

Клинические рекомендации

Синдром Ван-дер-Вуда

МКБ-10: **Q 38.0**

возрастная категория: **взрослые, дети**

год утверждения **2017(пересмотр каждые 5лет)**

профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация генетиков и неврологов.**

Оглавление	
Ключевые слова.....	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1.Краткая информация.....	6
2.Диагностика.....	7
3.Лечение.....	10
4.Реабилитация.....	11
5.Профилактика.....	12
6.Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	12
Список литературы.....	13
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	14
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	15
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	16
Приложение В. Информация для пациентов.....	17

Ключевые слова

расщелина губы и неба, ямочки на губах

Список сокращений

ВПР – врожденный порок развития

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

СВВ – синдром Ван-дер-Вуда

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧЛО – челюстно-лицевая область

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалография

Термины и определения:

Расщелина губы и /или неба – это тяжелый порок развития челюстно-лицевой области, проявляющийся нарушением непрерывности верхней губы, альвеолярного отростка и неба и сопровождающийся значимыми функциональными нарушениями.

Синдром – это совокупность симптомов с общими этиологией и патогенезом.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Синдром Ван-дер-Вуда редкий генетический синдром отличительной особенностью, которого являются ямочки на нижней губе, часто в сочетании с расщелиной верхней губы и /или нёба и отсутствием вторых премоляров [1,2,3,9,10,11].

Данное нарушение является наиболее распространенной моногенной причиной расщелины верхней губы и неба и встречается у 2% пациентов с данным пороком. Ямочки на нижней губе встречаются у 80% пациентов и являются единственным проявлением заболевания у 64% пациентов, они, как правило, расположены две симметрично, в некоторых случаях может быть только одна ямка, расположенная посередине губы или сбоку. Ямочки представляют собой маленькие дополнительные добавочные слюнные железы, в которых можно обнаружить постоянные накопления слюны и слизистые выделения. С возрастом, они часто становятся простыми и относительно малозаметными углублениями. Количество, глубина, диаметр и другие характеристики этих ямок могут сильно варьировать внутри одной семьи.

Расщелины верхней губы и /или нёба, также частый признак, он диагностируется у 21 % пациентов. Расщелины верхней губы могут быть одно или двусторонними с затрагиванием твердого и мягкого неба. Иногда встречаются подслизистые расщелины нёба, которые могут быть пропущены при обычном визуальном осмотре. Расщепление небного язычка также может присутствовать у некоторых лиц с СВВ.

Гиподонтия (отсутствие некоторых зубов) является одним из самых распространенных зубных проявлений у детей с этим синдромом [1,2].

У пациентов с СВВ рост, развитие и интеллектуальные способности не страдают.

1.2 Этиология и патогенез

СВВ имеет аутосомно-доминантный тип передачи с пенетрантностью до 80% и различной экспрессивностью [1]. Он обусловлен мутацией гена интерферон-регулирующего транскрипционного фактора 6 (IRF6), который расположен на длинном плече 1-й хромосомы в регионе 1q32-q41, участвующем в развитии эпидермиса и регуляции развития черепно-лицевой области. Мутации IRF6 также причинно связаны с синдромом подколенного птеригиума. Подозрение на СВВ основывается на клинических данных и может быть подтверждено с помощью молекулярно-генетического обследования на IRF6, что делает доступной более точную постановку диагноза. Мутации гене IRF6 могут вызывать синдром Ван-дер- Вуда, но и синдром подколенной складки. Замечено, что оба синдрома могут встречаться в одних и тех же семьях [2,6,12].

1.3 Эпидемиология

Популяционная частота синдрома – от 1:100000 до 1:80000 рождений [1,7,8] у европейских и азиатских народностей. Поражает мужчин и женщин в равной степени. Это наиболее распространенный наследственный синдром, проявляющийся расщелинами верхней губы или нёба, был описан Энн Ван-дер-Вауде в 1954 году[2].

1.4 Кодирование по МКБ 10.

Q38.0

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Пациенты СВВ могут предъявлять жалобы на наличие расщелины губы и / или нёба (у лиц старшего возраста могут обнаруживаться следы хирургической коррекции, произведенные на небе или губе) и ямочки на нижней губе. В некоторых случаях может быть гиподонтия (отсутствие латеральных или медиальных резцов, клыков, премоляров на нижней челюсти) как единственное проявление синдрома.

Так как СВВ имеет аутосомно-доминантный тип наследования необходимо осмотреть родителей с целью исключения схожих проявлений, составить родословную на предмет наследственной отягощенности по врожденной патологии челюстно-лицевой области и наличие у членов семьи птеригиумов.

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендовано проведение общего осмотра: оценка фенотипа.

При осмотре можно увидеть характерные ямочки на нижней губе в сочетании с расщелиной верхней губы и /или нёба, отсутствие вторых премоляров.

При осмотре головы обращает внимание на: расположение глаз (гипертелоризм), разрез глаз, наличие сращений век, эпикант, телекант, строение неба, раннее выпадение зубов, гипоплазия эмали, микро и гиподонтия, состояния зубов, ногтей, окраска склер, осматриваются пальцы кистей и стоп на наличие синдактилий, деформаций пальцев, определяется подвижность суставов. Исследуются кожные покровы на предмет ангидроза, гипотрихоза, пигментаций, рост волос, их структура. Измеряется окружность головы, рост и масса тела, оценивается соответствие данных измерений возрасту ребенка, неврологический статус, слух.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: *вышеперечисленные признаки являются основными клиническими проявлениями СВВ их правильная оценка - первичным звеном обследования.*

- Рекомендуется осмотр врачом-генетиком

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *Расщелина губы и неба может быть проявлением множества наследственных синдромов. Поэтому тщательный осмотр позволяет предположить конкретный синдром, назначить специальное обследование с целью исключения возможных сопутствующих патологий. При выявлении множественных врожденных пороках развития назначается кариотип (цитогенетическое исследование пробанда). Врач-генетик проводит сбор анамнеза, при котором выявляет особенности течения беременности (возможное воздействие тератогенных факторов, прием лекарственных средств в первом триместре беременности), генеалогическим методом выявляет семейный характер заболевания (что, прямо указывает на наследственную природу) и определяет тип наследования патологии (доминантный, рецессивный, X-сцепленный)*

- Рекомендуется осмотр врачом - челюстно-лицевым хирургом

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *определение метода, этапов и сроков оперативного лечения расщелины губы и /или нёба.*

- Рекомендуется осмотр врачом-стоматологом

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *оценка стоматологического статуса, своевременности прорезывания зубов, определения зубного ряда, нарушение прикуса. Рентгенологическое обследование по показаниям; санация полости рта по необходимости. Обучение ребенка и родителей гигиене полости рта.*

- Рекомендуется осмотр врачом- ортодонтом

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *оценить степень деформации и положение фрагментов верхней челюсти, произвести ортодонтическую коррекцию как до, так и после оперативного лечения;*

- Рекомендуется осмотр врачом- оториноларингологом

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *определяет наличие скрытых расщелин неба, оценивает состояния и предупреждает развитие осложнений со стороны ЛОР органов;*

- Рекомендуется осмотр врачом- педиатром

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *педиатр оценивает общее состояние пациента, роста-весовые показатели, выявляет сопутствующую патологию, готовит пациента к плановому оперативному вмешательству. При нарушении питания детей с расщелиной губы и неба обеспечивается адекватное кормление, используя специальные приспособления. Зондовое питание подавляет врожденный рефлекс глотания, усугубляет недоразвитие верхней и нижней челюсти, мышц мягкого неба. Не показано у детей без сопутствующей патологии, но может быть использовано у детей с синдромальной патологией и недоношенных. Первоочередной задачей является обучение родителей правильному кормлению ребенка сцеженным грудным молоком и смесями, профилактика аспирации пищи в дыхательные пути. Контроль веса проводится ежедневно. Родители инструктируются по использованию специализированных бутылок и сосок.*

- Рекомендуется осмотр врачом- неврологом

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *оценивает неврологический статус, психо-моторное развитие развития ребенка, при необходимости назначает нейрофизиологические исследования: ЭЭГ, МРТ, видео-ЭЭГ мониторинг.*

- Рекомендуется осмотр врачом-логопедом-дефектологом

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *оценка речевого развития и речевой функции, проведение курса дефектолого-логопедического лечения, обучение ребенка и родителей логопедическим приемам. Занятия с логопедом-дефектологом проводятся в зависимости от возраста пациента.*

Дифференциальная диагностика СВВ

Основной дифференциальный диагноз - синдром подколенного птеригиума, наследуемый по аутосомно-доминантному типу. СВВ отличается более мягким фенотипом, тогда как синдром подколенного птеригиума характеризуется подколенным птеригиумом, синдактилией и аномалиями наружных половых органов. Черепно-лицевые особенности этих двух синдромов значительно перекрываются. Другие нарушения, которые следует учитывать при постановке диагноза, - изолированное расщепление губы и синдром Кабуки[3].

2.3 Лабораторная диагностика

Так как Синдром Ван-дер-Вуда передается аутосомно-доминантно с высокой пенетрантностью 80% и различной экспрессивностью внутри одной семьи данные

признаки могут сильно варьировать от отсутствия резцов, до полного проявления триады симптомов. С целью уточнения диагноза проводится молекулярно-генетический анализ для поиска мутаций всей кодирующей области гена IRF6, методом прямого секвенирования.

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования сердца, мозга, органов брюшной полости и забрюшинного пространства при подозрении на пороки развития.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *крайне редко, но могут встречаться пороки сердца, мозга, внутренних органов, на основе результатов УЗИ могут быть рекомендованы дополнительные исследования.*

- Рекомендуется проведение КТ, МРТ головного мозга по показаниям

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *при подозрении на ВПР ЦНС, которые визуально не определяются.*

- Рекомендуется проведение аудиометрии

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)

Комментарии: *аудиометрия позволяет объективно оценить состояние слуха и выявить нейросенсорную тугоухость, которая редко, но может встретиться.*

2.5 Иная диагностика

Не предусмотрено

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

Специфического лечения СВВ не существует, однако симптоматические мероприятия могут значительно облегчить состояние больного и улучшить качество его жизни.

Комплексное лечение детей с СВВ – чрезвычайно сложный, многоэтапный процесс, требующий большого опыта проведения стандартных плановых операций похожей направленности.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)

3.2 Хирургическое лечение

Расщелины губы и нёба требуют хирургической коррекции сроки и методики, которой определяются челюстно-лицевым хирургом (хейлоринопластика). Реконструкция неба обычно проводится в возрасте около 12 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)

Реконструкция нижней губы может включать применение аллотрансплантата и определяется пластическим хирургом.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)

Хирургическое иссечение ямок на губе выполняется при инфицировании, с целью уменьшения дискомфорта и в косметических целях (например, для улучшения внешнего вида губы или для уменьшения слизистых выделений).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)

Хирургическое удаление слюнных путей решается хирургом и зависит от сложности операции (длины слюнных путей и взаимосвязи с другими близлежащими структурами).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)

3.2 Иное лечение

Психологическая помощь. Клинический психолог и социальные работники оказывают психосоциальную поддержку семье.

4. Реабилитация

Реабилитация пациентов с СВВ при наличии у них расщелин губы и неба грубых врождённых пороков развития направлена на своевременную специализированную помощь, что позволяет обеспечить оптимальный анатомический и функциональный эффект лечения и привести к нормальному физическому психоэмоциональному развитию ребенка. Дети с расщелинами губы и неба обычно обучаются по специализированным программам в специализированных учреждениях. Целесообразны индивидуальные программы обучения в общеобразовательных дошкольных и школьных учреждениях, где дети общаются со своими здоровыми сверстниками.

Регулярность наблюдений пациентов позволяет контролировать качество проводимого лечения на протяжении всего периода реабилитации и вносить коррективы в план ведения пациента в соответствии возникшими изменениями.

Также необходима скоординированная работа команды специалистов: челюстно-лицевого хирурга, генетика, ортодонта, стоматолога, оториноларинголога, сурдолога, педиатра, невролога, дефектолога-логопеда, психолога. Реабилитационные мероприятия проводятся исходя из конкретных клинических симптомов (неврологических, логопедических и т.д.) и подлежат рассмотрению в соответствующих клинических рекомендациях. Ранняя логокоррекция и ортодонтическое лечение направлены на правильное формирование речи, способствует повышению качества жизни [4,5].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика заключается в диагностике данного заболевания, изучении семейной истории заболевания, выявления новых случаев у родственников (скрытые дефекты губы и неба, гиподонтия, птеригиумы), медико-генетическом консультировании, расчете риска передачи заболевания потомству (он составляет 50%), возможности молекулярно-генетического исследования, определения мутации с последующей пренатальной диагностикой (в том числе в спорных случаях).

Планирование беременности, плановое ведение беременной, определение у плода расщелины лица, птеригиумов, в случае выявления тщательное ультразвуковое исследование мозга, сердца и скелета плода, при необходимости проводят инвазивные методы диагностики (кордоцентез) для исключения хромосомной и синдромальной патологии. По результатам исследования создается консилиум специалистов, в ходе которого разрабатываются рекомендации по дальнейшему ведению беременности, информированию родителей о возможных рисках и тактике лечения. При необходимости осуществляется психологическое сопровождение семьи.

Пренатальное выявление нарушений формирования челюстно-лицевой области в сочетании с сопутствующей патологией, утяжеляющей прогноз и течение заболевания предложено прерывание беременности до наступления периода жизнеспособности плода.

После оперативного лечения пациенты должны находиться под наблюдением узких специалистов: челюстно-лицевого хирурга, ортодонта, невролога, педиатра, лор-врача для профилактики осложнений и вторичных изменений.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1. Критерии оценки качества медицинской помощи.

№	Критерии качества	Уровень	Уровень
----------	--------------------------	----------------	----------------

		достоверности доказательств	убедительности рекомендаций
1	Проведена ранняя диагностика СВВ	2	A
2	Проведена инструментальная диагностика	2	A
3	Проведен осмотр специалистами, намечен план хирургического лечения по коррекции расщелины губы и/или неба	2	A
4	Достигнут удовлетворительный косметический и анатомический и функциональный результат	2	A
5	Пациент интегрирован в общество и имеет нормальное физическое и психоэмоциональное состояние	2	A

Список литературы

1. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: КМК, 2007 – 448 с.
2. Кеннет Л. Джонс «Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту» Атлас-справочник. Москва, Практика, 2011.
3. Беляков Ю.А. Стоматологические проявления наследственных болезней и синдромов. М.: Медицина, 1993 – 254 с.
4. Суркин А. Ю. Программа оценки результатов лечения детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба на этапах реабилитации. Автореферат дис. канд. мед. наук. -М., 2004.
5. Соломатина Г. Н. Стимуляция речевого развития детей с врожденными расщелинами губы и неба. // Логопедия. -2004. -№2. – с. 15-22.
6. базы данных OMIM, MEDLINE, ORPHA
7. Agrawal A., Jackson I.T. Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate.// Am J Hum Genet 1995; 6:244.
8. Du X, Tang W, Tian W. Hipoplasia and hypodontia in Van der Woud syndrome.// Cleft Palate Craniofac J. 2005; 42(5):459-460.
9. Spiropopulus MN. Congenital fistulas of the lower lip. // Am J Orthod Oral Surg 2001; 25:102
10. Rizos M. Relationship between lower-lip fistulae and cleft lip and/or palate in Von der Woude syndrome. // Cleft Palate Craniofac J. 1997; 34(3):261.
11. Rintala AE, Ranta R Van der Woude syndrome: a review. Cardinal signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counseling and treatment. //Eur J Orthod. 2004; 26(1):17-248.

12. Onofre MA, Brosco HB, Taga R. IRF-6 mutations in Chinese patients with Van der Woude syndrome. //J Dent Res. 2006; 85(10):-937.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. Петрова Татьяна Юрьевна – генетик, член Российского общества медицинских генетиков.
2. Синельникова Ирина Александровна – генетик, член Российского общества медицинских генетиков
3. Сопрунова Ирина Владимировна – к.м.н., главный внештатный специалист по медицинской генетике министерства здравоохранения Астраханской области, член Российского общества медицинских генетиков

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-генетики
2. Педиатры
3. Челюстно-лицевые хирурги

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

1. Поиск в электронных базах данных.
2. Научные публикации и статьи.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных OMIM, MEDLINE, ORPHA

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

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

Уровень достоверности	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования

	<p>Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных</p> <p>Крупные мета-анализы</p> <p>Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование</p> <p>Репрезентативная выборка пациентов</p>
II (2)	<p>Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных</p> <p>Несколько исследований с небольшим количеством пациентов</p> <p>Хорошо организованное проспективное исследование когорты</p> <p>Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне</p> <p>Результаты не презентативны в отношении целевой популяции</p> <p>Хорошо организованные исследования «случай-контроль»</p>
III (3)	<p>Нерандомизированные контролируемые исследования</p> <p>Исследования с недостаточным контролем</p> <p>Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками</p> <p>Ретроспективные или наблюдательные исследования</p> <p>Серия клинических наблюдений</p> <p>Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию</p>
IV (4)	<p>Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные</p>

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

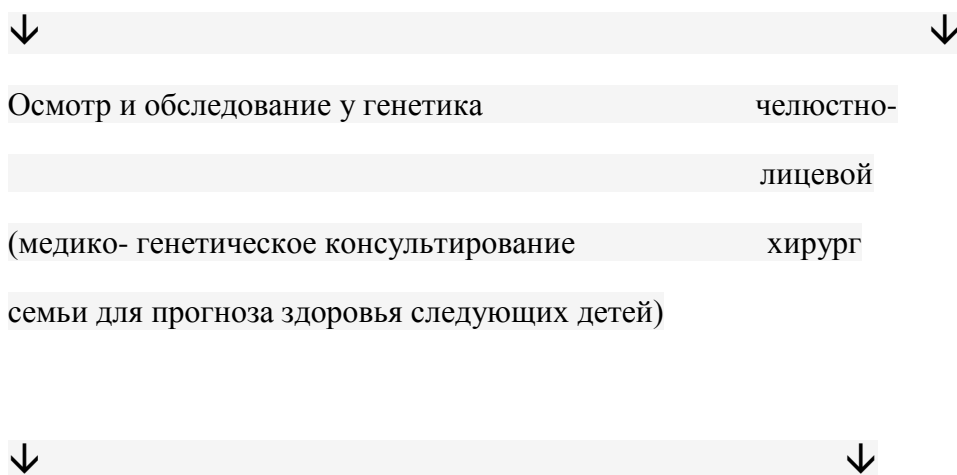
Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
A	<p>Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство</p>	<p>Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией</p>

	пользы над риском)	
B	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
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> 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 Б. Алгоритмы ведения пациента

Алгоритм ведения детей синдромом Ван дер Вуд



Социальная адаптация, занятия с логопедом, дефектологом, посещение общеобразовательных дошкольных, школьных учреждений

Приложение В. Информация для пациентов

СВВ сопровождается тяжелым пороком развития губы и/или неба, требующим оперативного лечения. В послеоперационный период рекомендована длительная комплексная реабилитация, может понадобиться не одна операция, поэтому регулярное наблюдение (не реже раза в 6 месяцев) у специалистов, вовлеченных в процесс лечения (челюстно-лицевой хирург, стоматолог, логопед-дефектолог, ЛОР, педиатр) очень важен для полноценного психоэмоционального и физического развития. Кроме того, пациент должен знать о риске передачи заболевания потомству, поэтому необходимо планировать беременность, пройти медико-генетическое консультирование.