутримолекулярные связи в молекуле РНК. Белок RECQL4 играет важную роль в репликации и репарации ДНК. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

Анемия Фанкони. Характеризуется физическими отклонениями, присутствующими у 60-75% пораженных индивидуумов. Они включают низкий рост, нарушение пигментации кожи, пороки 1-го пальца кисти, предплечья, скелета, глаз, почек и мочевыводящей системы, ушей, сердца, желудочно-кишечного тракта, полости рта, центральной нервной системы; глухоту, гипогонадизм и задержку развития. Диагноз основывается на определении хромосомных aberrаций (поломки, перестройки и т.д.) в клетках после культивирования в присутствии диэпоксидбутана или митоцина. Молекулярно-генетическая диагностика осложняется наличием по крайней мере 15 генов, ответственных за известные комплементационные группы(A,B,C,D1,D2,E,F,G,I,J,L,M,N,O и P).

Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

В случае тяжелых проявлений необходимо дифференцировать:

Тромбоцитопения-аплазия луча (TAR-синдром). Характеризуется двусторонним отсутствием луча с присутствием обоих 1 пальцев кисти и тромбоцитопенией, которая с возрастом исчезает. Могут наблюдаться другие пороки скелета (верхних и нижних конечностей, ребер и позвонков), сердца, мочеполовой системы (почечные аномалии и агенезия матки, шейки и верхней части влагалища). Наличие расщелины губы и нёба в сочетании со скелетными аномалиями, такими, как отсутствие луча более характерно для синдрома Робертса, чем для TAR-синдрома. Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу и является результатом компаунд гетерозиготности по мутациям в гене RBM8A.

Тетра-амелия, X-сцепленная (тетрафокомелия Циммера). Характеризуется тетра-амелией, расщеплением лица, отсутствием шеи и носа, атрезией ануса. Другие находки включают: отсутствие лобных костей, гипоплазию легких и его аденоматозный порок; отсутствие щитовидной железы; дисплазию почек, желчного пузыря, селезенки, матки и яичников и неперфорированное влагалище.

Синдром тетра-амелии. Характеризуется полным отсутствием всех четырех конечностей, пороками черепа и лица (расщелина нёба, микрогнатия, атрезия хоан, отсутствие носа); глаз (микрофтальмия, микрокорнеа, катаракта, колобома); мочеполовой системы (агенезия почек, сохраненная клоака, отсутствие наружных гениталий, агенезия влагалища); ануса(атрезия); сердца; легких(гипоплазия / аплазия); скелета (гипоплазия / отсутствие тазовых костей, отсутствие ребер, отсутствие позвонков) и центральной нервной системы (агенезия зрительных нервов, обонятельного нерва, мозолистого тела, гидроцефалия). Синдром обусловлен мутациями в гене WN13.

Спленогонодальное сращение с дефектом конечностей и микрогнатией. Характеризуется сращением между селезенкой и гонадами или остатками мезонефроса. Также наблюдается тетраамелия и легкие отклонения со стороны нижней челюсти и рта (микрогнатия, множественные непрорезавшиеся зубы, скученность верхних резцов и глубокое узкое V-образное небо без расщелины. Тип наследования - аутосомно-доминантный.

Синдром ДК-фокомелии. Характеризуется фокомелией, тромбоцитопенией, энцефалоцеле и пороками мочеполовой системы. Дополнительные пороки включают: расщелину неба, отсутствие лучевой кости и пальцев, атрезии ануса, нарушение лобуляции легких и агенезию диафрагмы. Тип наследования- аутосомно-рецессивный.

Синдром Холта-Орама. Характеризуется: 1.Пороками верхних конечностей в вовлечении лучевой кости, тенора и костей запястья.2. Врожденными пороками сердца. Среди них наиболее часто встречаются вторичные ДМПП и ДМЖП, особенно в мышечно-

трабекулярной части перегородки и/или 3.Нарушение сердечной проводимости. Иногда наблюдается фокомелия. У более 70% пораженных идентифицируется мутация в гене TBX5. Этот синдром может быть исключен у индивидуумов с врожденными пороками следующих органов: только лучевая кость, почки, позвоночник, черепно-лицевые, потеря слуха или пороки ушей, нижних конечностей, ануса или глаз. Тип наследования - аутосомно-доминантный.

Талидомидная эмбриопатия. Характеризуется аномалиями длинных костей конечностей. Кости верхних конечностей поражены в порядке убывания частоты: 1 палец кисти, лучевые кости, плечевые, локтевые и, наконец, пальцы на локтевой стороне кисти. В крайних случаях лучевая кость, локтевая и плечевая отсутствуют, и кисти растут из плеч. Ноги могут быть поражены, но менее тяжело. Второй большой группой врожденных пороков развития, характерной для этого синдрома, является нарушения развития ушей (анотия, микротия, добавочные ушные раковины) и глаз (колобома радужки, анофтальмия, микрофтальмия). Возможны дефекты внутренних органов: сердца, почек, мочевыводящих путей, пищеварительного и полового трактов. Талидомид был снят с использования в 1960-х годах из-за сообщений о его тератогенности.

Нарушения с подобными, но не идентичными цитогенетическими находками.

Синдром Корнелии де Ланге. Характеризуется своеобразными чертами лица, задержкой роста, гирсутизмом, редукционными пороками верхних конечностей, которые ранжируются от едва различимых отклонений фаланг до олигодактилии. Черепно-лицевые поражения включают: синофриз, арочные брови, длинные ресницы, маленький нос с вывернутыми ноздрями, мелкие, широко расставленные зубы, микроцефалию. Часто встречаются дефекты перегородок сердца, желудочно-кишечные нарушения, потеря слуха, миопия, крипторхизм или гипоплазия гениталий. Цитогенетические находки включают преждевременное разделение сестринских хроматид. Примерно у 60% пораженных идентифицируются мутации в гене NIPBL, мутации в генах SMC1A и SMC3 выявляются у небольшого количества пораженных. Тип наследования - аутосомно-доминантный. Мутации в гене SMC1A приводят к X-сцепленным формам.

Мозаичный пестрый синдром анеуплоидии. Характеризуется тяжелой микроцефалией, задержкой роста, нарушением интеллекта, предрасположенностью к опухолевым заболеваниям в детстве и конституциональным мозаицизмом. Цитогенетические находки включают преждевременное разделение центромеры. В митотических клетках выявляются разделенные центромеры и расщепленные хроматиды во всех или в большинстве хромосом. У пациентов с этим заболеванием обнаружены мутации в гене

BUB1B, который кодирует ключевой белок митотического веретена контрольной точки BUBR1. Тип наследования- аутосомно - рецессивный.

3. Лечение.

Перед началом лечения необходимо оценить степень поражения. Для этой цели рекомендуется:

1. Рентгенологическое подтверждение пороков черепа и лица, конечностей и кистей;
2. Оценка рото-лицевых пороков и пороков конечностей для определения необходимости в пластической хирургии;
3. Обследование у офтальмолога;
4. ЭхоКГ и оценка кардиолога при ВПС;
5. Ультразвуковая оценка состояния почек;
6. Мультидисциплинарная оценка, включающая психологическую оценку и оценку физического и психомоторного развития.

Большинство пациентов с синдромом Робертса являются мертворожденными или умирают в младенческом возрасте. Однако необходимо учитывать, что при данном синдроме больные могут иметь нормальный интеллект и здоровую психологическую адаптацию. Помощь таким индивидуумам должна быть направлена на улучшение качества их жизни и максимально полной абилитации. Индивидуумы с тяжелой формой синдрома, которые переживают период новорожденности, сталкиваются с целым рядом медицинских проблем и для оказания помощи, как правило, требуется работа мультидисциплинарной команды специалистов. Возникает потребность в привлечении экспертов в области педиатрии, генетики, офтальмологии, кардиологии, нефрологии, детской неврологии, реабилитации, общей хирургии, ортопедии и стоматологии.

Всестороннее медицинское вмешательство предусматривает также полное и доступное для понимания консультирование родителей, с обсуждением возможного исхода у этих больных [А.В.Карубулут et al.,2001].

Лечение основано на конкретных потребностях пациента и может включать

3.1 Консервативное лечение

1. Активное лечение средних отитов в случае наличия расщелины неба [УД 3В];
2. Медикаментозная терапия в случае задержки психоречевого развития;
3. Консервативная терапия нарушений функции почек и врожденных пороков сердца.

3.2. Хирургическое лечение

Хирургические методы лечения, включают косметическую и реконструктивную хирургию для устранения расщелины губы и/ неба и пороков конечностей (требуются, как правило, несколько операций) [УД 3В].

По показаниям проводится хирургическая коррекция врожденных пороков сердца и пороков почек.

4. Реабилитация

Реабилитация пациента с синдромом Робертса включает в себя:

1. Протезирование [УД 3В];
2. Оценку состояние речи ребенка и ее коррекцию путем логопедических занятий [УД 3В];
3. Медико-педагогическую коррекцию и специальное обучение ребенка в случае наличия у него задержки психомоторного развития [УД 3В].

4. Профилактика и диспансерное наблюдение.

Диспансерное наблюдение включает в себя:

Мониторинг психического и физического развития, оценка частоты перенесенных инфекционных заболеваний;

Регулярная оценка речи, инфекционных заболеваний уха и нарушений слуха в случае наличия расщелины неба;

Ежегодный скрининг для определения задержки в развитии и трудностей в обучении;

Мониторинг в соответствии с имеющимися офтальмологическими, почечными и сердечными нарушениями.

Генетическое консультирование: родители пораженных детей являются облигатными гетерозиготами. Каждый sibс пораженного индивидуума имеет 25% риск быть пораженным, 50% шанс быть бессимптомным носителем и 25% шанс быть непораженным и не быть носителем.

Потомство пробанда. Беременности у индивидуумов с синдромом Робертса редки, Имеются сообщения о двух беременностях [D.M. Parry et al., 1996]. В результате одной родилась здоровая девочка, другой - во втором триместре произошел выкидыш. Потомство индивидуумов с синдромом Робертса является облигатными гетерозиготами по патогенетической мутации в гене ESCO2. Каждый sibс родителей пробанда имеет 50% риск быть носителем. Статус носителя не может быть определен путем проведения цитогенетического исследования.

Период подготовки к беременности - оптимальное время для определения генетического риска, уточнения статуса носителя, а также обсуждения возможности пренатальной диагностики. Целесообразно проведение генетического консультирования молодых людей, которые являются пораженными, носителями или имеют риск быть носителями [УД 3В].

Пренатальная диагностика: проводятся ультразвуковые исследования в сочетании с цитогенетической диагностикой [M.M.Kennedy et al.,2007; D.J. Dulnuan et al.,2011]. При беременности повышенного риска проводится ультразвуковая оценка роста, состояния конечностей, сердца, неба и других органов, которые могут быть поражены при синдроме Робертса. Это сочетается с цитогенетическим исследованием клеток плода, полученных путем биопсии хориона или амниоцентеза[УД 3В]. Если в семье идентифицирована мутация, вызвавшая заболевание, возможно проведение пренатальной диагностики при беременности повышенного риска с помощью анализа ДНК [S.Schulz et al.,2008].

6.Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи.

Таблица 1. Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерии качества | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|----------|--|--|--|
| 1 | Достигнут удовлетворительный косметический результат | 3 | В |
| 2 | Способность к самообслуживанию | 3 | В |
| 3 | Отсутствие нарушения слуха у детей с расщелиной неба | 3 | В |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Two putative acetyltransferases, San and Deco, are required for establishing sister chromatid cohesion / B.C. Williams [et al.] // *Curr. Biol.*-2003.-Vol.13.-P.2025-2036.
2. Roberts syndrome is caused by mutation ESCO2 a human homolog of yeast ECO1 that is essential for the establishment of sister chromatid cohesion / H.Vega [et al.] // *Nat. Genet.*- 2005.- Vol.37.- P.468-470.
3. The molecular mechanism underlying Roberts syndrome involves loss of ESCO2 acetyltransferase activity / M.Gordillo [et al.] // *Hum Mol. Genet.*- 2008.- Vol. 17.- P.2172-2180.
4. Phenotypic variability in 49 cases of ESCO2 mutation, including novel missense and codon deletion in the acetyltransferase rose domain, correlation with ESCO2 expression and establishes the clinical criteria for Roberts syndrome / H.Vega [et al.] // *J. Med. Genet.*-2010.-Vol. 47(1).- P.30-37.
5. Expanding the mutation and clinical spectrum of Roberts syndrome / H.H. Affifi [et al.] // *Congenit. Anom.*- 2016.-Vol.56 (4).- P.154-162.
6. Mapping of a single capable of complementing the defective heterochromatin phenotype of Roberts syndrome cell / McDaruel [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.*-2005.- Vol.77.- P.132-139.
7. Intrapartum diagnostic of Roberts syndrome- case presentation / R.V. Socolov [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.*- 2015.- Vol. 56(2).- P.585-588.
8. Van Den Bergh D.J., Francke U. Roberts syndrome: a review of 100 cases and a new rating system for severity // *Am. J. Med. Genet.*- 1993.- Vol.47(7).- P.1104-1123.
9. The Roberts syndrome/SC phocomelia spectrum - a case report of an adult with review of the literature /E.S. Goh [et al.] // *Am. J. Med. Genet.*- 2010.- Vol. 152A(2).- P.472-479.
10. A child with Roberts syndrome / R. Abbas [et al.] // *J. Coll. Physicicus Surg. Pak.*- 2011.- Vol.21(7).- P. 431-433.
11. Ragavan M., Reddy S., Kumar C. Tetra- amelia with lung hypoplasia and facial clefts, Roberts-SC syndrome: report of two cases // *Ped. Surg. Int.*-2010.- Vol.26.- P.1049-1052.
12. Keypour E., Naghi I., Behman B. Roberts-SC phocomelia syndrome (pseudothalidomide syndrome): A case report // *J. Family Reprod. Health.*- 2013.- Vol.7(1).- P.45-47.
13. The Roberts syndrome: a case report of an infant with valvular aortic stenosis and mutation in ESCO2 / M. Dogan [et al.] // *J. Pak. Med. Assoc.*- 2014.- Vol.64.- P.457-460.
14. Roberts syndrome: phenotypic variation, cytogenetic definition and heterozygote detection / E. Maserati [et al.] // *Ann. Genet.*- 1991.-Vol.34.- P. 239-241.
15. Holden K.R., Jabs E.W., Sponseller P.D. Roberts pseudothalidomide syndrome and normal intelligence: approaches to diagnosis and management // *Dev. Med. Child. Neurol.*- 1992.- Vol. 34.- P.534-539.

16. Roberts syndrome from the plastic surgeon 's viewpoint / A.B. Karubulut [et al] // *Plast. Reconstr. Surg.*- 2001.- Vol.108.- P.1443-1445.
17. SC-phocomelia syndrome, premature centromere separation and congenital cranial nerve paralysis in two sisters, one with malignant-melanoma / D.M. Parry [et al.] // *Am. J. Med. Genet.*- 1986.- Vol. 24.- P. 653-672.
18. Kennely M.M., Moran P. A clinical algorithm of prenatal diagnosis of Radial Ray Defects with two and three dimensional ultrasound // *Prenat. Diagn.*-2007.-Vol.27.-P.730-737.
19. Antenatal three-dimensional sonographic features of Roberts syndrome / D.J. Dulnuan [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.*- 2011.- Vol. 284(1).- P.241-244.
20. Prenatal diagnosis of Roberts syndrome and detection of an ESCO2 frameshift mutation in a Pakistani family / S.Schulz [et al.] // *Prenat. Diagn.*- 2008.- Vol.28.- P.42-45.

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. Врачи-генетики;
2. Врачи- лабораторные генетики;
3. Педиатры.

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

| Уровень достоверности | Источник доказательств |
|------------------------------|--|
| I(1) | 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 |
| II(2) | 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" |
| III(3) | 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 |
| IV(4) | Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные |

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

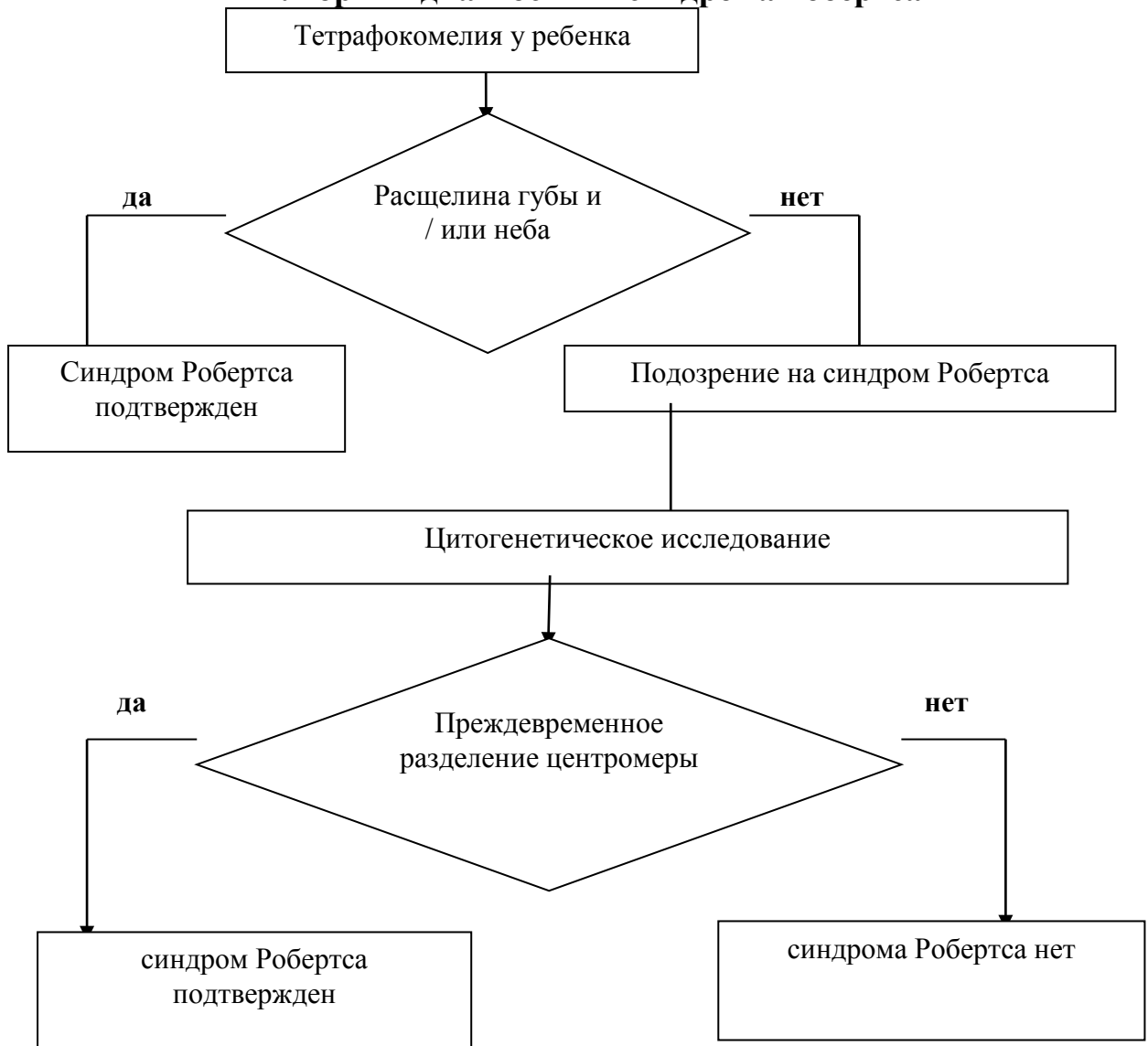
| Уровень убедительности | Описание | Расшифровка |
|------------------------|--|---|
| А | Рекомендация основана на высоком уровне доказательности(как минимум 1 убедительная публикация 1 уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) | Метод/терапия первой линии; 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. Рекомендуются 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 Робертса



Приложение В. Информация для пациентов

Синдром Робертса- наследственное заболевание, проявляющееся выраженным двусторонним укорочением рук и ног, внутриутробной задержкой роста, частыми расщелинами губы и / или неба и задержкой умственного развития. Учитывая множественность поражений, ребенок нуждается в помощи специалистов различного профиля: педиатров, детских невропатологов, хирургов, ортопедов, стоматологов, логопедов, отоларингологов и т.д.

Для устранения имеющихся пороков развития конечностей и челюстно-лицевой области используются хирургические методы лечения. При наличии у ребенка расщелины неба, с целью профилактики нарушений слуха, показано активное лечение средних отитов. Имеющаяся у ребенка задержка психомоторного развития требует проведения медикаментозной терапии и занятий со специалистами по коррекционной педагогике. Является обязательной оценка речевого развития ребенка и коррекция выявленных нарушений путем проведения логопедических занятий. Ребенок нуждается в диспансерном наблюдении участкового педиатра и детского невропатолога с целью проведения мониторинга психического и физического развития, оценки частоты перенесенных инфекционных заболеваний. В период подготовки к беременности родителям больного и молодым людям, страдающим синдромом Робертса необходимо пройти медико-генетическое консультирование для определения прогноза потомства и обсуждения возможностей пренатальной диагностики.

Приложение Г.