

Клинические рекомендации

**Диагностика и лечение  
синдрома Пфайффера**

МКБ-10: **Q 87.0**

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.....	8
3.Лечение.....	15
4.Реабилитация.....	16
5.Профилактика.....	16
6.Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	17
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	17
Список литературы.....	18
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	19
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	19
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	21
Приложение В. Информация для пациентов.....	22

### **КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА**

синдром Пфайффера, синдромальный краниосиностоз, гипоплазия верхней челюсти, челюстнолицевой дизостоз, синдактилия



## **Перечень используемых сокращений**

ACS5-acroцефалосиндактилия тип 5

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЭЭГ – электроэнцефалография

IQ – коэффициент интеллекта

### **Термины и определения:**

**Акроцефалия** (от греческого асго – высокий) – термин, используемый для описания высокой формы черепа, возникающей при преждевременном синостозировании коронарных и лямбдовидных швов.

**Синдактилия** - полное или частичное сращение соседних пальцев кисти или стопы.

## **1.Краткая информация**

### **1.1 Определение.**

Синдром Пфайффера (вариант написания синдром Пфейффера), акроцефалосиндактилия типа V (ACS5) - аутосомно-доминантное генетически гетерогенное заболевание. В 1964 году немецкий педиатр Рудольф Пфайффер описал больных, особенностью которых были широкие и короткие большие пальцы рук и ног. Проксимальные фаланги больших пальцев рук треугольной или трапециевидной формы и иногда сливаются с дистальными фалангами, т.о. большой палец смотрит в сторону от остальных пальцев. Частыми симптомами заболевания являются деформации черепа в результате краниосиностаза венечного, а иногда сагиттального швов; высокий, широкий лоб; гипертелоризм глаз; мелкие глазницы; экзофтальм; косоглазие; маленький нос с запавшей переносицей; узкая верхняя челюсть; короткие средние фаланги, неполная синдактилии II и III пальцев рук и II и IV пальцев ног. Некоторые формы заболевания характеризуются глухотой из-за аномалий наружного слухового прохода и среднего уха, нарушением интеллектуального развития, стоматологическими нарушениями [1,2,14,15,16].

### **1.2 Этиология и патогенез**

Синдром генетически неоднороден: при этом за развитие состояния отвечают дефекты двух генов, кодируемые ими белки обладают сходными функциями. Первый ген – FGFR1, расположен на 8-й хромосоме и кодирует последовательность белка-рецептора к фактору роста фибробластов-1. Наиболее частым типом генетического дефекта при этом становится миссенс-мутация 252Pro-Arg в экзоне 7а.

Другим геном, мутации которого приводят к развитию синдрома Пфайффера, является FGFR2, ген рецептора фактора роста фибробластов-2 FGFR2 (fibroblast growth factor receptor 2; MIM 176943) приводят к ACS5. Ген FGFR2 локализован на хромосоме 10q26 и состоит из 20 экзонов. Известно 26 мутаций, в основном располагающихся в экзонах 7 и 9 гена, приводящих к развитию заболевания. Однако описаны семьи, в которых отсутствует сцепление как с локусом FGFR1 на хромосоме 8, так и с локусом FGFR2 на хромосоме 10. Ряд мутаций в гене FGFR2, приводящих к ACS5, встречаются при синдроме Крузона. Мутация p. 290 Trp>Cys описана при ACS5. Но в кодоне 290 описана мутация p.290 Trp>Arg, приводящая к классической форме синдрома Крузона, и p.290 Trp>Gly, выявленная у больного с атипически мягкой формой синдрома Крузона. Т.о. кодон 290 может быть основной «горячей точкой» в гене FGFR2. Другой «горячей точкой» является цистеин в положении 342. Эти два кодона локализованы в экзонах 7 и 9, кодирующих

иммуноглобулинподобный домен рецептора. Отмечается эффект возраста отца при образовании мутации de novo. При исследовании происхождения мутаций de novo с помощью внутригенных полиморфных маркеров во всех информативных случаях показано их отцовское происхождение[2,4,11,12].

По причине того, что вышеуказанные белки обладают очень похожими функциями, патогенез синдрома Пфайффера при дефектах гена FGFR1 и FGFR2 тоже весьма схож. В результате миссенс-мутаций изменяется структура экспрессируемого белка, из-за чего полученный рецептор становится неспособен полноценно связываться с веществом-стимулятором (фактором роста фибробластов) и передавать информацию внутрь клетки. Так как фибробласты активно участвуют в процессах остеогенеза в эмбриональный период и в первые годы жизни ребенка, такое изменение рецепторов ведет к разнообразным костным патологиям.

Все известные случаи рождения пациентов с синдромом Пфайффера II типа были спорадическими, получившимися в результате новых мутаций в гене FGFR2 или в каком-то другом, не идентифицированном гене. Большинство пациентов с этой формой умерло вскоре после рождения. Причины смерти включали дыхательную недостаточность, патологию головного мозга, ранние и поздние осложнения.

### **1.2 Эпидемиология**

Синдром Пфайффера является аутосомно-доминантным состоянием с полной пенетрантностью, вариабельной экспрессивностью, половое распределение больных не имеет особенностей – с одинаковой частотой болеют как мальчики, так и девочки. Встречаемость точно не определена, по некоторым данным она составляет примерно 1:100 000 новорожденных. Каких-либо национальных или расовых особенностей в распределении этого заболевания также не выявлено. В отношении синдрома Пфайффера крайне важна ранняя диагностика, так как от времени начала паллиативного лечения во многом зависит прогноз заболевания и качество дальнейшей жизни больного[1,2,4].

### **1.4.Кодирование по МКБ**

МКБ-10 Q 87.0

### **1.5 Классификация.**

На основании клинических данных имеется классификация, которая предложена Майклом Коэном в зависимости от прогноза заболевания [2].

Выделяют три типа ACS5.

-Классический ACS5 относится к типу 1.

-Тип 2 характеризуется черепом в форме клеверного листа и руками и ногами Пфайффера, а также анкилозом локтей.

-Тип 3 похож на тип 2, но у больных череп обычной формы. У больных отмечается тяжелый глазной проптоз, короткое переднее основание черепа. Также для типа 3 характерны различные лицевые изменения. Раннее отставание в развитии отмечается при типах 2 и 3. Эти типы описаны только как спорадические случаи [2].

## **2. Диагностика**

### **2.1 Жалобы и анамнез**

Проводится опрос родителей пациента.

С рождения основная жалоба на деформацию костей черепа, широкие и короткие большие пальцы рук и ног, у некоторых может быть сращение пальцев кистей и стоп. Затем могут появляться жалобы со стороны органов зрения: косоглазие, ограничение подвижности глазных яблок, со стороны нервной системы: отставание ребенка в развитии, повышение внутричерепного давления, и как следствие этого – головные боли, беспокойство, крик и другое исходя, из степени прогрессирования заболевания; потеря слуха, задержка развития.

### **2.2 Физикальное обследование**

- Рекомендовано проведение общего осмотра пациента: оценка фенотипа.

При осмотре у больного с самого рождения или в первые месяцы жизни, можно обнаружить развитие синостоза костей черепа. Акроцефалия — основной и постоянный признак синдрома, но краниостеноз при этом отмечается не всегда. Возможен синостоз коронарного, сагиттального и ламбдовидного швов, что становится причиной деформации головы и лица, повышения внутричерепного давления – это, в свою очередь, способно вызывать ряд вторичных нарушений от нейросенсорных расстройств до глубокой умственной отсталости.

Также при осмотре больного с самого рождения можно обнаружить широкие и короткие большие пальцы рук и ног. Проксимальные фаланги больших пальцев рук имеют треугольную или трапециевидную форму и иногда сливаются с дистальными фалангами, т.о. большой палец смотрит в сторону от остальных пальцев. Частыми симптомами заболевания является сращение пальцев кистей и стоп: неполная синдактилии II и III пальцев рук и II и IV пальцев ног.



Другие поражения лицевого черепа включают: плоский или выпуклый лоб, может развиваться косоглазие, челюсти нередко недоразвиты, наблюдается нарушение прикуса, Расщелины неба встречаются в 14% случаев, экзофтальм и косоглазие выявляются примерно с той же частотой [3].

Редкие симптомы: атрезия хоан, аномалии передней камеры глаза; трахеобронхомаляция, сплошная хрящевая трахея, не разделенная на кольца; ларингомаляция; череп в виде трилистника, синостозы позвонков, плечелучевой синостоз; симфалангия II пальца руки; синдром Арнольда-Киари, гидроцефалия, умственная отсталость, эпилепсия; клинодактилия V пальца рук; незавершенный поворот кишечника; неперфорированный анус; крипторхизм [2].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)**

**Комментарии:** *вышеперечисленные признаки являются основными клиническими проявлениями с. Пфайффера их правильная оценка - первичным звеном обследования для дальнейшей диагностики и лечения.*

- Рекомендуется осмотр врачом-генетиком

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)**

**Комментарии:** *одним из основных клинических проявлений черепно-лицевых дизостозов является фенотипические особенности лицевого черепа. Измерение окружности головы позволяет объективно оценить соответствие размеров головы возрасту ребенка. Генетик выявляет этиологическую причину заболевания, собирает родословную, осматривает родителей, даёт прогноз семье при планировании следующих беременностей.*

- Рекомендуется осмотр врачом-нейрохирургом.

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)**

**Комментарии:** *осмотр врачом-нейрохирургом проводится для комплексной оценки всех аспектов патологии и определения тактики и сроков оперативного лечения затрагивающего мозговую череп. Оценка внутричерепного давления позволяет объективно оценить показания и сроки оперативного вмешательства, операционно-анестезиологические риски.*

- Рекомендуется осмотр врачом - челюстно-лицевым хирургом

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)**

**Комментарии:** для комплексной оценки всех аспектов патологии и определения тактики и сроков оперативного лечения, затрагивающего лицевой череп.

- Рекомендуется осмотр врачом-педиатром

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)**

**Комментарии:** оценивает общее состояние пациента, роста-весовые показатели, выявляет сопутствующую патологию.

- Рекомендуется осмотр врачом-офтальмологом

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)**

**Комментарии:** выявляет признаки внутричерепной гипертензии, признаки атрофии зрительного нерва и отека диска зрительного нерва, зрительные нарушения (косоглазие, снижение остроты зрения и т.д.)

- Рекомендуется осмотр врачом-неврологом

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1)**

**Комментарии:** оценивает неврологический статус, наблюдение в динамике для оценки статико - моторном и психоречевого развития, выставляет показания к проведению нейрофизиологических исследований: ЭЭГ, видео-ЭЭГ мониторинг, МРТ. Следит за интеллектуальным развитием больных, которое часто отстает от возрастной нормы.

- Рекомендуется осмотр врачом- оториноларингологом.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)**

**Комментарии:** оценивает состояние и предупреждает развитие осложнений со стороны ЛОР органов.

- Рекомендуется осмотр врача-ортодонтом.

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 2)**

**Комментарии:** большое количество челюстно-лицевых дизостозов сопровождаются нарушением расположения челюстей и нарушением прикуса. Хирургическое лечение

*таких пациентов всегда сопровождается ортодонтическим этапом, в ходе которого ортодонт оценивает расположение челюстей, проводит ортодонтическую коррекцию, как до, так и после операции.*

- Рекомендуется осмотр врачом-ортопедом

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)**

**Комментарии:** *оценивает наличие ортопедической патологии: синдактилии пальцев кистей и стоп, определяет тактику введения и лечения пациентов, сроки оперативного лечения.*

- 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 и дефектологом проводятся в зависимости от возраста пациента.*

- Рекомендуется осмотр врачом-стоматологом

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2)**

**Комментарии:** *оценка стоматологического статуса, гигиены полости рта, своевременности прорезывания зубов, нарушение прикуса. Рентгенологическое обследование по показаниям.*

#### **Дифференциальная диагностика.**

Дифференциальный диагноз включает в себя другие синдромальные краниосиностовные синдромы, такие как синдромы Апера, Карпентера, Крузона, Сетре-Чотзена, Мюнке и Джексона-Вейса.

В части случаев при синдроме Пфайффера с аномалией черепа в форме трилистника, у больных обнаруживаются пороки развития мозга (микрополигирия, аплазия мозолистого тела, недоразвитие островков Гейла), патология глаз (колобомы радужки, афакия), сердца (аплазия створок аортального клапана), а также атрезия хоан и пилоростеноз [3].

Наиболее тяжелыми аномалии суставов были у детей с пансиностозами, что в ряде случаев требовало хирургического вмешательства. У остальных — рентгенологические изменения отмечались не только в фалангах пальцев, но и в костях предплюсны и плюсны.

### **Течение заболевания**

Центральная нервная система. Для синдрома Пфайффера характерен нормальный интеллект, но дальнейшее его развитие во многом определяется адекватным по срокам оперативным вмешательством. В редких случаях у больных обнаруживается гидроцефалия и мальформация Арнольда Киари, микрополигирия, аплазия мозолистого тела, недоразвитие островков Гейла.

Внутренние органы и системы. Нарушения со стороны внутренних органов и систем организма представлены патологией костей таза, *coxa valga*, пилоростенозом, пупочной грыжей, патологией лор-органов, тугоухостью, частичной атрофией зрительных нервов.

Синдром Пфайффера 1-го типа является наиболее распространенным и благоприятным в прогностическом отношении вариантом заболевания. При этом состоянии уже с самого рождения ребенка отмечаются аномалии развития лица – гипертелоризм, недоразвитие верхнечелюстных костей, расширенные плоские переносица и спинка носа. Иногда могут отмечаться расщепление твердого нёба и экзофтальм. При этой форме синдрома Пфайффера характерные изменения формы черепа сводятся к увеличению его высоты и длины, очень редко отмечается асимметрия. В дальнейшем могут возникать аномалии зубов – искривление зубного ряда, гипоплазия, склонность к кариесу. Деформации костей конечностей сводятся к расширению фаланг первых пальцев на руках и ногах, может отмечаться частичная синдактилия. Нормальный или почти нормальный интеллект [2].

Синдром Пфайффера 2-го типа – более тяжелая форма заболевания, проявляющаяся значительной выраженностью сращения костей черепа между собой и рядом других аномалий. Голова из-за краниосиностоза приобретает характерную форму «трилистника» или «листка клевера», наблюдается значительная гипоплазия средней трети лица, выраженный экзофтальм, тяжелое поражение ЦНС, расширению первых пальцев на руках и ногах, лучелоктевой или плечелучевой синостооз, анкилоз локтевых суставов. По причине грубого нарушения формирования черепа данный тип синдрома Пфайффера характеризуется выраженной умственной отсталостью и рядом неврологических нарушений. Кроме того, синдром Пфайффера 2-го типа часто сопровождается различными пороками развития внутренних органов. Все вышеперечисленные нарушения могут стать причиной летального исхода в раннем возрасте [2,6,8] .

Синдром Пфайффера 3-го типа во многом схож по своим проявлениям со 2 –м типом, но краниосиностоз при этом не приводит к формированию деформации черепа в виде «листка клевера» [2]. У больных отмечается увеличение головы в высоту, пороки развития конечностей (синдактилии, анкилозы суставов), экзофтальм, неврологические нарушения. Для этого варианта синдрома Пфайффера характерно раннее развитие зубов, нередко младенцы уже рождаются с ними (натальные зубы). Также возможны пороки внутренних органов и ранняя смерть из-за совокупности нарушений.

Такое различие в клинической картине и прогнозе различных вариантов синдрома Пфайффера накладывает свой отпечаток на наследование этого заболевания. Так как 1-й тип, особенно в случае своевременного выявления и правильного лечения, характеризуется сохранением нормального уровня интеллекта, фертильности и выживаемости больных, возможна аутосомно-доминантная передача патологии потомству. Более тяжелые 2-й и 3-й типы чаще всего приводят к ранней смерти или глубокой инвалидизации больных, эти варианты синдрома Пфайффера возникают только в результате спонтанной мутации.

### **2.3 Лабораторная диагностика**

1. Цитогенетическое обследование, для исключения хромосомных аномалий.
2. Синдром Пфайффера передается аутосомно-доминантно. Молекулярно-генетическая диагностика проводится для уточнения диагноза с целью поиска мутаций в экзонах 7 и 9 гена FGFR2 и экзоне 7а гена FGFR1 методом прямого секвенирования экзона, с расчетом риска передачи потомству.

### **2.4 Инструментальная диагностика**

Диагностика синдрома Пфайффера производится на основании данных настоящего статуса больного, рентгенологических исследований, молекулярно-генетических анализов. Ранняя диагностика и лечение синдрома Пфайффера крайне важна, так как она позволяет вовремя составить схему паллиативного лечения, тем самым избежать осложнений и значительно улучшить качество жизни больного. Но это справедливо лишь в отношении 1-го типа заболевания, так как при других вариантах патологии комплекс пороков развития настолько тяжел, что практически не оставляет шансов на сохранение интеллекта, а в дальнейшем – жизни больных.

- Рекомендуется проведение рентгенография черепа в 2-х проекциях.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2)**

**Комментарии:** Рентгенография черепа обнаруживает наличие краниосиностоза различной степени выраженности, гипоплазию верхнечелюстных костей, изменение формы глазниц, определяет краниостеноз черепных швов и усиление рисунка пальцевых вдавлений (сужение шва, склерозирование).

- Рекомендуется проведение КТ с 3-х мерной реконструкцией головного мозга

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** данный метод обследования, является основополагающим для пациентов с краниосиностозами для постановки диагноза, уточнения синостозирования швов, исключает пороки развития мозга, определяет особенности лицевого скелета, хоаны, дефекты носоглотки.

- Рекомендуется проведение рентгенографии верхних и нижних конечностей

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Рентгенографически можно определить изменение формы костей больших пальцев рук и ног, исключить анкилозы суставов.

- Рекомендуется проведение ЭКГ; ЭхоКГ

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2)**

**Комментарии:** С целью исключения пороков со стороны сердечно-сосудистой системы.

- Рекомендуется проведение УЗИ внутренних органов

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** для исключения различных пороков развития ЖКТ, мочеполовой системы

- Рекомендуется проведение УЗИ коленных, тазобедренных суставов

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)**

**Комментарии:** для выявления дисплазий тазобедренных суставов и направление к ортопеду.

- рекомендуется проведение аудиометрии

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)**

**Комментарии:** позволит объективно оценить состояние слуха и его нарушения: кондуктивную тугоухость и первичную потерю слуха смешанного генеза. Примечание: сенсоневральное снижение слуха не встречалось, у некоторых было обнаружено в анамнезе воспаление среднего уха. Первичные результаты компьютерной томографии (КТ) показали стеноз и/или атрезия наружного слухового канала, гипоплазию средней впадины уха. Слуховые косточки были гипоплазированы в нескольких случаях[13].

### **3. Лечение**

#### **3.1 Консервативное лечение**

Специфическое лечение отсутствует, применяют мероприятия для предотвращения тяжелых осложнений (в том числе и хирургического характера) и симптоматическую терапию.

Хирургические методики используются для разделение пальцев, пластику черепа и ряд других. Перед хирургическим лечением необходимо провести эндоскопическое исследование гортани и трахеи. Исследуется трахея на предмет сплошной хрящевой трахеи, не разделенной на кольца, способствующей стенозу и невозможности проведения эндотрахеального наркоза.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)**

#### **3.2 Хирургическое лечение**

Основной метод хирургического лечения - краниопластика, своевременная хирургическая коррекция черепного синостоза позволяет избежать значительного роста внутричерепного давления. Поэтому борьба с внутричерепной гипертензией играет центральную роль в паллиативном лечении этого состояния.

Лучшие результаты лечения могут быть достигнуты при проведении операций в максимально раннем возрасте пациента [5,6,7].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)**

Реконструкция верхних и нижних конечностей сводится к разделению пальцев. Врачи-хирурги стараются полностью исправить этот дефект до 5 лет, т.к. нарушение мелкой моторики способствует задержки развития ребёнка.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 3)**

При синдроме Пфайффера также может потребоваться помощь хирургов, если имеются пороки со стороны других органов и систем.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)**

#### **3.3 Психологическая помощь**

Клинический психолог и социальные работники оказывают психосоциальную поддержку семье.

#### **4. Реабилитация**

Реабилитация пациентов с синдромом Пфайффера при наличии у них грубых врождённых пороков развития направлена на своевременную специализированную помощь, что позволяет обеспечить оптимальный анатомический и функциональный эффект лечения и полную реабилитацию. 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 работы команды специалистов: нейрохирурга, челюстно-лицевого хирурга, ортопеда, 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.

Достаточно хорошая реабилитация детей с синдромом Пфайффера возможна как с точки зрения восстановления нормальной функции, так и устранения тяжелых косметических деформаций. Правильно и своевременно пролеченные дети могут рассчитывать на хорошую адаптацию в обществе. При своевременно начатом лечении синдрома Пфайффера 1-го типа выживаемость больных значительно увеличивается. К сожалению, объем медицинской помощи зачастую недостаточен для полноценного лечения больных синдромом Пфайффера 2-го и 3-го типов.

Борьба с внутричерепной гипертензией играет центральную роль в паллиативном лечении синдрома Пфайффера. Если же у пациентов имеется умственная отсталость, то ее выраженность снижается путем психокоррекционной работы.

#### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение**

Профилактика заключается в плановом ведении беременности, в случае выявления заболевания необходимо медико-генетическое консультирование, которое заключается в уточнении диагноза, объяснения риска передачи заболевания потомству, (он составляет 50%), возможности молекулярно-генетического исследования, определения мутации с последующей пренатальной диагностикой.

Пренатальная ультразвуковая диагностика синдрома Пфайффера трудна из-за позднего формирования синостоза, который может быть выявлен в начале III триместра беременности[9,10].



Минимальный комплекс послеоперационного наблюдения включает в себя регулярные (не реже раза в 6 месяцев) осмотры оперирующих хирургов, невролога, офтальмолога, педиатра. При подозрении на рецидив, вторичные деформации, ухудшения неврологического, офтальмологического и других статусов пациента - проведение КТ, МРТ, ЭЭГ и других исследований исходя из клинической картины.

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

Прогноз синдрома Пфайффера определяется вариантом этого заболевания. Первый тип характеризуется относительно благоприятным прогнозом, который зависит от своевременности выявления патологии и правильности подобранного лечения. В благоприятных условиях больные сохраняют нормальный интеллект, доживают до преклонного возраста и способны иметь потомство – при этом риск передачи заболевания потомству составляет 50%. Синдром Пфайффера 2-го и 3-го типов обладает крайне неблагоприятным прогнозом – совокупность неврологических и других нарушений часто становятся причиной летального исхода в раннем детстве. Даже при выполнении паллиативных мероприятий у больных наблюдается выраженная олигофрения и глубокая инвалидизация. Профилактика синдрома Пфайффера, учитывая часто спонтанный механизм развития этого заболевания, возможна только в рамках пренатальной диагностики ультразвуковыми или генетическими методами.

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

Таблица 1. Критерии оценки качества медицинской помощи.

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Проведена своевременная диагностика синдрома Пфайффера	2	A
2	Проведена инструментальная диагностика	2	A
3	Проведены осмотры специалистов, намечен план хирургического лечения по коррекции мозгового и лицевого черепа	2	A
4	Достигнут удовлетворительный косметический и функциональный результат	2	A
5	Созданы условия для нормального роста и развития головного мозга	2	A
6	Нормальное интеллектуальное развитие, пациент интегрирован в	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. Лазюк Г.И., Лурье И.В, Черствой Е.Д. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. Москва « Медицина», 1983.
4. Заболевания нервной системы у детей: В 2-х томах.Т. /Под ред. Ж. Айкарди и др.; пер. с англ.; общ. ред. А.А. Скоромца- М.:Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013.-с.568
5. Бельченко В.А. Черепно-лицевая хирургия: Руководство для врачей.-М:ООО «Медицинское информационное агенство», 2006.-340с.:ил.
6. Лопатин А.В. Краниосиностозы.-М.: Медицина,2003.-112с.
- 7.Лопатин А.В., Ясонов С.А. Общие вопросы ранней диагностики краниосиностозов. Приложение к журналу «Детская больница» Метод. Рекомендации для врачей. Москва, 2005. 26с.
8. Коровенков Р.И., Тибекина Л.М. Поражение нервной системы и органа зрения (справочник практического врача). – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2012. – 504с.
9. Ильина Е.Г., Кротков О.В. и др. Случай пренатальной диагностики синдрома Пфайффера второго типа. // Мед.ген. – 2008. -№4. – С.32-37.
10. Медведев М.В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. 4-е изд., доп., перер. – М.: Реал Тайм, 2016. 640 с.: ил
11. Рогинский В.В., Комелягин Д.Ю. и др. Современный метод лечения детей с врожденными и приобретенными дефектами и деформациями костей лицевого скелета. // Вопр. Прак. Пед. – 2007. – Т.2. -№4. – С. 55-60.
12. Новиков П.В., Семячкина А.Н. и др. Клинические и дифференциально-диагностические признаки краниофациальных дизостозов (синдром Крузона). // Рос. Вест. Перин. Педиат. – 2002. - №4. – С. 31-34.
13. базы данных OMIM,ORPHA, MEDLINE.
- 14.Колтунов Д.Ю. Синдром Пфайффера: клинические проявления и этиология. // Вопр. Диаг. Педиат. – 2010. №3. – С. 42-46.

15. Колтунов Д.Ю., Бельченко В.А. Диагностика синдромальных форм краниосиностозов. // Вопр. Практ. педиат. – 2012. №6. – С. 57-62.

16. Колтунов Д.Ю., Бельченко В.А. Характеристика скелетных деформаций у пациентов с синдромом Аперта, Крузона, Пфайффера. // Вопр. Практ. Педиат. – 2012. №3. – С. 52-55.

#### **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.
4. Ткачева Наталья Владимировна – к.м.н., врач-невролог.

Конфликт интересов отсутствует.

#### **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-генетики
2. Неонатологи
3. Педиатры
4. Невролог

#### **Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:**

1. Поиск в электронных базах данных.
2. Научные публикации и статьи.
3. Клинические рекомендации: Врожденные аномалии костей черепа и лица, врожденные костно-мышечные деформации головы и лица. (Бельченко В.А.; Баранюк И.С.)

#### **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 П1. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств.

<b>Уровень достоверности</b>	<b>Источник доказательств</b>
<b>I (1)</b>	<p>Проспективные рандомизированные контролируемые исследования</p> <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>
<b>II (2)</b>	<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>
<b>III (3)</b>	<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>
<b>IV (4)</b>	<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
А	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I 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) <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 с синдромальными краниосиностозами



Осмотр и обследование у генетика



осмотр и обследование

у невролога,

оценка соматического статуса

(педиатр)



Осмотр, обследование, наблюдение и лечение у черепно-лицевого хирурга



Социальная адаптация, посещение развивающих реабилитационных центров, занятия с логопедом, дефектологом

### **Приложение В. Информация для пациентов**

Синдром Пфайффера (в зависимости от формы) является тяжелым проявлением синдромальных краниосиностозов, но своевременное хирургическое лечение краниостеноза способствует росту и развитию головного мозга, психомоторного и речевого развития, хороший косметический результат адаптирует ребенка в обществе и семье. Рекомендовано выполнять все пред- и послеоперационные предписания лечащего врача. В послеоперационном периоде обязательным является регулярное наблюдение (не реже 1 раза в 6 месяцев) у специалистов, вовлеченных в процесс лечения (челюстно-лицевой хирург, нейрохирург, невролог, офтальмолог, педиатр). Наследование синдрома аутосомно-доминантное, риск передачи потомству составляет 50%. Рекомендовано медико-генетическое консультирование, молекулярно-генетическое обследование с целью выявления мутации в семье с последующей пренатальной диагностикой.

