

Клинические рекомендации

Синдром Смита-Лемли-Опица

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: **Q87.1**

Возрастная группа: **дети, взрослые**

Год утверждения: **2025**

Разработчики клинических рекомендаций:

- Ассоциация медицинских генетиков
- Союз педиатров России
- Ассоциация детских кардиологов России

Оглавление

Список сокращений	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний).....	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.7 Дифференциальный диагноз.....	16
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	19
2.1 Жалобы и анамнез.....	19
2.2 Физикальное обследование.....	20
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	22
2.4 Инструментальные диагностические исследования	24
2.4.1 Инструментальные исследования для диагностики изменений нервной системы	24
2.4.2 Инструментальные исследования для диагностики кардиологических осложнений.....	25
2.4.3 Инструментальные исследования для диагностики осложнений со стороны мочеполовой системы.....	26
2.4.4 Инструментальные исследования для диагностики осложнений со стороны дыхательной системы	26
2.4.5 Инструментальные исследования для диагностики осложнений СЛЮС со стороны желудочно-кишечного тракта	27
2.4.6 Инструментальные исследования для диагностики осложнений со стороны зрительной системы.....	27
2.4.7 Инструментальные исследования для диагностики осложнений со стороны органа слуха.....	30
2.4.8 Инструментальные исследования для диагностики осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата	30
2.5 Иные диагностические исследования	30
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	37

3.1 Медикаментозная терапия	37
3.1.1 Патогенетическая медикаментозная терапия.....	38
3.1.2. Симптоматическая медикаментозная терапия.....	42
3.2 Хирургическое лечение.....	43
3.3 Иное лечение	46
3.3.1. Диетотерапия.....	46
3.3.2. Паллиативная медицинская помощь.....	47
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	47
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	48
5.1 Профилактика.....	48
5.2 Мониторинг состояния пациентов с СЛОС	49
6. Организация оказания медицинской помощи.....	53
6.1 Показания к госпитализации	53
6.2 Показания к выписке пациента из медицинской организации:	53
6.3 Особенности организации оказания медицинской помощи пациентам со СЛОС	54
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	54
Критерии оценки качества медицинской помощи	55
Список литературы	56
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	67
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	71
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	74
Приложение А3.1 Документы и ресурсы, использованные при подготовке клинических рекомендаций	74
Приложение А3.2 Схема метаболических процессов при СЛОС.....	78
Приложение А3.3 Росто-весовые графики у пациентов со СЛОС	79
Приложение А3.4 Аномалии, характерные для пациентов со СЛОС	82
Приложение А3.5 Содержание холестерина в продуктах питания	84
Приложение А3.6 Экстренная памятка при заболеваниях и хирургических вмешательствах	85
Приложение Б. Алгоритм действий врача.....	86
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	93

Список сокращений

АКТГ — адренотропный гормон
АЛТ/АСТ — аланин-/аспартатаминотрансферазы
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗВП — зрительные вызванные потенциалы
ИМТ — индекс массы тела
КСВП — коротколатентные слуховые вызванные потенциалы
КТ — компьютерная томография
МКОЗ — максимально скорректированная острота зрения
МРТ — магнитно-резонансная томография
НИПТ — неинвазивное пренатальное тестирование
НФП — нарушение формирования пола
ОГ — окружность головы
ОКТ — оптическая когерентная томография
РНК — рибонуклеиновая кислота
ПНБ — привычное невынашивание беременности
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РАС — расстройство аутистического спектра
СЗП — свежемороженая плазма
СЛОС — синдром Смита-Лемли-Опица
СОЭ — исследование скорости оседания эритроцитов
ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование
УЗИ — ультразвуковое исследование
УДД — уровень достоверности доказательств
УУР — уровень убедительности рекомендаций
ФЭ — факоэмульсификация
ЦНС — центральная нервная система
ЭКГ — электрокардиография
ЭФИ — электрофизиологическое исследование
Эхо-КГ — эхокардиография
ЭЭГ — электроэнцефалография
ASSR (Auditory Steady State Response) — регистрация ответов мозга на амплитудно-модулированные тоны
SHH (sonic hedgehog) — сигнальный белок

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Синдром Смита-Лемли-Опица (СЛОС, OMIM 270400) — редкое генетическое заболевание, обусловленное дефектом метаболизма холестерина и проявляющееся пренатальным дефицитом роста, задержкой развития и множественными врожденными аномалиями. Характерны микроцефалия, особые черты лица, расщелина неба, пороки сердца, почек, гипоспадия, постаксиальная полидактилия и синдактилия 2-3 пальцев ног. Внешний вид лица характеризуется узким бифронтальным диаметром, птозом век, эпикантом, гипертелоризмом, антимонголоидным разрезом глаз, коротким носом с широкой вдавленной переносицей и открытыми вперед ноздрями, микро- и ретрогнатией, ротированными низко расположенными ушными раковинами.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Синдром Смита-Лемли-Опица – наследственное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Синдром обусловлен дефицитом фермента 7-дегидрохолестерин-редуктазы, который катализирует реакцию превращения 7-дегидрохолестерина в холестерин в заключительном этапе пути биосинтеза холестерина (Приложение А3.2). Причиной дефицита фермента являются мутации в гене *DHCR7*, расположенном на длинном плече хромосомы 11 (11q12-q13). На данный момент описано более 200 различных вариантов в гене *DHCR7* [1]. Миссенс-мутации составляют более 80% от общего числа мутаций. Однако одной из наиболее распространенных является мутация акцепторного сайта сплайсинга с.964-1G>C (IVS8-1G>C), встречающаяся примерно в 28% случаев и ассоциированная с тяжелым фенотипом [2]. Часто встречающиеся нонсенс-вариант с.452G>A (p.Trp151Ter) и миссенс-вариант 1210C>T (p.Arg404Cys) также ассоциированы с тяжелым фенотипом [3, 4]. Три мутации (с.964-1G>C (IVS8-1G>C), с.278C>T (p.Thr93Met) и с.452G>A (p.Trp151Ter)) встречаются в половине случаев заболевания.

Строгая генотип-фенотипическая корреляция не определена, поскольку варианты, выявленные у пациентов с СЛОС, в большинстве случаев в компаунд-гетерозиготном состоянии – подобная молекулярно-генетическая гетерогенность затрудняет выявление корреляции. Однако детальное исследование 207 пациентов с подтвержденным диагнозом показало, что наиболее тяжелым фенотипом будут обладать те пациенты, у которых выявлено либо две нулевые мутации, либо две мутации в положении 352-411 аминокислотной последовательности белка. Более мягким же фенотипом будут обладать пациенты с мутациями в положении аминокислотных остатков 59-94 и/или 119-151 или же с одним патогенным вариантом в N-терминальном конце [5]. Тем не менее, трое больных с тяжёлыми проявлениями синдрома являлись гомозиготами по инсерции 134 пар оснований, которая, как считают, приводит к полной потере функции фермента. В числе больных был плод с голопроэнцефалией, срединной расщелиной губы и нёба, и множественными другими аномалиями, характерными для тяжёлого проявления СЛОС [6]. Более мягкие проявления наблюдались у пациентов с мутациями, в результате которых активность фермента частично сохранялась. Прасад [7] описал девочку с мягким фенотипом синдрома с вариантами с.964-1G>C (IVS8-1G>C) и ранее неописанным с.839A>G (р.Тyr280Cys) в компаунд-гетерозиготном состоянии. У пациентки наблюдался нормальный темп роста, отсутствие признаков дизморфии или серьёзных дефектов, синдактилия 2-3 пальцев ног, мышечная гипотония и умеренная задержка развития.

Патогенетический механизм СЛОС до конца не изучен, однако предположительной причиной заболевания является дефицит холестерина [8], дефицит стеролов, избыток и токсическое воздействие 7-дегидрохолестерина и побочных его продуктов [9] или же комбинация всех вариантов [4]. При СЛОС был описан вторичный дефект метаболизма и накопление холестерина липопротеинов низкой плотности в фибробластах, что свидетельствует о токсическом влиянии 7- и 8- дегидрохолестерина или одного из их метаболитов [10]. Кроме того, в модели СЛОС на мышцах, несущих нулевые мутации в гене *DHCR7*, накопление 7-дегидрохолестерина подавляет биосинтез стеролов. Этот эффект может способствовать аномальному развитию плода за счёт усугубления дефицита холестерина [11]. Остаётся неясным, каков относительный вклад каждой из этих двух аномалий в фенотипические особенности пациентов с СЛОС. Некоторые исследования позволяют предположить наличие обратной корреляции между уровнем холестерина и тяжестью заболевания [8, 12], особенно у детей в возрасте до 2 лет. Впрочем, Райан [9] обнаружил слабую корреляцию между тяжестью заболевания и

уровнем 7-дегидрохолестерина и отсутствие корреляции между уровнем холестерина и тяжестью синдрома в группе из 19 пациентов из Великобритании.

Вне зависимости от того, является ли первичным патогенетическим механизмом снижение уровня холестерина или же повышение 7- и 8-дегидрохолестерина, понятно, что основными факторами, ответственными за клинические проявления СЛОС, являются нарушение количественного соотношения и/или типа синтезируемых в организме стеролов. Поскольку холестерин и родственные соединения, такие как 7- и 8-дегидрохолестерин, являются важнейшими компонентами миелина и других белков центральной нервной системы, изменение профиля стеролов при СЛОС связано с отклонениями интеллектуальной и моторной функции. Выявление пациентов с синдромом Смита-Лемли-Опица и голопрозэнцефалией привело к выводу, что к совместной встречаемости этих двух патологий причастен сигнальный белок SHH (sonic hedgehog) и его рецептор PTCH [13]. Известно, что нарушение функции гена *SHH* является причиной голопрозэнцефалии у человека, а его белковый продукт подвергается аутопротеолизу и формирует холестерил-модифицированный активный продукт. Поскольку холестерил является важным предшественником половых стероидов – тестостерона и эстрогена, гипохолестеринемия приводит к дефициту этих гормонов [14]. Уровень тестостерона снижен как в пренатальный, так и в постнатальный период, что приводит к нарушению формирования пола по мужскому типу и развитию половых органов по женскому типу при мужском генотипе. Снижение продукции эстрогена является причиной низкого уровня эстриола в сыворотке крови матери, что было использовано для разработки алгоритма пренатального скрининга СЛОС, который может быть реализован в рамках существующих скрининговых программ второго триместра беременности [15]. Патогенез других признаков, таких как полидактилия и расщелина неба менее очевиден, но может быть результатом аномальных межклеточных взаимодействий, которые являются результатом нарушения соотношения стеролов в мембранах клеток развивающегося эмбриона. Ускорение роста у детей, получающих добавки холестерина с пищей, указывает на то, что дефицит роста, по крайней мере, частично, обусловлен гипохолестеринемией.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

СЛОС чаще встречается у людей европейского происхождения и редко обнаруживается у лиц африканского или азиатского происхождения. Среди пациентов с СЛОС преобладают мальчики, что указывает на смещение выборки из-за более заметных у мальчиков признаков дефицита маскулинизации и гипогонадизма. В США при исследовании 1503 случайных образцов крови из пятен крови, взятых для скрининга новорожденных, было обнаружено 16 образцов с одним из трех наиболее часто встречающихся патогенных вариантов *DHCR7* [16]. Исходя из этих данных, частота носителей составила примерно 1 на 30, с прогнозируемой частотой СЛОС между 1:1590 и 1:13500. По данным учёта врождённых дефектов в Канаде, Вайе с коллегами [17] оценили частоту встречаемости СЛОС в 1:29 000, у канадцев Европейского происхождения с бóльшей частотой - 1:22 000. Также они провели тестирование 2865 случайных образцов ДНК на пять наиболее распространённых мутаций гена *DHCR7* и определили частоту носительства в 1,22% у белых и 0,79% у чернокожего населения. При исследовании частоты носительства в Польше, около 2,5% из прошедших скрининг оказались носителями одной из двух наиболее распространённых у европейцев мутаций [18]. По этим данным авторы оценили ожидаемую частоту рождения больных от 1:2300 до 1:4000. Такая предсказанная частота встречаемости СЛОС высока, и, в случае её подтверждения, синдром окажется одним из наиболее распространённых аутосомно-рецессивных заболеваний. Однако, большинство исследований указывает на то, что реальная частота рождения больных детей значительно ниже рассчитанной по частоте носительства, что позволяет предположить либо снижение фертильности в парах носителей мутаций гена *DHCR7*, либо высокую частоту прерывания беременности при поражении плода [19].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Кодирование СЛОС по Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра:

Q87.1

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

СЛОС отличается выраженной вариабельностью клинического фенотипа, классифицируется по тяжести на два типа: тип I — множественные аномалии развития, совместимые с жизнью (патогенные варианты не столь критичны; фермент дегидрохолестеринредуктаза вырабатывается, но обладает сниженной активностью); тип II — множественные аномалии развития с ранним летальным исходом (пациенты гомозиготны по патогенным вариантам гена *DHCR7* или имеют несколько сочетанных вариантов, вызывающих полное отсутствие или резкое снижение активности дегидрохолестеринредуктазы) [20, 21].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основными особенностями СЛОС являются возникающий пренатально дефицит роста, микроцефалия, задержка интеллектуального развития, пороки развития. Пороки развития включают микроцефалию, расщелину неба, пороки сердца, почек, головного мозга, ЖКТ, нарушение строения наружных половых органов у мальчиков, постаксиальную полидактилию и синдактилию 2-3 пальцев ног. Почти у всех пациентов наблюдается задержка развития или умственная отсталость. Спектр клинических проявлений вариабелен, описаны пациенты с нормальным развитием и малыми пороками [6]. Чаще встречается такая структурная аномалия как кожная синдактилия второго и третьего пальцев ног, присутствующая более чем в 90% биохимически подтверждённых случаев (Рис. 1).

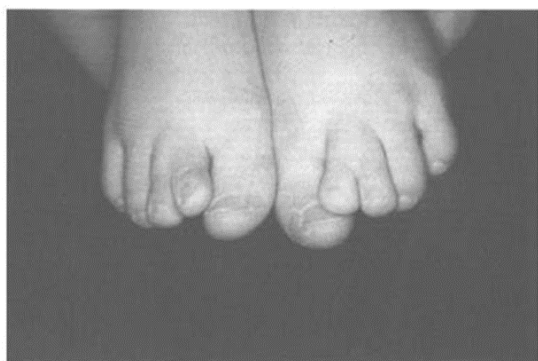


Рисунок 1. Характерная Y-образная синдактилия второго и третьего пальцев ног.



Рисунок 2. Мальчик двух лет с торчащими волосами на лбу, телекантом, открытыми вперёд ноздрями, гладким фильтром и постаксиальным шрамом на левой руке после удаления дополнительного пальца.

Внешний вид

Характерен узкий бифронтальный диаметр, птоз век, эпикант, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, широкая запавшая переносица и открытые вперёд ноздри (Рис. 2). Ушные раковины низкорасположенные и ротированы кзади [22]. Часто присутствует микро- и ретрогнатия. Расщелина неба наблюдается у 40–50% пациентов.

Зубные аномалии включают олиго- и полидентию, гипоплазию эмали, скученность зубов, агенезию зубов, выраженную кривую Шпее (окклюзионную кривизну) и широкие межзубные промежутки между резцами [23, 23]. Шея часто короткая с избыточной кожей на затылке.

Внешние особенности меняются с возрастом и у взрослых могут быть трудноразличимы [9, 22]. Для диагностики могут быть полезны ранние фотографии пациента.

Ранее, на основе фенотипических характеристик, СЛОС подразделяли на тип I (классический) и тип II (тяжёлый). Сейчас, при доступности биохимической и молекулярной диагностики, показано, что фенотип синдрома варьирует в широком спектре. Перед тем как для СЛОС стало доступно биохимическое тестирование, была описана группа пациентов с тяжёлым фенотипом, включающим XY-инверсию пола и раннюю летальность [25]. Теперь известно, что у детей, которым ставился диагноз СЛОС типа II, наблюдаются наиболее сильные нарушения из всего спектра биохимических и фенотипических проявлений СЛОС [8].

Физическое развитие

Часто встречаются недоношенность и тазовое предлежание. У новорожденных наблюдается отставание в физическом и психомоторном развитии, плохое сосание, раздражительность.

Дети и взрослые с СЛОС, как правило, имеют низкий рост, и медленно развиваются.

Показатели физического развития соответствуют уровню ниже 3-го перцентиля, конечный рост находится в пределах 143–170 см [4, 26].

У 80%-84% пациентов диагностируют врожденную микроцефалию. Размер головы изменяется пропорционально другим характеристикам.

В продолжительном исследовании [27] описаны параметры роста и созданы графики роста для пациентов со СЛОС. Стандартные кривые для параметров роста, веса, ИМТ и окружности головы представлены в Приложении А3.3. Наблюдения показывают

задержку роста примерно на два стандартных отклонения ниже норм SDS для соответствующего возраста и пола. При СЛОС характерна аномальная модель роста: кривая роста выглядит относительно линейной с возрастом, в отличие от здоровых детей из общей популяции, которые демонстрируют экспоненциальный рост в раннем детстве, за которым следует выход роста на плато с возрастом [27]. Показатели массы тела снижены примерно на два стандартных отклонения ниже кривой для мальчиков и девочек соответствующего возраста.

Трудности с кормлением/проблемы с желудочно-кишечным трактом

Младенцы с СЛОС часто имеют проблемы с кормлением в сочетании с гипотонией, нарушением моторики ЖКТ и непереносимостью молочных смесей.

Запор является распространенной проблемой и может быть связан с гипотонией, нарушением моторики. Гастроэзофагеальный рефлюкс также часто встречается в младенчестве, у некоторых пациентов с возрастом состояние улучшается.

Заболевания печени могут варьировать от тяжелого холестаза до легкого/умеренного стабильного повышения уровня трансаминаз в сыворотке крови [28]. Стеноз привратника и болезнь Гиршпрунга встречаются редко.

Особенности умственного развития и поведения

Когнитивные функции варьируют от пограничных интеллектуальных способностей до тяжелой умственной отсталости. Нижняя граница нормального интеллекта может наблюдаться у лиц с легкими формами СЛОС [29, 30]. Особенности поведения включают: сенсорную гиперреактивность, раздражительность,

нарушение цикла сна (спят часто всего несколько часов в сутки [31], аутоагрессия (кусание рук и/или удары головой), нарушения аутистического спектра (46–53%), социальный и коммуникативный дефицит [32].

Неврологические нарушения

Мышечная гипотония, которая часто встречается у маленьких детей, влияет на питание и задерживает моторное развитие.

У детей старшего возраста часто наблюдается мышечный гипертонус.

Иногда у пациентов со СЛОС наблюдается эпилептическая активность.

При нейровизуализации у пациентов с СЛОС обычно наблюдаются аномалии, затрагивающие срединные и парасрединные структуры мозга [33]. К аномалиям развития центральной нервной системы относятся следующие [22, 33]:

- нарушения миелинизации;

- расширение желудочков;
- пороки развития мозолистого тела и/или мозжечка;
- мальформация Денди-Уокера и ее варианты;
- голопрозэнцефалия (5%) [34].

Кожные проявления

Фоточувствительность, которая обычно наблюдается при СЛОС, по-видимому, опосредована ультрафиолет-индуцированным повреждением кожи [35].

Фоточувствительность может быть серьезной и возникать в результате даже кратковременного воздействия солнечного света.

Многие пациенты не переносят воздействия солнечного света; другие могут переносить различные периоды воздействия, если правильно одеты и защищены солнцезащитным кремом.

Аномалии репродуктивной системы

Многие пациенты с СЛОС имеют нарушение формирования пола (НФП) и/или аномалии развития половых органов. При этом спектр фенотипов у пациентов с СЛОС довольно широк и зависит от набора половых хромосом/ кариотипа (46,XY или 46,XX), характера дифференцировки гонад и развития наружных и внутренних половых органов [9, 22, 36]. Врожденные пороки развития половых органов диагностируют у 91-100% пациентов мужского пола [9, 36]. У 50% пациентов выявляют гипоспадию и/или двусторонний крипторхизм, расщепленную или гипоплазированные мошонку и яички [37, 38].

Наличие мужского кариотипа (46,XY) у пациентов с развитием гениталий по женскому типу характерно для XY-инверсии пола [39; 40] при тяжелых формах заболевания [41]. Пациенты с кариотипом 46,XY и тяжелыми проявлениями СЛОС характеризуются нарушением дифференцировки гонад по мужскому типу (дисгенезией гонад). Тяжелая степень маскулинизации гениталий ведет к XY-инверсии пола (развитие половой системы по женскому типу при нормальном мужском кариотипе). Примерно у 20-25% пациентов с кариотипом 46,XY с СЛОС отмечают развитие гениталий по женскому типу [9, 38].

Аномалии половых органов у пациенток женского пола с СЛОС, имеющих нормальный женский кариотип (46,XX), как правило, отсутствуют или не выражены,

например, незначительная степень увеличения (гипертрофии) клитора. У пациенток со СЛОС, имеющих кариотип 46,XX, описаны следующие аномалии развития половых органов: дисгенезия гонад с развитием смешанной герминогенной опухоли, гонадобластомы [42], двурогая матка и вагинальная перегородка [43], урогенитальный синус и задний спондилодез губ без клиторомегалии [44], преждевременное половое созревание [45].

Прогноз для пациентов со СЛОС в отношении сохранности функций репродуктивной системы связан с отсутствием/наличием и тяжестью аномалий развития половых органов. Хирургическая коррекция нетяжелых форм гипоспадии, как правило, приводит к хорошему функциональному и косметическому результату у пациентов мужского пола. Функционирование гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников, прохождение полового созревания (пубертата) у большинства пациентов женского пола и части пациентов мужского пола, не нарушены. Однако состояние гаметогенеза и фертильность у пациентов со СЛОС недостаточно изучены. Среди пациентов мужского пола не описано фертильных мужчин. В литературе описан случай беременности, наступившей естественным путем и закончившийся родами здорового ребенка, у женщины с нетяжелой формой заболевания [119]. Учитывая возможности репродукции у некоторых пациентов с СЛОС, при сохранении потенциала фертильности следует проводить тестирование супругов на носительство патогенных вариантов в гене *DHCR7*.

СЛОС в некоторых случаях диагностируют пренатально при выявлении несоответствия фенотипа генотипу – у плодов с XY-инверсией пола (46,XY НФП), например, при проведении неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ) или инвазивной генетической диагностики. Наличие тяжелых аномалий развития при СЛОС является одной из генетических причин нарушения развития эмбриона/плода и репродуктивных потерь, в том числе привычного невынашивания беременности (ПНБ).

Аномалии мочевыделительной системы

Примерно у 25% пациентов наблюдаются аномалии почек, чаще всего гипоплазия или агенезия почек, кортикальные кисты почек, гидронефроз и структурные аномалии мочевыделительной системы.

Офтальмологические нарушения

Изменения органа зрения характерны для структур переднего и заднего отрезков глаз и придаточного аппарата. Со стороны переднего отрезка глаз часто (20%) выявляется помутнение хрусталика (катаракта) [8, 38], которая может иметь быстро прогрессирующее течение [46]. Изменения придаточного аппарата (70%) проявляются

опущением верхнего века (блефароптоз) и эпикантом [47]. У части пациентов характерны такие изменения структур заднего сегмента глаз, как атрофия и/или гипоплазия зрительного нерва. На фоне изменений светопроводящих структур глаза (хрусталика и зрительного нерва) у пациентов развивается страбизм (косоглазие).

Нарушения сердечно-сосудистой системы

До 50% пациентов имеют врожденные пороки сердца, преимущественно септальные дефекты (в том числе дефект межжелудочковой перегородки, атриовентрикулярный канал) и аномальный дренаж легочных вен. Сообщалось также о легочном стенозе и открытом артериальном протоке [48, 49, 50].

Нарушения дыхательной системы

Кардиореспираторные проблемы могут возникнуть вследствие пороков развития сердца или дыхательных путей, включая трахею или гортань.

Аномалии долевого строения легких (в т.ч., аномальное деление легких, отсутствие доли легкого), агенезия, секвестрация, гипоплазия легких часто встречаются у пациентов с тяжелым вариантом синдрома [51]. Также описаны случаи легочной гипертензии и ларинго/трахеомалиции [48], кистозно-аденоматозной мальформации [51, 52]. Наблюдается повышенная частота инфекций верхних и/или нижних дыхательных путей, особенно в младенчестве и раннем детском возрасте.

Нарушения костной и мышечной систем

Из скелетных аномалий следует отметить одно- или двустороннюю постаксиальную полидактилию кистей и/или стоп. Первый палец обычно короткий и проксимально смещен с характерной гипоплазией метакарпальной кости и возвышенности тенара. Из других пороков описаны эктродактилия, монодактилия и олигодактилия, брахидактилия, отсутствие средней фаланги второго пальца, радиальная или ульнарная девиация пальцев, клинодактилия, камптодактилия и различные синдактилии, ризо- и мезомелическое укорочение костей, полисиндактилия стоп, вальгусная и варусная деформация стоп, вывих бедра, Y-образная синдактилия II–III пальцев на стопах является наиболее распространенной находкой. Реже встречаются такие скелетные аномалии, как сколиоз, кифоз, шейные ребра, отсутствие ребер, тонкие ребра [22, 53, 54, 55].

Орган слуха

Так как при синдроме СЛЮС часто встречается задержка речевого или психоречевого развития, каждый ребенок с установленным диагнозом СЛЮС должен быть обследован врачом сурдологом. Поскольку холестерин играет важную роль в процессе

миелинизации, у детей с СЛОС может быть ретрокохлеарная сенсоневральная тугоухость - аудиторная нейропатия (нейропатия слухового нерва). Возможна и кохлеарная форма сенсоневральной тугоухости или сочетание кохлеарной и ретрокохлеарной форм тугоухости.

Кохлеарная или ретрокохлеарная слуховая дисфункция наблюдалась по крайней мере в одном ухе у 65,6% пациентов с СЛОС [56].

Нарушения цикла сна вызывают трудности при попытке проверить состояние слуха, так как регистрация слуховых вызванных потенциалов требует достаточного по времени состояния глубокого сна. Необходимо заранее предупреждать родителей ребенка о возможных трудностях при проведении регистрации слуховых вызванных потенциалов во избежание конфликтных ситуаций.

При наличии врожденной расщелины неба любой степени выраженности у детей с СЛОС наблюдаются рецидивирующие экссудативные средние отиты, ведущие к кондуктивной тугоухости. При осмотре полости рта следует обращать внимание на наличие расщепления язычка неба или скрытую расщелину неба, которые могут указывать на наличие небно-глоточной недостаточности и объяснять рецидивирующие или хронические экссудативные отиты.

При установлении снижения слуха любого характера (кохлеарного, ретрокохлеарного или кондуктивного) ребенку необходимо наблюдение врача сурдолога и динамический контроль за состоянием слуха, своевременное назначение лечебных и реабилитационных мероприятий.

Нарушения эндокринной системы

К эндокринным проявлениям СЛОС можно отнести задержку роста/низкорослость (см. стр. 9 – росто-весовые показатели), первичную надпочечниковую недостаточность, нарушение формирования пола (НФП) и гипогонадизм (см. 10 – аномалии репродуктивной системы).

Поскольку холестерин является предшественником стероидных гормонов, включая кортизол, альдостерон и тестостерон, могут наблюдаться эндокринные нарушения, включающие электролитные нарушения, гипогликемию и гипертонию.

Надпочечниковая недостаточность может привести к тяжелым электролитным нарушениям [44].

Во время физиологических стрессовых состояний (например, инфекции), люди с СЛОС иногда умирают от внезапных эпизодов гипогликемии или состояния, подобного надпочечниковой недостаточности, после инфекции, травмы, длительного снижения

приема внутрь холестерина или хирургического вмешательства [57, 58]. Тем не менее, официальных исследований, выясняющих точные причины смерти при СЛОС, по-прежнему не хватает [59]. При этом в категории лиц с легкой и умеренной тяжестью заболевания никаких доказательств надпочечниковой недостаточности не было обнаружено.

Иммунная система

Кроме того, сообщалось, что дети с СЛОС умирают от внезапных и тяжелых инфекций, несмотря на отсутствие у них идентифицируемого основного иммунного дефекта [59].

Аномалии, характерные для пациентов со СЛОС [60] представлены в Приложении А3.4.

1.7 Дифференциальный диагноз

Пороки развития включают отличительные черты лица, расщелину неба, постаксиальную полидактилию и синдактилию 2-3 пальцев ног. Аномалии зубов включают олиго- и полидентию, гипоплазию эмали, скученность зубов, агенезию зубов, выраженную кривизну Шпее (окклюзионную кривизну) и широко расставленные резцы. Наиболее распространенной (хотя и не универсальной) находкой является Y-образная синдактилия второго и третьего пальцев стопы [61].

Постаксиальная двусторонняя полидактилия стопы наблюдается у четверти или половины всех пораженных людей. У некоторых людей с более тяжелым фенотипом также наблюдается постаксиальная двусторонняя полидактилия рук. Менее распространенные проявления включают гипоплазию или укорочение больших пальцев и гипоплазию тенара. Указательный палец часто имеет едва заметный «зигзагообразный» вид из-за смещения фаланг. Реже встречаются клинодактилия, молоткообразные пальцы и тыльное сгибание больших пальцев [61].

Расстройства, представляющие интерес при дифференциальной диагностике СЛОС представлены в таблице 1.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика СЛОС

Ген(ы)	Заболевание	Тип наследования	Клинические признаки дифференциальной диагностики расстройства	
			Общие признаки с СЛОС	Отличие от СЛОС
<i>B9D1; B9D2 CC2D2A; CEP290 KIF14; MKS1; NPHP3; RPGRIP1L TCTN2; TMEM107; TMEM216; TMEM231; TMEM67</i>	Синдром Меккеля (OMIM 249000)	AP	Полидактилия	Кистозная болезнь почек Энцефалоцеле
<i>BRAF; KRAS; LZTR1 MAP2K1; NRAS PTPN11; RAF1; RIT1; SOS1</i>	Синдром Нуна (OMIM 163950)	AP, АД	Крыловидные складки на шее Низкорослость Гипоспадия	Наклонные вниз глазные щели Стеноз легочной артерии
<i>DHCR24</i>	Десмостеролоз (OMIM 602398)	AP	Нарушение обмена стеролов Неоднозначные гениталии Расщелина неба Микроцефалия Тотальный аномальный дренаж легочных вен	Генерализованный остеосклероз Узелки на деснах Гипоплазия переносицы Макроцефалия ¹ Короткие конечности Толстые альвеолярные отростки
<i>EBP</i>	Синдром MEND (OMIM 300960) или хондродисплазия точечная-2 (CDPX2)	XL	Нарушение обмена стеролов Гипоплазия средней части лица Узкий лоб Птоз Синдактилия 2-3 пальцев ног Постаксиальная полидактилия	Синдактилия 4-5 пальцев Камптодактилия Сколиоз Гипопигментация кожи

Ген(ы)	Заболевание	Тип наследования	Клинические признаки дифференциальной диагностики расстройства	
			Общие признаки с СЛОС	Отличие от СЛОС
<i>FDFT1</i>	Дефицит скваленсинтазы ² (OMIM 618156)	АР	Синдактилия 2-3 пальцев ног Дисморфизм лица Аномалии половых органов Структурные пороки развития мозга Врожденные пороки сердца Аутизм	Нормальный 7-DHC ↑ плазма фарнезол Профиль органических кислот мочи с ↑ в: метилсукцинате; мевалонат-лактоне; насыщенных и ненасыщенных дикарбоновых кислотах с разветвленной цепью
<i>GLI3</i>	Синдром Паллистера-Холла (OMIM 146510)	АД	Полидактилия	Гипоталамическая гамартобластома
<i>SC5D</i>	<u>Латостеролёз</u> (OMIM 607330)	АР	Нарушение обмена стеролов Расщелина неба синдактилия 2-3 пальцев ног Жировая дистрофия печени Микроцефалия Узкий лоб	Гематологические аномалии

1. Десмостеролёз может быть связан с макроцефалией или микроцефалией.

2. Дефицит скваленсинтазы — редкое врожденное нарушение биосинтеза холестерина с мультисистемными клиническими проявлениями, сходными с СЛОС.

Другие расстройства, которые следует учитывать при дифференциальной диагностике синдрома СЛОС, включают следующее (общие клинические данные указаны в скобках):

- Синдром трисомии 13 (голопрозэнцефалия, расщелина губы и неба, пороки сердца, полидактилия)
- Синдром псевдотрисомии 13 (OMIM 264480 ; голопрозэнцефалия, полидактилия)

- Синдром Дубовица (OMIM 223370 ; задержка роста, блефарофимоз, синдактилия пальцев ног, экзема и иммунодефицит)
- Синдром Нгуена (OMIM 609643 ; лицевой дисморфизм, синдактилия 2-3 пальцев ног, задержка развития, низкий уровень холестерина в плазме)
- Синдром Гарднера-Силенго-Вахтеля или генито-палато-кардиальный — это расстройство мужской (46,XY) гонадной дисгенезии, считающееся либо сцепленным с X-хромосомой рецессивным, либо аутосомно-рецессивным расстройством.
- Врожденные аномалии, включая микрогнатию, расщелину неба, врожденный порок сердца [62, 63].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз синдром СЛОС устанавливается на основании характерных клинических признаков, повышения уровня 7-дегидрохолестерина и/или дуаллельными патогенными (или вероятно патогенными) вариантами в гене DHCR7, выявленными с помощью молекулярно-генетического тестирования.

Обращаем внимание, что, согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций, к каждому тезису-рекомендации необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР). Для многих тезисов УУР и УДД будет низким по причине отсутствия посвященных им клинических исследований высокого дизайна. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения.

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:

- *отягощенный семейный анамнез (сходные симптомы у сибсов);*
- *многоводие во время беременности;*
- *пренатальная и постнатальная задержка роста;*
- *трудности вскармливания в раннем возрасте;*
- *дефицит веса при адекватном питании;*
- *специфические черты лица (птоз век, короткий вздернутый нос, широкая переносица, широкий рот, ретрогнатия, крупные десны);*
- *наличие полидактилии, синдактилии;*
- *аномалии мягкого и твердого неба;*
- *задержка интеллектуального развития, аутизм, нарушение поведения;*
- *задержка речевого развития;*
- *нарушение сна;*
- *пороки развития головного мозга, сердца, лёгких, почек, пищеварительного тракта и половых органов;*
- *сомнительная реакция на звуки;*
- *высокая чувствительность кожи к воздействию солнечных лучей;*
- *частые рецидивирующие инфекции (ушные инфекции, пневмония и т.д.);*
- *мышечная гипотония в раннем возрасте, мышечный гипертонус у старших пациентов;*
- *судороги;*
- *задержка моторного развития;*
- *снижение зрения;*
- *гипохолестеринемия по результатам лабораторных исследований.*

2.2 Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на следующие основные клинические проявления синдрома СЛОС:

- *Микроцефалия;*

- *характерные черты лица (узкий бифронтальный диаметр, антимонголоидный разрез глаз, птоз, гипертелоризм, широкая западающая переносица, короткий вздернутый нос, ретрогнатия, расщелина нёба (в том числе и расщепление uvula, скрытая расщелина неба), низкорасположенные и ротированные кзади уши);*
- *синдактилия 2-3 пальцев (от минимальной до Y-образной на нижних и/или верхних конечностях), постаксиальная полидактилия, короткий большой палец;*
- *опущение верхнего века (блефароптоз);*
- *страбизм (косоглазие);*
- *мышечная гипотония;*
- *задержка физического развития, белково-энергетическая недостаточность, низкорослость;*
- *задержка моторного, задержка психо-речевого развития или умственная отсталость;*
- *аномалии развития половых органов (у пациентов мужского пола - гипоспадия, крипторхизм, неправильно развитые по мужскому типу или женские гениталии; у пациентов женского пола- гипертрофия клитора).*

Рекомендуется проводить физикальное обследование пациентов со СЛОС с целью регулярного мониторинга состояния [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *физикальный осмотр проводится регулярно, каждые 6 месяцев или чаще, при необходимости.*

Рекомендуется оценка физического развития (измерение массы тела, роста, индекса массы тела и окружность головы) пациентам со СЛОС с целью оценки нутритивного статуса [27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

Комментарии: *Рост, вес, и окружность головы необходимо измерять при первичном осмотре и во время последующих профилактических осмотров. Параметры новорождённых с СЛОС зачастую меньше соответствующих гестационному возрасту. Рождённые с нормальной длиной тела и весом, обычно плохо растут, так что и длина тела, и вес к возрасту 6 месяцев находятся ниже 2 SD для определенного возраста и пола. Хотя набор веса может улучшиться в младенчестве и детстве, окончательный рост взрослых также обычно находится ниже 2 SD для определенного возраста и пола. Пациенты с более серьёзными биохимическими нарушениями, как*

правило, имеют худшую прибавку веса и роста и меньшую окружность головы, чем пациенты с более слабыми биохимическими нарушениями.

Так как у большинства пациентов с СЛОС отмечают недостаточность линейного роста, важно учитывать отношение веса к росту, помимо откладывания абсолютных значений этих параметров на процентильных графиках. Стандартные кривые для параметров роста, веса, ИМТ и ОГ представлены в Приложении А3.3.

Проводится регулярно, каждые 6 месяцев или чаще, при необходимости.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование гена *DHCR7* в крови всем пациентам с подозрением на СЛОС с целью выявления патогенных вариантов, молекулярно-генетического подтверждения диагноза (определение структурных вариантов генов в образце биологического материала другим или неуточненным неклассифицированными в других рубриках методом секвенирования по Сенгеру) [59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Анализ мутаций *DHCR7* проводится с целью подтверждения диагноза, обнаружения носительства вариантов и пренатальной диагностики. Наиболее часто (более, чем в 65% случаев) встречаются следующие шесть мутаций (с.964-1G>C (IVS8-1G>C), с.278C>T (p.Thr93Met), с.976G>T (p.Val326Leu), с.452G>A (p.Trp151Ter), с.1210C>T (p.Arg404Cys) и с.1054C>T (p.Arg352Trp)).*

При атипичной клинической картине заболевания вариантом выбора диагностики для врача-генетика является секвенирование экзома, также возможно полногеномное секвенирование [6].

Рекомендуется выполнять анализ плазмы крови пациента для определения концентрации холестерина, 7- и 8-дегидрохолестерина методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии с целью установления диагноза [59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Повышение 7- и 8-дегидрохолестерина позволяет заподозрить диагноз синдром Смита-Лемли-Опица, однако описаны редкие случаи, при которых концентрация 7-дегидрохолестерина в пределах референсных значений (у пациентов с молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом), в таком случае необходим анализ стеролов в культуре фибробластов или проведение ДНК-исследования [64]. Также известны случаи ложноположительных результатов повышения концентрации*

7-дегидрохолестерина у пациентов, принимающих психотропные лекарственные препараты [6]. Уровень холестерина у пациентов с СЛОС, как правило, снижен, однако примерно у 10% пациентов его уровень в плазме крови находится в пределах референсных значений, особенно при лёгкой форме болезни [8]. Схема метаболических процессов при СЛОС представлена в Приложении А3.2.

Рекомендуется всем пациентам с клиническими проявлениями СЛОС проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференциальный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCH — mean corpuscular hemoglobin), определение размеров эритроцитов (MCV — mean corpuscular volume), исследование скорости оседания эритроцитов) для оценки основных параметров кроветворения с целью своевременного выявления анемии, тромбоцитопении, лейкопении, своевременного выявления патологических изменений [21, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Исследование проводится при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения, частота определяется индивидуально. Тромбоцитопения описана у пациентов с тяжелым течением заболевания [65].

Рекомендуется всем пациентам с клиническими проявлениями СЛОС проведение анализа крови биохимического общетерапевтического с целью своевременного выявления патологических изменений [6, 21, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: необходимо определять общий белок, альбумин, С реактивный белок, мочевины, креатинин, общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, щелочную фосфатазу, глюкозу, аланинаминотрансферазу, аспаратаминотрансферазу, амилазу, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, витамин D (25-гидроксикальциферол), электролиты — калий, натрий, магний, фтор, кальций, а также железо, ферритин). При СЛОС назначается диета, на фоне которой необходимо оценивать биохимический анализ крови.

Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи всем пациентам со СЛОС с целью оценки состояния почек **■**.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется всем пациентам с диагнозом СЛОС или подозрением на СЛОС с целью определения генетического пола и выявления хромосомных аномалий и нарушений формирования пола проведение стандартного цитогенетического исследования - анализ кариотипа по лимфоцитам периферической крови [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *по результатам цитогенетического исследования коллегиально решается вопрос выбора пола воспитания. На основе результатов цитогенетического исследования при необходимости могут быть рекомендованы дополнительные исследования.*

Для пациентов с кариотипом 46,XX и нормально развитыми женскими гениталиями, не имеющих признаки гормональных нарушений, не требуется дополнительных обследований.

Для пациентов с кариотипом 46,XY и гениталиями, развитыми по женскому или двойственному или пол-неопределенному типу, с признаками дефицита маскулинизации, необходимо дополнительное эндокринологическое и гинекологическое или уро-/андрологическое, и генетическое обследование для дифференциальной диагностики заболевания от других форм XY-нарушений формирования пола.

Рекомендуется пациентам со СЛОС определение уровня кортизола и АКТГ особенно при наличии электролитных нарушений и гипогликемии для исключения надпочечниковой недостаточности [57].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется пациентам со СЛОС определение половых гормонов в периоде пубертата для своевременной диагностики задержки полового развития или гипогонадизма [6, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.4.1 Инструментальные исследования для диагностики изменений нервной системы

Рекомендуется проведение нейрорадиологического исследования головного мозга (МРТ/КТ головного мозга) пациентам с СЛОС, с целью исключения аномалий развития головного мозга, краниофациальных аномалий, включая расщелину неба и срединную гипоплазию лица. [6, 21, 22, 33, 34, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарии: *Стандартные T1-взвешенные изображения в полной мере демонстрируют пороки развития мозолистого тела с гипоплазией структур мозжечка, порок развития Денди-Уокера и его варианты, расширение желудочков.*

T2-взвешенные изображения показывают отсутствие прозрачной перегородки.

У 21% пациентов при нейровизуализации были обнаружены пороки развития головного мозга (микроцефалия, гипоплазия лобных долей, аномалии строения мозолистого тела, гипоплазия червя мозжечка, порэнцефалия, голопроэнцефалия, вентрикуломегалия).

Наркоз по показаниям.

Рекомендуется проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) пациентам со СЛОС при наличии неврологической симптоматики для выявления эпилептической активности [21, 67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в том числе ЭЭГ с видеомониторингом. СЛОС может сочетаться с симптоматической фокальной эпилепсией. На ЭЭГ регистрируется региональная эпилептиформная активность с вторичной генерализацией или без нее, возможна миграция эпилептических очагов по различным областям коры как в пределах одной гемисферы, так и с распространением на контралатеральное полушарие. Доминирует замедление фоновой активности. Проведение функциональных проб (гипервентиляционная проба, ритмическая фотостимуляция) существенно не влияет на характер ЭЭГ.*

2.4.2 Инструментальные исследования для диагностики кардиологических осложнений

Рекомендуется первичная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) покоя в 12 отведениях всем пациентам с СЛОС с целью исключения патологии сердца [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при появлении жалоб или клинической симптоматики поражения сердечно-сосудистой системы вопрос кратности наблюдения и необходимости выполнения электрокардиограммы решается индивидуально для каждого пациента.*

Рекомендуется эхокардиографическое исследование всем пациентам со СЛОС с целью исключения патологии сердца [48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: эхокардиография с доплеровским исследованием выполняется в первую очередь с целью исключения типичных врожденных пороков сердца, ассоциированных с СЛОС (дефект межжелудочковой перегородки, атриовентрикулярный канал, стеноз легочной артерии).

При подозрении на порок сердечно-сосудистой системы необходимы консультации врача-кардиолога, врача-детского кардиолога, врача-сердечно-сосудистого хирурга; могут быть использованы другие методы визуализации: катетеризация сердца, ангиография легочных вен, магнитно-резонансная томография, томография грудной клетки и чреспищеводная эхокардиография и др. [49].

2.4.3 Инструментальные исследования для диагностики осложнений со стороны мочеполовой системы

Рекомендуется ультразвуковое исследование мочевыводящих путей и почек (Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей, Ультразвуковое исследование почек) всем пациентам со СЛОС с целью исключения патологии мочеполовой системы [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: на основе результатов УЗИ, могут быть рекомендованы дополнительные исследования.

Рекомендуется пациентам со СЛОС выполнение урологического/андрологического или гинекологического обследования с проведением ультразвукового исследования половых органов (УЗИ органов мошонки и ТРУЗИ, УЗИ органов малого таза) для выявления структурных и морфологических изменений органов репродуктивной системы [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: на основе результатов УЗИ, могут быть рекомендованы дополнительные исследования (МРТ и др.).

2.4.4 Инструментальные исследования для диагностики осложнений со стороны дыхательной системы

Рекомендуется внутриутробному ребенку с клиническими признаками СЛОС при проведении ультразвукового исследования плода обратить внимание на состояние легких с целью своевременной диагностики аномалий их строения [51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: своевременная диагностика и определение объема и характера поражения легких позволяют определиться с ведением ребенка после рождения.

Рекомендуется пациентам с клиническими признаками СЛЮС проведение рентгенографии легких/рентгенографии легких цифровой с целью диагностики аномалий строения легких и/или сердца [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при подозрении на определенные дефекты – исследования проводятся согласно соответствующим рекомендациям, в т.ч., при необходимости, Компьютерная томография органов грудной полости [48].

2.4.5 Инструментальные исследования для диагностики осложнений СЛЮС со стороны желудочно-кишечного тракта

Рекомендуется всем пациентам со СЛЮС ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) для исключения пороков развития [6, 69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется детям со СЛЮС с персистирующей рвотой и отсутствием прибавки в весе провести обследование для обнаружения пилоростеноза и ГЭРБ с целью исключения патологии [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: В дополнение к тщательному осмотру врача-педиатра/врача-гастроэнтеролога/врача-детского хирурга, рекомендуется ультразвуковое исследование привратника и рентгеновское исследование с помощью бариевой взвеси. Анализ электролитов необходим для исключения гипохлоремического алкалоза [68].

Рекомендуется пациентам со СЛЮС с хроническими запорами или чередованием запоров и поноса, особенно если они связаны с другими признаками болезни Гиришпрунга, проведение ирригоскопии и/или биопсии тонкого кишечника с целью исключения патологии [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: если подозревается болезнь Гиришпрунга, необходимо обследование у врача-хирурга/врача-хирурга детского.

2.4.6 Инструментальные исследования для диагностики осложнений со стороны зрительной системы

Рекомендуется визометрия всем пациентам с СЛОС при диагностике заболевания и динамическом наблюдении с целью определения остроты зрения [70, 71, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

***При помутнении хрусталика** снижение остроты зрения чаще всего проявляется двусторонним симметричным прогрессирующим процессом [71, 73].*

***При изменениях зрительного нерва** выявляется снижение остроты зрения, которое можно измерить по таблицам, у других – снижение зрения не может быть измерено количественно по таблицам из-за возраста ребенка или низкого зрения и соответствует счету пальцев у лица, движению руки у лица, правильной светопроекции [70].*

Рекомендуется рефрактометрия или определение рефракции с помощью набора пробных линз (А02.26.013) всем пациентам с СЛОС при диагностике заболевания и динамическом наблюдении с целью определения МКОЗ (максимально скорректированной остроты зрения) с целью определения наличия сопутствующих аномалий рефракции и возможности их коррекции [74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)

Рекомендуется биомикроскопия переднего отдела глаза всем пациентам с СЛОС при диагностике заболевания и динамическом наблюдении с целью определения изменения хрусталика [70, 75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: биомикроскопия глаза необходима для оценки состояния структур с целью оценки прозрачности оптических сред, обнаружения помутнения хрусталика [75].

Рекомендуется биомикроскопия глазного дна или офтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза (с использованием S01FA Антихолинергических средств и S01FB Симпатомиметики, кроме противоглаукомных препаратов, включая фиксированные комбинации) всем пациентам с СЛОС при диагностике заболевания и динамическом наблюдении для оценки изменений зрительного нерва [70, 71, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется периметрия всем пациентам с СЛОС с целью определения функциональных изменений зрительного анализатора и их мониторинга для контроля прогрессирования заболевания с достаточными для этого зрительными функциями [72, 76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4).

Комментарии: исследование полей зрения важно для диагностики и оценки стадии и динамики течения изменений зрительного нерва. Следует обратить внимание на то, что периметрия осуществима лишь детям старшего возраста (в среднем после 10 лет), с достаточным уровнем интеллектуального развития.

При тестировании поля зрения у пациентов с атрофией и/или гипоплазией зрительного нерва выявляется прогрессирующее сужение центральных скотом до абсолютных центральных скотом, периферические поля зрения при этом сохраняются в нормативных значениях [72].

Рекомендуется электрофизиологическое исследование (ЭФИ) всем пациентам с СЛЮС и наличием офтальмоскопических признаков атрофии и/или гипоплазии зрительного нерва для определения функционального состояния зрительного анализатора, включающее регистрацию зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на световые и структурированные стимулы [72, 76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: ЗВП проводят пациентам при отсутствии противопоказаний (фотосенситивной эпилепсии) как во время бодрствования, так и в состоянии медикаментозного сна или наркоза. Особенно важными являются данные ЭФИ при отсутствии возможности оценки остроты зрения и состояния заднего сегмента глаза из-за возраста ребенка, когда нельзя визуализировать структуры заднего полюса.

Рекомендуется оптическое исследование зрительного нерва с помощью компьютерного анализатора (оптическая когерентная томография - ОКТ) в условиях медикаментозного мидриаза (с использованием антихолинэргических средств и симпатомиметиков, кроме противоглаукомных препаратов, включая фиксированные комбинации) всем пациентам с СЛЮС и атрофией и/или гипоплазией зрительного нерва при диагностике заболевания и динамическом наблюдении с целью определения структуры зрительного нерва [72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств -4)

Комментарии: при изменениях зрительного нерва целесообразно оценивать структуру зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки макулопапиллярного пучка.

2.4.7 Инструментальные исследования для диагностики осложнений со стороны органа слуха

Рекомендуется пациентам со СЛОС регистрация слуховых вызванных потенциалов по показаниям с целью диагностики нарушения слуха [56].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

2.4.8 Инструментальные исследования для диагностики осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата

Рекомендовано селективное проведение рентгенографии кистей и стоп в прямой проекции пациентам со СЛОС с целью исключения пороков развития скелета: костной синдактилии II-III пальцев стопы и полидактилии [77].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендована пациентам со СЛОС рентгенография тазобедренных суставов с захватом нижних конечностей для оценки состояния эпифизов костей [77].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: исследование может проводиться также для дифференциальной диагностики с другими проявлениями нарушений биосинтеза холестерина (дисплазия Гринберга, синдром CHILD, сцепленная с X-хромосомой доминантная хондродисплазия точечная, дефицит мужского эопамил-связывающего белка). Для указанных заболеваний характерна точечная хондродисплазия эпифизов, в то время как, для синдрома СЛОС это не характерно.

Рекомендовано селективное проведение пациентам со СЛОС рентгенографии черепа в прямой боковой проекции при наличии гидроцефалии для исключения раннего закрытия родничка [77].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

2.5 Иные диагностические исследования

Ведение пациентов с СЛОС подразумевает мультидисциплинарный подход. Консультации специалистов могут проводиться пациентам на разных этапах оказания медицинской помощи, в том числе в период диагностики заболевания.

Рекомендуется в ведении пациентов с СЛОС использовать мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, с целью совместного ведения пациента специалистами разных профилей [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *показаны первичные и повторные консультации врача-педиатра/ врача-терапевта, врача-генетика, врача-невролога, врача-травматолога-ортопеда, врача-офтальмолога, врача-пульмонолога, врача-гастроэнтеролога, врача-диетолога, врача-детского кардиолога/ врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-нефролога, врача-уролога, врача-акушер-гинеколога, врача-андролога, врачей и иных специалистов из медицинской организации или её структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь, врача-нейрохирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-хирурга или детского хирурга, врача-эндоскописта, врача-оториноларинголога, врача-сурдолога, врача-аллерголога-иммунолога, врача-стоматолога, врача-челюстно-лицевого хирурга, врача-дерматолога, врача-психотерапевта, врача физической и реабилитационной медицины, медицинского психолога, а также врачей других специальностей и специалистов.*

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный всем пациентам с подозрением на СЛОС с целью определения объема молекулярно-генетического исследования и проведения медико-генетического консультирования [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *по результатам ДНК-диагностики требуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика повторный с целью обсуждения результатов молекулярно-генетической диагностики и генетических рисков в семье.*

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный всем пациентам с целью оценки неврологического статуса и выявления патологии нервной системы [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторный пациентам СЛОС с подозрением на наличие офтальмологических изменений с целью подтверждения диагноза [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: примерно у половины описанных пациентов наблюдается птоз [9], а у 20% - катаракта [8, 9, 46]. Дополнительные офтальмологические признаки включают косоглазие, гемангиомы сетчатки, демиелинизацию зрительных нервов, склероз латерального коленчатого тела, и отсутствие зрительного вызванного потенциала.

- Так как есть возможность обнаружения врождённой катаракты, важно проверять красный рефлекс глазного дна у новорождённых и проводить осмотр глазного дна у более старших пациентов.

- Также наблюдалось постнатальное развитие катаракты, поэтому необходимо проводить тщательное офтальмологическое обследование при каждом профилактическом осмотре.

- Если у пациента наблюдаются признаки птоза, врождённой катаракты, аномалий глазодвигательного аппарата или любые другие нарушения зрения, рекомендуется направление к врачу-офтальмологу.

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный и повторный пациентам со СЛОС с подозрением на патологию сердечно-сосудистой системы с целью подтверждения диагноза с последующим определением степени тяжести выявленных патологий [6, 48, 49, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный и повторный, при необходимости, пациенту с подтверждённым диагнозом СЛОС для оценки наличия скелетных деформаций, функциональных возможностей пациента, необходимости и объёма лечения [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: консультация врача-травматолога ортопеда необходима для оценки: наличия синдактилии, полидактилии и аномалии пальцев ног; подвижность крупных и мелких суставов; потребности в ортезах голеностопного сустава или других ортопедических изделиях; мобильности, повседневной активности и потребности в адаптивных устройствах и др.

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-дерматолога (дерматовенеролога) первичный и повторный, при необходимости, пациенту с подтверждённым диагнозом СЛОС и кожными проявлениями синдрома с целью определения тактики лечения [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у пациентов со СЛОС наблюдается разнообразие кожных проявлений. Большинство имеют светлый цвет кожи и светлые волосы по сравнению со здоровыми родственниками первой степени родства [9]. Почти у всех пациентов проявляются эритематозные реакции на солнечный свет, поэтому родители защищают их от солнца. Экзема отмечается у 10% пациентов. Как правило, кожные проявления синдрома не серьёзны и могут быть устранены с помощью превентивных мер.

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный и повторный, при необходимости, пациенту с подтверждённым диагнозом СЛОС для оценки наличия патологии со стороны ЛОР-органов [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-сурдолога первичный и повторный, при необходимости, пациенту с подтверждённым диагнозом СЛОС для диагностики и назначения симптоматического лечения [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при выявлении снижения слуха любого характера требуется наблюдение врача-сурдолога, динамический контроль за состоянием слуха и своевременное назначение лечебных и реабилитационных мероприятий. При наличии расщелины неба у ребенка со СЛОС может быть экссудативный средний отит. Также в связи с нарушением миелинизации, не исключена аудиторная нейропатия (нейропатия слухового нерва), что требует динамического контроля за состоянием слуха. При нарушениях сна и невозможности провести полноценное исследование слуха (коротколатентные слуховые вызванные потенциалы (КСВП) и регистрацию ответов мозга на амплитудно-модулированные тоны (ASSR) рекомендовано провести исследование слуха в состоянии медикаментозного сна.

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный и повторный пациентам со СЛОС, имеющим симптомы поражения ЖКТ, для диагностики и назначения симптоматического лечения, при необходимости - оперативного [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: аномалии желудочно-кишечного тракта были описаны от 25% [8] до 29% [9] биохимически подтверждённых случаев. Отмечено множество как специфических, так и неспецифических особенностей. Отмечались хронические запоры или поносы, а у наиболее тяжело поражённых пациентов наблюдались некоторые элементы нарушения моторики кишечника. Были описаны пилоростеноз, мальротация кишечника и болезнь Гиришпунга. Особого внимания заслуживают пациенты с

холестазом [8, 9]. Предполагается, что данная патология возникает в результате аномалии желчных кислот, хотя точные патогенетические механизмы остаются неизвестными. Как правило, слабый аппетит и рвота (без структурных аномалий в её основе) проходят, когда дети становятся старше.

- *Младенцам с персистирующей рвотой и отсутствием прибавки в весе необходимо провести обследование для обнаружения пилоростеноза. В дополнение к тщательному осмотру терапевта, рекомендуется ультразвуковое исследование (УЗИ) привратника. Анализ электролитов может предоставить доказательства гипохлоремического алкалоза.*

- *Пациентам с хроническими запорами или чередованием запоров и поноса, особенно если они связаны с другими признаками болезни Гиришпрунга, следует провести ирригоскопию и/или биопсию тонкого кишечника, консультацию у врача-хирурга.*

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный и повторный пациентам со СЛОС при возможности с целью назначения необходимой диеты [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-детского хирурга/врача-хирурга первичный и повторный, при необходимости, пациентам СЛОС с признаками хирургической патологии с целью своевременной диагностики и определения тактики дальнейшего лечения [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *направление к хирургу и стандартное лечение рекомендовано для младенцев с признаками пилоростеноза, мальротации кишечника или болезни Гиришпрунга. Для некоторых больных со стойкой неспособностью питаться естественным путём, необходимо долговременное размещение гастростомы, с фундопликацией или без.*

Для пациентов с полидактилией рекомендована консультация травматолога-ортопеда. Простое иссечение добавочных пальцев может быть выполнено в день обращения, хотя некоторым детям с полидактилией ног, при которой дополнительные пальцы могут быть более развиты, требуется более сложный хирургический подход.

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога/ врача-кардиолога первичный и повторный, при необходимости, пациентам с подтвержденным диагнозом СЛОС с целью своевременной диагностики патологии сердечно-сосудистой

системы, при необходимости, назначения симптоматического лечения и определения тактики дальнейшего наблюдения [6, 48, 49, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный и повторный, при необходимости, пациентам со СЛОС с целью выявления признаков эндокринных нарушений, коррекции данных состояний и их мониторинга [6, 78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный и повторный, врача-уролога/врача-детского уролога-андролога при необходимости, пациентам со СЛОС с патологией мочеполовой системы с целью коррекции данных состояний и мониторинга заболевания [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *признаки нарушений мочеполовой системы включали кистозную дисплазию почек (29%), аномалии расположения почек (19%), гидронефроз (16%), обструкцию лоханочно-мочеточникового соединения (13%), удвоение почки (13%) и агенезию почек (6%). Почечные дефекты были отмечены в 13% [8] и 29% [9] биохимически подтверждённых случаев. Нарушения варьируют от аплазии почечных лоханок в эмбриональном периоде до двусторонней агенезии почек.*

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-уролога (андролога) и эндокринолога всем пациентам мужского пола со СЛОС с признаками нарушения формирования органов мочеполовой системы с целью коррекции данных состояний [6, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *направление к урологу рекомендовано для всех пациентов мужского пола с гипоспадией, крипторхизмом или другими аномалиями половых органов, например, микропенисом.*

Дообследование: *определение уровня гонадотропных и половых гормонов (ЛГ, ФСГ, тестостерон) в крови, проба с хорионическим гонадотропином (ХГч) и др. [78].*

Прогноз для мальчиков с аномалиями половых органов связан с выраженностью аномалий. С современными хирургическими методами, как правило, достигается удовлетворительный эффект от оперативной коррекции (устранения) гипоспадии.

Мальчики с крипторхизмом должны наблюдаться в течение первого года жизни, чтобы оценить, опустятся ли яички в мошонку спонтанно. У мальчиков с сохраняющимся (персистирующим) крипторхизмом до 2 лет, рекомендуется

выполнять орхопексию. Мальчики с микропенисом и пациенты с выраженной степенью дефицита маскулинизации (двойственным строением гениталий) должны быть тщательно осмотрены, для оценки степени развития наружных половых органов для определения пола, в котором будет выполнена коррекция пола и воспитываться ребёнок. Этот вопрос требует коллегиального обсуждения группой врачей-специалистов, включающей уролога, эндокринолога и генетика. В принятии решений, касающихся определения пола, должны рассматриваться несколько факторов. Во-первых, существует положительная корреляция между тяжестью общеклинических признаков СЛОС и выраженностью аномалий развития половых органов у пациентов с кариотипом 46,XY [41]. Это означает, что пациенты со СЛОС, имеющие тяжёлые формы дефицита маскулинизации, как правило, имеют худший прогноз развития и повышенный риск ранней гибели. Решения об операции на половых органах и смене пола должно быть сделано с учетом ряда факторов, в том числе тяжести заболевания, врожденных пороков развития, возраста и функционального состояния ребёнка, прогноза в отношении продолжительности жизни, развития и социального осознания [39; 80].

Рекомендуется приём (осмотр, консультация) врача-гинеколога первичный и повторный при необходимости, пациентам женского пола со СЛОС с признаками нарушения формирования пола или аномалиями развития половых органов с целью диагностики и коррекции данных нарушений, у пациенток репродуктивного возраста – также для оценки репродуктивного потенциала и обсуждения вопросов о планировании беременности, дородовой профилактики [6, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуются первичные и повторные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или её структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь пациентам со СЛОС, при наличии показаний, для определения объёма необходимой паллиативной медицинской помощи [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *консультация относительно паллиативной медицинской помощи может оказываться на всех этапах ведения пациента с СЛОС: при постановке диагноза, во время принятия ключевых терапевтических решений, при возникновении жизнеугрожающих состояний, а также в терминальной стадии заболевания.*

Рекомендуются первичные и повторные консультации врача-психиатра детского/врача-психиатра пациентам со СЛОС при необходимости с целью выявления психических расстройств, поведенческих нарушений и их коррекции [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется приём (осмотр, консультация специалиста по медицинской реабилитации (врача по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины-реабилитолога/врача по лечебной физкультуре и др.) первичный и повторный при необходимости пациенту со СЛОС для определения объёма и плана реабилитации [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение синдрома СЛОС включает как патогенетическое лечение — диетотерапию, так и проведение симптоматической терапии, направленной на уменьшение вторичных осложнений. Ведение пациентов с синдромом СЛОС предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием генетиков, неврологов, гастроэнтерологов, кардиологов, ортопедов-травматологов и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания.

3.1 Медикаментозная терапия

В настоящее время нет единого мнения относительно "оптимальной" стандартной терапии для лиц со СЛОС, отчасти из-за редкости и, следовательно, малоизученности этого состояния.

Считается, что большинство когнитивных и нейроповеденческих нарушений СЛОС являются результатом сочетания дефицита холестерина и накопления 7-дегидрохолестерина внутриутробно [59]. Холестерин является неотъемлемой частью биологических мембран и необходим для синтеза желчных кислот, стероидных гормонов и миелина. Они также необходимы для посттрансляционной модификации нескольких сигнальных белков hedgehog, а именно SHH [59].

Висцеральные пороки развития формируются еще внутриутробно, то есть, когда плод не в состоянии удовлетворять свои собственные потребности в эндогенно синтезируемом холестерине, необходимом для нормального органогенеза [59]. Таким

образом, идеальным подходом к лечению СЛОС являются повышение уровня холестерина и снижение уровня 7- и 8- дегидрохолестерина во время внутриутробного развития плода, что обеспечивает нормальную активацию сигнальных путей SHH и синтез ранее упомянутых основных метаболитов - производных холестерина. Такой подход, вероятно, предотвратил бы развитие ряда нейроповеденческих и когнитивных нарушений в первую очередь у лиц со СЛОС. Однако такой подход к лечению остается сложным и в настоящее время недоступен.

С другой стороны, поскольку развитие нервной системы не прекращается при рождении, а вместо этого продолжается в послеродовой период и в течение первых пяти лет жизни под воздействием различных факторов окружающей среды [81- 84], модулирующих его, прием добавок холестерина вместе со снижением уровней 7- дегидрохолестерина и других нейротоксичных молекул-предшественников холестерина может улучшить или отсрочить возникновение когнитивных и нейроповеденческих нарушений, которые в противном случае, скорее всего, проявлялись бы более серьезно без какого-либо вмешательства. Действительно, более раннее начало приема добавок с холестерином продемонстрировало благоприятный эффект в отсрочке начала РАС или снижении их тяжести у лиц со СЛОС [81, 85].

Ожидаемая продолжительность жизни при СЛОС определяется в первую очередь тяжестью пороков развития внутренних органов и качеством поддерживающей терапии. Часто требуются хирургические вмешательства по устранению врожденных аномалий и установка гастростомы для поддержания нутритивного статуса.

3.1.1 Патогенетическая медикаментозная терапия

Рекомендуется всем пациентам с синдромом СЛОС назначение диеты с использованием экзогенного холестерина (в том числе возможно назначение пищевой добавки) с целью восстановления метаболических процессов и уменьшения клинических проявлений заболевания [86-88].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *СЛОС возникает из-за дефекта синтеза холестерина, в связи с чем лечение фокусируется на диете [89- 93]. С целью обеспечения поступления холестерина для улучшения или даже нормализации уровня холестерина плазмы используются яичные желтки (а также другие продукты с высоким содержанием холестерина) и/или*

пищевая добавка холестерина (кристаллический холестерин, растворённый в соевом масле с концентрацией 200 мг/мл).

Доза холестерина индивидуальна и варьирует от 40 до 150 мг/кг/день (в среднем составляет 100-150 мг/кг/день) [89]. У большинства пациентов, получавших добавки холестерина было отмечено улучшение прибавки в весе, нормализация в плазме крови уровня холестерина и повышение доли холестерина среди стеролов суммарно. Отмечено, что у пациентов, получающих добавки холестерина, снижается заболеваемость инфекциями, улучшается способность переносить пищу, поведение (пациенты становятся менее раздражительными и более послушными), регрессируют явления полинейропатии, сыпь и светочувствительность [87, 88]. Однако не было отмечено выраженных изменений нейроповеденческих проявлений СЛОС [81]. Это в первую очередь связано с неспособностью холестерина преодолеть гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и его ограниченной абсорбцией в кишечнике при пероральном добавлении в рацион [4, 87, 89]. Два долгосрочных исследования когорты пациентов из более чем 50 пациентов, у которых изучалось влияние добавления холестерина в пищу, не смогли продемонстрировать каких-либо улучшений развития [92, 93]. Хотя поступление дополнительного холестерина с пищей поднимает уровень общего холестерина в сыворотке, это не оказывает достоверного влияния на уровень 7 - или 8 - дегидрохолестерина [92]. Диетические добавки холестерина в настоящее время являются рутинной процедурой, однако, не все дети дают на них положительный ответ. В связи с этим следует индивидуально подходить к назначению добавок холестерина и учитывать его содержание в натуральных продуктах [20, 94].

Содержание холестерина в продуктах питания представлена в Приложении А3.6.

Рекомендуется всем пациентам с синдромом СЛОС назначение холевой кислоты с целью улучшения всасывания холестерина с пищей и повышения уровня холестерина в плазме [86].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *доза холевой кислоты (10-15 мг/кг/сут). Добавки холевой кислоты хорошо переносятся и приводят к повышению уровня холестерина в плазме крови у большинства пациентов с СЛОС.*

Рекомендуется всем пациентам с синдромом СЛОС назначение витаминно-минеральных добавок с антиоксидантами (А11АА Поливитамины в комбинации с минеральными веществами/ А11АВ Поливитамины в комбинации с другими

препаратами/ 0020 Антигипоксанты и антиоксиданты) с целью восстановления метаболических процессов и уменьшения клинических проявлений заболевания [86].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 7- и 8- дегидрохолестерин «окисляются» и превращаются в оксистерины, которые токсичны для головного мозга и глаз. Введение антиоксидантов уменьшает образование оксистеролов и таким образом защищает головной мозг и глаза от токсичных побочных эффектов.

Более того, пациентам со СЛОС назначают добавки (0150 Другие БАДы) жирорастворимых витаминов (например, А11НА03 токоферола (витамина Е) или кофермента Q10 (CoQ10) (0004 БАДы — витамины, витаминоподобные вещества и коферменты) (или их комбинацию) в попытке увеличить их низкий уровень, ожидаемый при этом заболевании [93, 95- 97].

В трехлетнем проспективном исследовании Katalin Koszok и соавторов, где приняли участие шесть пациентов в возрасте от 4 до 21 года, прием добавки витамина Е (токоферола ацетата) привел к повышению витамина Е в плазме крови, снижению агрессии, самоповреждений, раздражительности, гиперактивности, дефицита внимания, автоматизмов, нарушения сна, фоточувствительностью. Начальная суточная доза токоферола ацетата составляла 230 мг для детей в возрасте 4–10 лет и 2 × 230 мг для пациентов старше 10 лет. Добавку вводили во время еды через гастростомический зонд или *per os* (230 мг токоферола ацетата эквивалентно 103,5 мг α-токоферола) [98].

Рекомендуется пациентам с синдромом СЛОС назначение #симвастатина с целью восстановления метаболических процессов и уменьшения клинических проявлений заболевания [99].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Считается, что статины, являясь ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, катализирующего стадию биосинтеза холестерина, оказывают благоприятное биохимическое действие при СЛОС путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, тем самым снижая уровни мевалоната и всех его нижестоящих метаболитов-предшественников холестерина, включая 7- и 8- дегидрохолестерин, вовлеченных в патогенез СЛОС [59, 100, 101]. Также было показано, что статины повышают экспрессию DHCR7, одновременно индуцируя активность уже доступного фермента, у лиц со значительной остаточной ферментативной активностью (т.е. с гипоморфными аллельными вариантами). Действительно, несколько исследований на

животных и отдельные сообщения на людях продемонстрировали желаемые биохимические изменения после применения статинов при СЛОС: снижение уровня 7-дегидрохолестерина за счет индукции активности DHCR7 и парадоксальное повышение уровня циркулирующего холестерина [93, 101, 102]. Более того, добавление статинов к добавкам холестерина, по сравнению с добавками холестерина отдельно, демонстрирует более выраженный эффект в снижении уровня 7-дегидрохолестерина и повышении уровня циркулирующего холестерина [100]. Наконец, исследователи в этой области выбрали симвастатин в первую очередь, поскольку он является наиболее липофильным из всех доступных статинов и, следовательно, обладает наибольшей способностью проникать через ГЭБ [101]. Подтверждая многообещающую роль терапии статинами у детей со СЛОС, в нескольких опубликованных на сегодняшний день отчетах о случаях заболевания зафиксировано благоприятное снижение уровня 7-дегидрохолестерина и желаемое повышение уровня холестерина в плазме, что приводит к ускоренному росту и уменьшению поведенческих аномалий [4, 93, 101, 102]. Лечение статинами на сегодняшний день обычно включало статины в дополнение к добавкам холестерина или статины плюс свежезамороженная плазма в качестве источника холестерина. Jira и соавторы сообщили, что длительное лечение двух пациентов с СЛОС симвастатином, которому предшествовало обменное переливание, было связано с долговременным улучшением соотношения 7-дегидрохолестерина к холестерину в плазме и спинномозговой жидкости. Портер и соавторы сообщили о результатах лечения симвастатином фибробластов СЛОС с остаточной ферментативной активностью DHCR7. Это исследование показало снижение концентрации 7-дегидрохолестерина и увеличение синтеза холестерина, которые, предположительно, происходят за счет повышенной экспрессии мутантного аллеля с остаточной функцией (ингибирование HMG-CoA вызывает согласованную активацию большинства ферментов, необходимых для синтеза холестерина).

Симвастатин назначается однократно с постепенным повышением дозы 0,5 мг/кг/день - 1,0 мг/кг/день и контролем трансаминаз и креатинкиназы.

Назначается при достаточной остаточной активности 7-дегидрохолестерин редуктазы (при соотношении 7+8 дегидрохолестерина и холестерина <0,5).

Симвастатин, ингибитор HMG-CoA-редуктазы, проникающий через гематоэнцефалический барьер, был предложен для лечения СЛОС на основании исследований *in vitro* и *in vivo*, предполагающих, что симвастатин увеличивает экспрессию гипоморфных аллелей DHCR7. Рандомизированное плацебо-

контролируемое исследование проверки безопасности и эффективности терапии симвастатином при СЛОС показало, что препарат относительно безопасен у пациентов со СЛОС, улучшает соотношение дегидрохолестерин/общий стерол в сыворотке и значительно уменьшает симптомы раздражительности у пациентов с легкой и классической СЛОС. Тем не менее, текущие исследования показывают ограниченную пользу для качества жизни или выживаемости [99, 101, 103, 104].

Однако здесь стоит упомянуть отчет о лечении симвастатином пациентки с тяжелым СЛОС, возникшим из-за нулевых биаллельных мутаций в гене *DHCR7*, которые привели к усугублению дефицита холестерина и фоточувствительности, в результате чего авторы этого исследования пришли к выводу, что положительный эффект лечения статинами, вероятно, смещен в пользу только лиц с достаточной остаточной активностью *DHCR7*, превышающей 5% от нормы [91]. Затем этот момент был воспроизведен в исследованиях на клеточных культурах, показывающих, что фибробласты с нулевыми мутациями и заметно сниженной активностью *DHCR7* страдают глубокой токсичностью и гибелью клеток после лечения симвастатином [102]. Эти наблюдения априори предполагают ожидаемый дифференциальный эффект лечения статинами при СЛОС у лиц с достаточной остаточной ферментативной активностью *DHCR7* (т.е. > 5% от нормы) по сравнению с лицами с очень низкой или отсутствующей активностью *DHCR7* (т.е. <5% от нормы)

Статины могут также снижать уровень холестерина, что является нежелательным эффектом при СЛОС.

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении статинов при СЛОС, поскольку статины снижают концентрацию 24S-гидроксихолестерина в плазме крови у пациентов без СЛОС, что свидетельствует о снижении синтеза холестерина в мозге. То, снижают ли статины синтез холестерина у пациентов со СЛОС, необходимо подтвердить дальнейшими исследованиями. Сообщалось о заметном повышении уровня трансаминаз и креатинкиназы у пациентов со СЛОС в более тяжелой форме. Для оценки эффективности и безопасности симвастатина при СЛОС необходимы контролируемые долгосрочные исследования.

3.1.2. Симптоматическая медикаментозная терапия

Симптоматическое лечение ряда проявлений синдрома СЛОС не специфично и ничем не отличается от тактики, используемой у других пациентов. Стандартная терапия

с привлечением профильных специалистов проводится при дисфункции кишечника (гастроэзофагальный рефлюкс и др.), психических расстройствах и поведенческих проблемах (за исключением некоторых препаратов), эпилепсии, аномалиях половых органов, офтальмологических заболеваниях (катаракта, птоз, косоглазие), сердечно-сосудистых пороков, рецидивирующих отитах, надпочечниковой недостаточности.

При мышечной гипотонии и мышечном гипертонусе необходима консультация врача-травматолога-ортопеда, врача физической медицины и реабилитации, физиотерапия и ортопедические изделия, растяжка для предотвращения контрактур и падений [6].

При стоматологических проблемах необходимо правильно выбирать стоматологические приспособления и методы седации [23].

Рекомендуется при неонатальном холестазе пациентам со СЛОС консультация врача-гастроэнтеролога с назначением терапии холестерином и желчными кислотами [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациентам со СЛОС при нарушении сна назначение мелатонина для коррекции состояния [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при неэффективности рассмотреть возможность других снотворных препаратов.*

Не рекомендуется лечение пациентов со СЛОС галоперидолом и другими препаратами этого класса с целью коррекции психических нарушений [59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Лечение галоперидолом может усугубить биохимические нарушения стерола у людей с СЛОС и вызвать усиление симптомов.*

Другими психотропными препаратами, повышающими уровень 7-дегидрохолестерина, являются тразодон и аripипразол (Abilify®) [106]. Таким образом, необходимо сопоставить пользу таких лекарств с потенциальными негативными побочными эффектами. Поскольку многим людям с СЛОС действительно требуются психотропные препараты, рекомендуется тщательный мониторинг клинических признаков/симптомов и концентрации 7-дегидрохолестерина в сыворотке.

3.2 Хирургическое лечение

У пациентов проводят хирургическое лечение по поводу аномалий развития, таких как врожденные пороки сердца, расщепление нёба, аномалии гениталий, черепно-лицевые, желудочно-кишечные дефекты и дефекты конечностей [20, 55].

Хирургическая коррекция органов половой системы у пациентов, имеющих аномалии развития гениталий (крипторхизм, гипоспадия, хорда, микропенис и др.), при СЛОС неспецифична для выявленного порока и принципиально не отличается от тактики, применяемой у других пациентов с тем же дефектом, не имеющих СЛОС. Используют общепринятые клинические рекомендации по лечению этих заболеваний. Выбор коррекции (феминизирующая или маскулинизирующая пластика) зависит от кариотипа и характера развития половых органов. Пациентам с дисгенезией гонад в виду возможности их озлокачествления необходимо наблюдение и решение вопроса об их удалении [107].

В случае выполнения гонадэктомии необходимо наблюдение у онколога (онкоуролога/гинеколога) и эндокринолога, в последующем – проведение заместительной терапии половыми гормонами. Гормональная терапия также может быть показана пациентам с СЛОС, имеющим признаки гипогонадизма. Вопросы, касающиеся состояния гонад, гаметогенеза, состояния эндокринной и репродуктивной систем у пациентов со СЛОС недостаточно изучены.

Сочетанная хирургическая патология, например, пилорический стеноз, болезнь Гиришпрунга, аномалии развития гениталий, могут приводить к необходимости проведения неотложного хирургического лечения новорожденным до установления диагноза СЛОС [14].

У пациентов со СЛОС также могут возникнуть сложности во время анестезии. Интубация может быть чрезвычайно затруднена из-за наличия аномалада Пьера-Робена, связанная со СЛОС. Сообщалось о случаях злокачественной гипертермии у пациентов со СЛОС [14].

Рекомендуется рассмотреть возможность хирургического лечения у пациентов с СЛОС, с целью коррекции хирургической патологии [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется устанавливать гастростому пациентам со СЛОС по показаниям (фундопликация лапароскопическая, гастростомия; гастростомия с использованием видеоэндоскопических технологий, лапароскопическая гастростомия, эзофагогастрофундопликация) для кормления через неё [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: для некоторых пациентов со стойкой неспособностью питаться естественным путём, необходимо долговременное размещение гастростомы, с фундопликацией или без.

Рекомендуется свежемороженая плазма пациентам со СЛЮС при острых медицинских состояниях и хирургических вмешательствах с целью восполнения потребности в заместительной терапии холестерином [59, 108].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: терапия проводится в зависимости от тяжести состояния пациента, объема оперативного вмешательства, периода голодания. Необходим также контроль сывороточных электролитов, а пациентам с тяжелым проявлением заболевания - заместительная терапия гидрокортизоном [6, 57]. Всем пациентам при первой возможности возобновлять терапию холестерином. Экстренная памятка при заболеваниях и хирургических вмешательствах представлена в Приложение А3.6.

Рекомендовано хирургическое лечение катаракты всем пациентам со СЛЮС при наличии показаний и отсутствии противопоказаний [109- 112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Лечение проводится в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями по лечению катаракты. Среди многообразия разновидностей хирургических операций наибольшее распространение на современном этапе получила ультразвуковая факоэмульсификация (ФЭ).

Показаниями к хирургическому лечению катаракты являются:

- снижение остроты зрения;
- клинически значимая анизометропия, связанная с катарактой;
- помутнения хрусталика, затрудняющие диагностику и/или лечение заболеваний заднего отрезка глаза;

Относительными противопоказаниями к хирургическому вмешательству по поводу катаракты являются:

- уровень остроты зрения с коррекцией на пораженном глазу, соответствующий потребностям пациента;
- наличие у пациента сопутствующей психосоматической патологии, не гарантирующей безопасного проведения оперативного вмешательства;
- отсутствие условий для адекватного послеоперационного ухода за пациентом и проведения ему соответствующего послеоперационного лечения.

Абсолютными противопоказаниями к хирургическому вмешательству по поводу катаракты можно считать ситуации, когда хирург не ожидает улучшения зрительных функций в результате проведения операции.

Следует подчеркнуть, что в условиях реальной клинической практики каждый пациент требует индивидуального подхода. И лечащий врач (хирург) должен принимать окончательное решение о правомерности и адекватности выбора хирургического лечения с учетом всех аспектов местного и системного статуса пациента.

3.3 Иное лечение

При светочувствительности у пациентов со СЛОС необходима защита кожи с помощью правильной одежды, избегания воздействия солнца и использования солнцезащитного крема [9].

3.3.1. Диетотерапия

Рекомендуется консультация врача-диетолога пациентам с СЛОС с целью подбора и назначения оптимальной диеты [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *консультации необходимо проводить ежегодно.*

Рекомендуется расчёт калорийности диеты (коррекция калорийности пищи, потребления жидкости, макро- и микроэлементов) пациентам с СЛОС, имеющим нарушения нутритивного статуса, с целью контроля за уровнем питания [89- 93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при составлении рациона питания пациентам с СЛОС необходимо оценивать потребность в калориях (с помощью расчёта расхода энергии в покое с коррекцией по уровню активности), макро- и микронутриентов, и жидкости. Для расчёта питания используют общие стандартизованные формулы [89- 93].*

Рекомендуется пациентам с СЛОС, получающим кормление через зонд и гастростому, использовать специальные смеси для энтерального питания с целью обеспечения сбалансированности питания по основным пищевым веществам [87, 113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *современные смеси для энтерального питания сбалансированы по составу основных пищевых веществ. Смеси для энтерального питания подбираются индивидуально в зависимости от потребностей.*

Рекомендуется кормление через назогастральный зонд тяжелобольного пациента с СЛОС с нарушениями глотания для профилактики аспирации и обеспечения адекватного питания [87, 113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.3.2. Паллиативная медицинская помощь

Рекомендуется первичный/ повторный прием (осмотр, консультация) врача по паллиативной медицинской помощи и патронаж выездной патронажной бригадой отделения паллиативной медицинской помощи пациентам с СЛОС на различных этапах заболевания с целью облегчения тяжелых проявлений заболевания [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *паллиативная медицинская помощь может оказываться на всех этапах ведения пациента с СЛОС: при постановке диагноза, во время принятия ключевых терапевтических решений, при возникновении жизнеугрожающих состояний, а также в терминальной фазе заболевания. При оказании паллиативной медицинской помощи пациенту предоставляются для использования на дому медицинские изделия, предназначенные для поддержания функций органов и систем организма человека.*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Рекомендуется участие специалиста по физической реабилитации при ведении пациентов со СЛОС, медицинского психолога и дефектолога с целью коррекции неврологических нарушений и проведения психолого-педагогической коррекции [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Для каждого пациента необходимо разработать индивидуальный план реабилитации в зависимости от индивидуальных потребностей рассматриваемого пациента который может включать: физическую и эрготерапию для пациентов с нарушениями передвижения и/или повседневной активности; ортопедические вмешательства для пациентов с тяжелым сколиозом, контрактурами или аномалиями*

конечностей, ортопедические приспособления и/или вспомогательные средства для ходьбы; респираторную кинезотерапию для пациентов с рецидивирующими легочными инфекциями; логопедическую коррекцию для развития речи и улучшения глотания; поведенческую терапию для лечения поведенческих нарушений [105].

Рекомендуется консультации логопеда пациентам со СЛОС с целью проведения мероприятий, направленных на улучшение речевых функций [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Логопеды участвуют в коррекции дисфагии и речевых расстройств у этих пациентов. Эрготерапевты и врачи ФРМ оказывают помощь, направленную на уменьшение задержки в развитии и обеспечение социальной адаптации пациента [63].

Публикации клинических наблюдений описывают что логопедическая и коррекционная работа у детей со СЛОС позволяет добиться прогресса в развитии [61].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

Рекомендуется вакцинация и иммунизация пациентов с СЛОС с целью профилактики инфекционных заболеваний [114, 115].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: вакцинация преимущественно инактивированными и рекомбинантными вакцинами по индивидуальному графику. Противопоказана вакцинация живыми вакцинами [114, 115].

Рекомендуется первичная и повторная консультация врача-генетика после установления диагноза СЛОС пациенту или его официальным представителям с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование гена *DHCR7* у плода, и преимплантационное генетическое тестирование (молекулярно-генетическое исследований) у эмбриона (комплекс исследований для диагностики, родителям пациента с СЛОС, а также парам, в которых каждый из партнёров является

подтверждённым гетерозиготным носителем гена или в которых партнёр или партнёрки являются гомозиготными носителями патогенных вариантов в гене *DHCR7*, с целью предотвращения повторного рождения ребёнка с СЛОС в семье [116, 117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *проведение пренатальной ДНК-диагностики (молекулярно-генетическое исследование патогенных вариантов в гене *DHCR7* у плода, комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (внутриутробно)) возможно на разных сроках беременности: 8–12 недель (ворсины хориона), 15–18 недель (амниотическая жидкость), 20–24 недели (пуповинная кровь). Оптимальным является исследование биоптата хориона (биопсия хориона): при неблагоприятном прогнозе беременность может быть прервана по медицинским показаниям в регламентированные сроки.*

*Молекулярно-генетическое исследование патогенных вариантов в гене *DHCR7* также показано новым супругам родителей больных детей в повторных браках (если планируется деторождение), близким родственникам (сibsы пациентов и сibsы родителей пациентов) для прогноза их потомства. Кроме того, молекулярно-генетическое исследование патогенных вариантов в гене *DHCR7* рекомендуется при планировании беременности в кровнородственных браках. Необходимо информировать пары, в которых каждый из партнёров является подтверждённым гетерозиготным носителем о возможности проведения пренатальной (во время беременности) или преимплантационной (с использованием экстракорпорального оплодотворения) ДНК-диагностики.*

5.2 Мониторинг состояния пациентов с СЛОС

Рекомендуется в ведении пациентов со СЛОС использовать мультидисциплинарный подход с целью мониторинга состояния и своевременного оказания полноценной помощи специалистами разных профилей [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *показаны первичные и повторные консультации врача-педиатра/ врача-терапевта, врача-генетика, врача-невролога, врача-травматолога-ортопеда, врача-офтальмолога, врача-пульмонолога, врача-гастроэнтеролога, врача-диетолога, врача-детского кардиолога/ врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-нефролога, врача-*

уролога, врача-акушер-гинеколога, врача-андролога, врачей и иных специалистов из медицинской организации или её структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь, врача-нейрохирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-хирурга или детского хирурга, врача-эндоскописта, врача-оториноларинголога, врача-сурдолога, врача-аллерголога-иммунолога, врача-стоматолога, врача-челюстно-лицевого хирурга, врача-дерматолога, врача-психиатра детского/ врача-психиатра, врача-психотерапевта, врача физической и реабилитационной медицины, медицинского психолога, а также врачей других специальностей и специалистов. Кратность - по показаниям.

Пациентам с СЛОС необходимо регулярное медицинское наблюдение, включая мониторинг параметров роста, состояния питания, прогресса развития, поведения, характера стула, изменений тонуса, судорог (если они есть) и двигательных нарушений при каждом посещении. Ежегодное обследование детей на предмет проблем со зрением и потерей слуха; стоматологические осмотры два раза в год, начиная с трехлетнего возраста; оценка признаков полового созревания и скорости его прогрессирования, начиная с возраста 10 лет; необходимо следить за расположением гонад и признаками/симптомами инфекции мочевыводящих путей по клиническим показаниям.

Рекомендуется выполнять анализ плазмы крови пациента для определения концентрации холестерина, 7- и 8-дегидрохолестерина методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии с целью мониторинга биохимических показателей [59].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *каждые три-четыре месяца в первые несколько лет жизни и в дальнейшем два раза в год (или чаще, при наличии изменений).*

Рекомендуется всем пациентам со СЛОС проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференциальный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCH — mean corpuscular hemoglobin), определение размеров эритроцитов (MCV — mean corpuscular volume), исследование скорости оседания эритроцитов) для оценки основных параметров кроветворения (с целью своевременного выявления анемии, тромбоцитопении, лейкопении), наличия воспалительных процессов и контроля терапевтического эффекта [21, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Частота проведения исследования не реже, чем 1 раз в 12 месяцев или чаще, по показаниям.

Рекомендуется всем пациентам проведение анализа крови биохимического общетерапевтического с целью оценки состояния печени, почек, баланса важнейших нутриентов при диетотерапии, кальциево-фосфорного обмена и выявления отклонений важных биохимических показателей для дальнейшей коррекции [6, 21, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: необходимо определять общий белок, альбумин, С реактивный белок, мочевины, креатинин, общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, щелочную фосфатазу, глюкозу, аланинаминотрансферазу, аспаратаминотрансферазу, амилазу, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, витамин D (25-гидроксикальциферол), электролиты — калий, натрий, магний, фтор, кальций, а также железо, ферритин). При синдроме СЛОС назначается диета, на фоне которой необходимо оценивать биохимический анализ крови.

Частота каждые три-четыре месяца в первые несколько лет жизни и в дальнейшем два раза в год (или чаще, при наличии изменений).

Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи всем пациентам со СЛОС с целью оценки состояния почек [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется пациентам со СЛОС определение уровня кортизола и АКТГ при наличии электролитных нарушений и гипогликемии для исключения надпочечниковой недостаточности [57].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Рекомендуется пациентам со СЛОС по показаниям определение половых гормонов в периоде пубертата для своевременной диагностики задержки полового развития или гипогонадизма [22, 45, 118].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Рекомендуется проведение нейрорадиологического исследования головного мозга (МРТ/КТ головного мозга) пациентам с СЛОС по показаниям с целью визуализации изменений головного мозга [6, 21, 34, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Частота проведения исследования определяется индивидуально. Наркоз – по показаниям.

Рекомендуется проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) пациентам со СЛОС при наличии неврологической симптоматики для выявления эпилептической активности [21, 67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *в том числе ЭЭГ с видеомониторингом.*

Рекомендуется регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) покоя в 12 отведениях пациентам с СЛОС, а также эхокардиографическое исследование по показаниям с целью исключения патологии сердца [6, 48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при появлении жалоб или клинической симптоматики поражения сердечно-сосудистой системы вопрос кратности наблюдения и необходимости выполнения электрокардиограммы решается индивидуально для каждого пациента.*

При подозрении на порок сердечно-сосудистой системы необходимы консультации врача-кардиолога, врача-детского кардиолога, врача-сердечно-сосудистого хирурга; могут быть использованы другие методы визуализации: катетеризация сердца, ангиография легочных вен, магнитно-резонансная томография, томография грудной клетки и чреспищеводная эхокардиография и др. [49].

Рекомендуется проведение ультразвукового исследования (УЗИ) (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование мочевыводящих путей и почек пациентам с СЛОС для выявления их очаговых поражений [6, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Кратность - по показаниям.*

Рекомендуется пациентам со СЛОС выполнение урологического/андрологического или гинекологического обследования с проведением ультразвукового исследования половых органов (УЗИ органов мошонки и ТРУЗИ, УЗИ органов малого таза) для выявления структурных и морфологических изменений органов мочеполовой системы [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *на основе результатов УЗИ, могут быть рекомендованы дополнительные исследования (МРТ и др.).*

Рекомендуется пациентам со СЛОС регистрация слуховых вызванных потенциалов по показаниям с целью оценки слуховой функции, в т.ч., в динамике [56].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Рекомендуется визометрия, рефрактометрия или определение рефракции с помощью набора пробных линз (А02.26.013), биомикроскопия переднего отдела глаза, биомикроскопия глазного дна или офтальмоскопия, периметрия, электрофизиологическое исследование (ЭФИ), оптическое исследование зрительного нерва с помощью компьютерного анализатора пациентам с СЛОС по показаниям с целью своевременного обнаружения офтальмологической патологии [6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Кратность – по показаниям.*

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1 Показания к госпитализации

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;
2. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума/врачебной комиссии).

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1. острые угрожающие для жизни и развития осложнений состояния, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

6.2 Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершение диагностических мероприятий.
2. стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);

3. необходимость перевода больного в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

6.3 Особенности организации оказания медицинской помощи пациентам со СЛОС

- Диагноз СЛОС подразумевает возможность оказания первичной, специализированной и паллиативной медицинской помощи на всех этапах заболевания.
- Пациенты со СЛОС часто госпитализируются в отделение патологии детей раннего возраста, неврологическое, инфекционное отделения. Продолжительность госпитализации зависит от скорости верификации диагноза, коррекции биохимических нарушений путем проведения интенсивной терапии и начала патогенетической диетотерапии, а также от сроков появления положительной динамики, скорости восстановления биохимических показателей. .
- После выписки из стационара ребенок должен находиться на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения у врача-педиатра, врача-невролога, врача-генетика, пациенты с проблемами желудочно-кишечного тракта, нарушением поведения, симптоматической эпилепсией, патологией сердца, органов репродуктивной системы, печени и почек, эндокринной патологией, нарушениями в скелетно-мышечной системе, слуховой системе нуждаются в наблюдении профильных специалистов. Другие специалисты должны привлекаться по мере возникновения специфических проблем.
- Ежегодно пациентам должны проходить углубленную диспансеризацию в условиях дневного стационара (длительность госпитализации не менее 10 суток), где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия.
- Реабилитационные мероприятия, включающие лечебную физкультуру и физиотерапевтические процедуры.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнено молекулярно-генетическое исследование патогенных вариантов в гене <i>DHCR7</i> всем пациентам с подозрением на СЛОС	Да/нет
2	Выполнено стандартное цитогенетическое исследование - анализ кариотипа по лимфоцитам периферической крови	Да/нет
3	Выполнена газовая хроматография плазмы крови (холестерин, изомеры холестерина)	Да/нет
4	Выполнен приём (осмотр, консультация) врача-генетика первичный всем пациентам с подозрением на наличие СЛОС	Да/нет
5	Начата как можно раньше терапия СЛОС всем пациентам с генетически подтверждённым диагнозом	Да/нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнено назначение лечебного питания с высоким содержанием холестерина	Да/нет

Список литературы

1. База данных по мутациям человека HGMD
2. Correa-Cerro L.S., Porter F.D. 3beta-hydroxysterol Delta7-reductase and the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Mol Genet Metab.* 2005;84:112–26
3. Witsch-Baumgartner M., Schwentner I., Gruber M. et al. Age and origin of major Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) mutations in European populations. *J Med Genet.* 2008 Apr;45(4):200-9. doi: 10.1136/jmg.2007.053520. Epub 2007 Oct 26. PMID: 17965227.
4. Porter F.D. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2008 May;16(5):535-41. doi: 10.1038/ejhg.2008.10. Epub 2008 Feb 20. PMID: 18285838.
5. Waterham H.R., Hennekam R.C. Mutational spectrum of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 Nov 15;160C(4):263-84. doi: 10.1002/ajmg.c.31346. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23042628.
6. Nowaczyk M.J.M., Wassif C.A. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. 1998 Nov 13 [updated 2020 Jan 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301322.
7. Prasad C., Marles S., Prasad A.N. et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome: new mutation with a mild phenotype. *Am J Med Genet.* 2002 Feb 15;108(1):64-8. doi: 10.1002/ajmg.10211. PMID: 11857552.
8. Cunniff C., Kratz L.E., Moser A. et al. Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome and abnormal cholesterol metabolism. *Am J Med Genet.* 1997 Jan 31;68(3):263-9. PMID: 9024557.
9. Ryan A.K., Bartlett K., Clayton P. et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a variable clinical and biochemical phenotype. *J Med Genet.* 1998 Jul;35(7):558-65. doi: 10.1136/jmg.35.7.558.
10. Wassif C.A., Vied D., Tsokos M. et al. Cholesterol storage defect in RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome fibroblasts. *Mol Genet Metab.* 2002 Apr;75(4):325-34. doi: 10.1016/S1096-7192(02)00010-0. PMID: 12051964.
11. Fitzky B.U., Moebius F.F., Asaoka H. et al. 7-Dehydrocholesterol-dependent proteolysis of HMG-CoA reductase suppresses sterol biosynthesis in a mouse model of Smith-Lemli-Opitz/RSH syndrome. *J Clin Invest.* 2001 Sep;108(6):905-15. doi: 10.1172/JCI12103. PMID: 11560960; PMCID: PMC200927.

12. Tint G.S., Irons M., Elias E.R. et al. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med.* 1994 Jan 13;330(2):107-13. doi: 10.1056/NEJM199401133300205. PMID: 8259166.
13. Kelley R. I. RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: mutations and metabolic morphogenesis. (Editorial) *Am. J. Hum. Genet.* 63: 322-326, 1998.
14. Craigie R.J., Ba'ath M., Fryer A., Baillie C. Surgical implications of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Surg Int.* 2005 Jun;21(6):482-4. doi: 10.1007/s00383-005-1415-8. Epub 2005 Apr 15. PMID: 15834578
15. Craig W.Y., Haddow J.E., Palomaki G.E., Roberson M. Major fetal abnormalities associated with positive screening tests for Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Prenat Diagn.* 2007 May;27(5):409-14. doi: 10.1002/pd.1699. PMID: 17286308.
16. Battaile K.P., Battaile B.C., Merkens L.S. et al. Carrier frequency of the common mutation IVS8-1G>C in DHCR7 and estimate of the expected incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Mol Genet Metab.* 2001 Jan;72(1):67-71. doi: 10.1006/mgme.2000.3103. PMID: 11161831.
17. Waye J.S., Nakamura L.M., Eng B. et al. 2002. Smith-Lemli-Opitz syndrome: carrier frequency and spectrum of DHCR7 mutations in Canada. *J Med Genet* 39: e31.
18. Ciara E., Popowska E., Piekutowska-Abramczuk D. et al. SLOS carrier frequency in Poland as determined by screening for Trp151X and Val326Leu DHCR7 mutations. *Eur J Med Genet.* 2006 Nov-Dec;49(6):499-504. doi: 10.1016/j.ejmg.2006.01.006. Epub 2006 Feb 9. PMID: 16497572.
19. Nowaczyk M.J., Waye J.S., Douketis J.D. DHCR7 mutation carrier rates and prevalence of the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: where are the patients? *Am J Med Genet A.* 2006 Oct 1;140(19):2057-62. doi: 10.1002/ajmg.a.31413. PMID: 16906538.
20. Yu H., Patel S.B. Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin. Genet.* 2005; (68): 383-391 doi: 10.1111/j.1399-0004.2005.00515.x.
21. Милованова О. А., Чернышева Н. В., Чубарова А. И. и др. Врожденные пороки развития. Синдром Смита — Лемли — Опица // *Неврологический журнал.* 2013. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennye-poroki-razvitiya-sindrom-smita-lemli-opitsa>
22. Nowaczyk M.J., Irons M.B. Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotype, natural history, and epidemiology. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 Nov 15;160C(4):250-62. doi: 10.1002/ajmg.c.31343. PMID: 23059950.

23. Muzzin K.B., Harper L.F. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a review, case report and dental implications. *Spec Care Dentist*. 2003;23(1):22-7. doi: 10.1111/j.1754-4505.2003.tb00285.x. PMID: 12887150
24. Rojare C., Opdenakker Y., Laborde A. et al. The Smith-Lemli-Opitz syndrome and dentofacial anomalies diagnostic: Case reports and literature review. *Int Orthod*. 2019 Jun;17(2):375-383. doi: 10.1016/j.ortho.2019.03.020. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31005410.
25. Curry C.J., Carey J.C., Holland J.S. et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome-type II: multiple congenital anomalies with male pseudohermaphroditism and frequent early lethality. *Am J Med Genet*. 1987 Jan;26(1):45-57. doi: 10.1002/ajmg.1320260110. PMID: 3812577.
26. Andersson H.C., Frentz J., Martinez J. E. et al. Adrenal insufficiency in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 1999; (82):382-384.
27. Lee R.W.Y., McGready J., Conley S.K. et al. 2012. Growth charts for individuals with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet Part A* 158A:2707-2713. DOI 10.1002/ajmg.a.35376
28. Rossi M., Vajro P., Iorio R. et al. Characterization of liver involvement in defects of cholesterol biosynthesis: long-term follow-up and review. *Am J Med Genet A*. 2005 Jan 15;132A(2):144-51. doi: 10.1002/ajmg.a.30426. PMID: 15580635.
29. Mueller C., Patel S., Irons M., et al. Normal cognition and behavior in a Smith-Lemli-Opitz syndrome patient who presented with Hirschsprung disease. *Am J Med Genet A*. 2003 Nov 15;123A(1):100-6. doi: 10.1002/ajmg.a.20491. PMID: 14556255; PMCID: PMC1201564.
30. Eroglu Y., Nguyen-Driver M., Steiner R.D. et al. Normal IQ is possible in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017 Aug;173(8):2097-2100. doi: 10.1002/ajmg.a.38125. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28349652; PMCID: PMC6016830.
31. Zarowski M., Vendrame M., Irons M., Kothare S.V. Prevalence of sleep problems in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011 Jul;155A(7):1558-62. doi: 10.1002/ajmg.a.34021. Epub 2011 May 27. PMID: 21626671.
32. Diaz-Stransky A., Tierney E. Cognitive and behavioral aspects of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Nov 15;160C(4):295-300. doi: 10.1002/ajmg.c.31342. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23042585.
33. Lee R.W., Conley S.K., Gropman A. et al. Brain magnetic resonance imaging findings in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013 Oct;161A(10):2407-19. doi: 10.1002/ajmg.a.36096. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23918729; PMCID: PMC3787998.
34. Weaver D.D., Solomon B.D., Akin-Samson K. et al. Cyclopia (synophthalmia) in Smith-Lemli-Opitz syndrome: First reported case and consideration of mechanism. *Am J Med Genet*

- C Semin Med Genet. 2010 Feb 15;154C(1):142-5. doi: 10.1002/ajmg.c.30241. PMID: 20104611; PMCID: PMC2815131.
35. Anstey A. Photomedicine: lessons from the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Photochem Photobiol B*. 2001 Sep 15;62(3):123-7. doi: 10.1016/s1011-1344(01)00171-3. PMID: 11566274.
 36. Joseph D.B., Uehling D.T., Gilbert E., Laxova R. Genitourinary abnormalities associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Urol*. 1987 Apr;137(4):719-21. doi: 10.1016/s0022-5347(17)44188-7. PMID: 3560332.
 37. Gorlin R.J., Cohen M.M. Jr., Levin L.S. *Syndromes of the Head and Neck*. 3 ed. New York, NY: Oxford University Press; 1990:890-895.
 38. Lin A.E., Ardinger H.H., Ardinger R.H. Jr. et al. Cardiovascular malformations in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet*. 1997 Jan 31;68(3):270-8. PMID: 9024558.
 39. Lee P.A., Nordenström A., Houk C.P. et al; Global DSD Update Consortium. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):158-80. doi: 10.1159/000442975. Epub 2016 Jan 28. Erratum in: *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):180. Koopman, Peter [added]. Erratum in: *Horm Res Paediatr*. 2016;86(1):70. doi: 10.1159/000447610. PMID: 26820577.
 40. Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F., Lee P.A.; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006 Jul;91(7):554-63. doi: 10.1136/adc.2006.098319.
 41. Bialer M.G., Penchaszadeh V.B., Kahn E. et al. Female external genitalia and müllerian duct derivatives in a 46,XY infant with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet*. 1987 Nov;28(3):723-731. doi: 10.1002/ajmg.1320280320.
 42. Patsner B., Mann W.J., Chumas J. Malignant mixed germ cell tumor of the ovary in a young woman with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Gynecol Oncol*. 1989 Jun;33(3):386-8. doi: 10.1016/0090-8258(89)90534-9.
 43. Lowry R.B., Miller J.R., MacLean J.R. Micrognathia, polydactyly, and cleft palate. *J Pediatr*. 1968;72:859-861.
 44. Chemaitilly W., Goldenberg A., Baujat G. et al. Adrenal insufficiency and abnormal genitalia in a 46XX female with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Horm Res*. 2003;59:254-256.
 45. Tzouvelekis G., Antoniadou K., Batma A., Nanas C. Smith-Lemli-Opitz syndrome in female, monozygotic twins. *Clin Genet*. 1991 Sep;40(3):229-232. doi: 10.1111/j.1399-0004.1991.tb03082.x. PMID: 1773539.

46. Goodwin H., Brooks B.P., Porter F.D. Acute postnatal cataract formation in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008 Jan 15;146A(2):208-11. doi: 10.1002/ajmg.a.32084. PMID: 18076100.
47. Atchaneeyasakul L.O., Linck L.M., Connor W.E. et al. Eye findings in 8 children and a spontaneously aborted fetus with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet*. 1998 Dec 28;80(5):501-5. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19981228)80:5<501::aid-ajmg12>3.0.co;2-j. PMID: 9880216.
48. Prosnitz A.R., Leopold J., Irons M. et al. Pulmonary vein stenosis in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2017 Jul;12(4):475-483. doi: 10.1111/chd.12471. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28719049; PMCID: PMC5825182.
49. Nasr V.G., Callahan R., Wichner Z. et al. Intraluminal Pulmonary Vein Stenosis in Children: A "New" Lesion. *Anesth Analg*. 2019 Jul;129(1):27-40. doi: 10.1213/ANE.0000000000003924. PMID: 30451723
50. Park M.K. Park's pediatric cardiology for practitioners, 7th edition, Copyright 2021 by Elsevier, p. 10
51. Quélin C., Loget P., Verloes A. et al. Phenotypic spectrum of fetal Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Eur J Med Genet*. 2012 Feb;55(2):81-90. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.12.002
52. https://csbg.cnb.csic.es/odcs/disease_showresults.php?dis0=Smith-Lemli-Opitz%20syndrome
53. Семьякина А.Н., Новиков П.В., Яблонская М.И. Синдром Смита – Лемли – Опица у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2006; 51(3): 19-24.
54. Bukelis I., Porter F.D., Zimmerman A.W., Tierney E. Smith-Lemli-Opitz syndrome and autism spectrum disorder. *Am. J. Psychiatry*. 2007; (164): 1655-1661
55. Коваленко-Клычкова Н.А., Кенис В.М., Клычкова И.Ю. Пороки развития кистей и стоп при синдроме Смита – Лемли – Опитца. *Травматология и ортопедия России*. 2013 – 3 (69): 143-147. УДК [617.576+617.586]-056.7
56. Zalewski C.K., Sydlowski S.A., King K.A. et al. Auditory phenotype of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021 Apr;185(4):1131-1141. doi: 10.1002/ajmg.a.62087. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33529473; PMCID: PMC7994936
57. Bianconi S.E., Conley S.K., Keil M.F. et al. Adrenal function in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011 Nov;155A(11):2732-8. doi: 10.1002/ajmg.a.34271. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21990131; PMCID: PMC3488380.
58. Jayamanne C., Sandamal S., Jayasundara K. et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome presenting as acute adrenal crisis in a child: a case report. *J Med Case Rep*. 2018 Aug 10;12(1):217. doi: 10.1186/s13256-018-1738-4. PMID: 30092813; PMCID: PMC6085650.

59. Kelley R.I., Hennekam R.C.M. The Smith-Lemli-Opitz syndrome (Review article). *J. Med. Genet.* 2000; (37): 321-335 doi: 10.1136/jmg.37.5.321. PMID: 10807690; PMCID: PMC1734573.
60. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/818>
61. Coupe S., Hertzog A., Foran C. et al. Keeping you on your toes: Smith-Lemli-Opitz Syndrome is an easily missed cause of developmental delays. *Clin Case Rep.* 2023 Feb;11(2):e6920
62. Golabi M., James A.W., Desai N. et al. Gardner-Silengo-Wachtel or genito-palato-cadiac syndrome with associated autosomal aneuploidy. *Am J Med Genet A.* 2009 Feb 15;149A(4):693-7.
63. Sanghera A.S., Zeppieri M. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. 2024 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 38261705. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599510/>
64. Koo G., Conley S.K., Wassif C.A., Porter F.D. Discordant phenotype and sterol biochemistry in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010 Aug;152A(8):2094-8. doi: 10.1002/ajmg.a.33540. PMID: 20635399; PMCID: PMC3027211.
65. Elias E.R., Irons M., Wolfe L.C., Klempner M. Effect of cholesterol deficiency on erythrocytes and neutrophils in children with Smith Lemli-Opitz Syndrome(SLOS). *Am J Hum Genet* 61 :A250, Abstract 1453, 1997
66. Caruso P.A., Poussaint T.Y., Tzika A.A. et al. MRI and 1H MRS findings in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Neuroradiology.* 2004 Jan;46(1) 3-14
67. Семенова Н.А., Дадали Е.Л., Шарков А.А., Акимова И.А. Особенности диагностики и клинико-генетические характеристики наследственных вариантов младенческой эпилепсии // Нервно-мышечные болезни. 2017. №3.
68. Steiner R.D. Smith-Lemli-Opitz Syndrome Workup. Updated: Jul 22, 2024 <https://emedicine.medscape.com/article/949125-workup#showall>
69. Demirdöven M., Yazgan H., Korkmaz M. Smith-lemli-opitz syndrome: a case with annular pancreas. *Case Rep Pediatr.* 2014;2014:623926. doi: 10.1155/2014/623926. Epub 2014 Aug 5
70. Копаева, В. Г. Глазные болезни / В. Г. Копаева. – М.: Медицина, 2002. – 558 с.
71. Офтальмология: руководство Наследственные дистрофии сетчатки, пигментного эпителия и хориоидеи. / Нероев В.В., Шамшинова А.М. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.548—565
72. Шамшинова, А. М. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва / А. М. Шамшинова. – М.: Медицина, 2001. – 528 с

73. Кански Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. Пер. с англ. / Д. Кански. – М.: Логосфера, 2006. – 744 с.
74. Кадышев В.В., Амелина С.С., Зинченко Р.А. Наследственная патология органа зрения в Ростовской области / Глава 7.2. Учебно-методическое пособие «Методология генетико-эпидемиологического изучения наследственных болезней и врожденных пороков развития» под редакцией Зинченко Р.А., Амелиной С.С., Куцева С.И., Гинтера Е.К. – Белгород: «ПОЛИТЕРРА», 2020. – 569 С.; 70
75. Кадышев В.В. Наследственные заболевания глаз: эпидемиология, генетическая гетерогенность, клинический полиморфизм. дис. док. мед. наук. Кадышев Виталий Викторович. 2023;391
76. Офтальмология. Национальное руководство / под ред. Аветисова С. Э. , Егорова Е. А. , Мошетовой Л. К. , Нероева В. В. , Тахчиди Х. П. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 752
77. Rossi M., Hall C.M., Bouvier R. et al. Radiographic features of the skeleton in disorders of post-squalene cholesterol biosynthesis. *Pediatr Radiol.* 2015 Jul;45(7):965-76. doi: 10.1007/s00247-014-3257-9. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25646736.
78. Berensztein E., Torrado M., Belgorosky A., Rivarola M. Smith-Lemli-Opitz syndrome: in vivo and in vitro study of testicular function in a prepubertal patient with ambiguous genitalia. *Acta Paediatr.* 1999 Nov;88(11):1229-1232. doi: 10.1080/080352599750030338. PMID: 10591424.
79. Greene C., Pitts W., Rosenfeld R., Luzzatti L. Smith-Lemli-Opitz syndrome in two 46,XY infants with female external genitalia. *Clin Genet.* 1984 Apr;25(4):366-372. doi: 10.1111/j.1399-0004.1984.tb02006.x.
80. Cools M., Nordenström A., Robeva R. et al; COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Jul;14(7):415-429. doi: 10.1038/s41574-018-0010-8. PMID: 29769693; PMCID: PMC7136158.
81. Tierney E., Conley S.K., Goodwin H., Porter F.D. Analysis of short-term behavioral effects of dietary cholesterol supplementation in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010 Jan;152A(1):91-5. doi: 10.1002/ajmg.a.33148. PMID: 20014133; PMCID: PMC2799534.
82. Zoghbi H.Y. Postnatal neurodevelopmental disorders: meeting at the synapse? *Science.* 2003;302(5646):826-30. [PUBMED: 14593168]
83. Jernigan T.L., Baaré W.F., Stiles J., Madsen K.S. Postnatal brain development: structural imaging of dynamic neurodevelopmental processes. *Progress in Brain Research* 2011; 189:77-92. [PUBMED: 21489384]

84. Cao M., Huang H., He Y. Developmental connectomics from infancy through early childhood. *Trends in Neurosciences* 2017;40(8):494-506. [PUBMED: 28684174]
85. Tierney E., Nwokoro N.A., Porter F.D. et al. Behavior phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 2001;98(2):191-200. [PUBMED: 11223857]
86. Elias E.R., Orth L.E., Li A. et al. Cholic acid increases plasma cholesterol in Smith-Lemli-Opitz syndrome: A pilot study, *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, Volume 38, 2024, 101030, ISSN 2214-4269, <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2023.101030>.
87. Svoboda M.D., Christie J.M., Eroglu Y. Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome and other sterol disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 Nov 15;160C (4):285-94. doi: 10.1002/ajmg.c.31347. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23042642; PMCID: PMC3890258.
88. Thurm A., Tierney E., Farmer C. et al. Development, behavior, and biomarker characterization of Smith-Lemli-Opitz syndrome: an update. *J Neurodev Disord.* 2016 Apr 5;8:12. doi: 10.1186/s11689-016-9145-x. PMID: 27053961; PMCID: PMC4822234.
89. Elias E.R., Irons M.B., Hurley A.D. et al. Clinical effects of cholesterol supplementation in six patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Am J Med Genet.* 1997 Jan 31;68(3):305-10. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970131)68:3<305::aid-ajmg11>3.0.co;2-x. PMID: 9024564.
90. Nwokoro N. A., Mulvihill J. J. Cholesterol and bile acid replacement therapy in children and adults with Smith-Lemli-Opitz (SLO/RSH) syndrome. *Am J Med Genet.* 1997 Jan 31;68(3):315–321. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970131)68:3<315::aid-ajmg13>3.0.co;2-w.
91. Starck L., Lövgren-Sandblom A., Björkhem I. Simvastatin treatment in the SLO syndrome: A safe approach? *American Journal of Medical Genetics.* 2002 November; 113(2): 183-189. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10722>
92. Sikora D.M., Ruggiero M., Petit-Kekel K. et al. Cholesterol supplementation does not improve developmental progress in Smith–Lemli–Opitz syndrome. *J Pediatr.* 2004;144: 783–791. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.02.036
93. Haas D., Garbade S.F., Vohwinkel C. et al. Effects of cholesterol and simvastatin treatment in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *J Inherit Metab Dis.* 2007 Jun;30(3):375-87. doi: 10.1007/s10545-007-0537-7. Epub 2007 May 11. PMID: 17497248.
94. Merkens L.S., Connor W.E., Linck L.M. et al. Effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins in Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Pediatr Res* 2004; 56: 726–732.

95. Fliesler S.J. Antioxidants: The Missing Key to Improved Therapeutic Intervention in Smith-Lemli-Opitz Syndrome? *Hereditary Genet.* 2013 Dec 1;2(2):119. doi: 10.4172/2161-1041.1000119. PMID: 24533230; PMCID: PMC3925008.
96. Fliesler S.J., Xu L. Oxysterols and Retinal Degeneration in a Rat Model of Smith-Lemli-Opitz Syndrome: Implications for an Improved Therapeutic Intervention. *Molecules.* 2018 Oct 22;23(10):2720. doi: 10.3390/molecules23102720. PMID: 30360379; PMCID: PMC6222618.
97. Korade Z., Xu L., Harrison F.E. et al. Antioxidant supplementation ameliorates molecular deficits in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Biol Psychiatry.* 2014 Feb 1;75(3):215-22. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.06.013. Epub 2013 Jul 26. PMID: 23896203; PMCID: PMC3874268.
98. Koczok K. et al. Biochemical and Clinical Effects of Vitamin E Supplementation in Hungarian Smith-Lemli-Opitz Syndrome Patients // *Biomolecules.* – 2021. – T. 11. – №. 8. – C. 1228.
99. Wassif C.A., Kratz L., Sparks S.E. et al. A placebo-controlled trial of simvastatin therapy in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Genet Med.* 2017 Mar;19(3):297-305. doi: 10.1038/gim.2016.102. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27513191; PMCID: PMC5303568
100. Chan Y.M., Merkens L.S., Connor W.E. et al. Effects of dietary cholesterol and simvastatin on cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res.* 2009 Jun;65(6):681-5. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819ea4eb. PMID: 19430384; PMCID: PMC2780332.
101. Jira P.E., Wevers R.A., de Jong J. et al. Simvastatin. A new therapeutic approach for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res.* 2000 Aug;41(8):1339-46. PMID: 10946022.
102. Wassif C.A., Krakowiak P.A., Wright B.S. et al. Residual cholesterol synthesis and simvastatin induction of cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome fibroblasts. *Mol Genet Metab.* 2005 Jun;85(2):96-107. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.12.009. Epub 2005 Feb 5. PMID: 15896653.
103. Ballout R.A., Livinski A., Fu Y.P. et al. Statins for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Nov 14;11(11):CD013521. doi: 10.1002/14651858.CD013521.pub2. PMID: 36373961; PMCID: PMC9661876.
104. Ballout R.A., Bianconi S., Livinski A. et al. Statins for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(1):CD013521. doi: 10.1002/14651858.cd013521. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Nov 14;11:CD013521. doi: 10.1002/14651858.CD013521.pub2. PMID: 32132878; PMCID: PMC7055734
105. Ballout R.A. (2021). Smith-Lemli-Opitz Syndrome (SLOS). In: Rezaei, N. (eds) *Genetic Syndromes.* Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-66816-1_501-1

106. Hall P., Michels V., Gavrilov D. et al. Aripiprazole and trazodone cause elevations of 7-dehydrocholesterol in the absence of Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Mol Genet Metab.* 2013 Sep-Oct;110(1-2):176-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.04.004. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23628460.
107. Pyle L.C., Nathanson K.L. A practical guide for evaluating gonadal germ cell tumor predisposition in differences of sex development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Jun;175(2):304-314. doi: 10.1002/ajmg.c.31562. Epub 2017 May 25. PMID: 28544305; PMCID: PMC5538907.
108. Quezado Z. M. N., Veihmeyer J., Schwartz L. et al. Anesthesia and Airway Management of Pediatric Patients with Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Anesthesiology* 2002; 97:1015–1019 doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-200210000-00041>
109. Ярцева Н.С., Деев Л.А., Шилкин Г.А. Избранные лекции по офтальмологии в трех томах. Том II. Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Лекция 13. М.; 2008
110. Harris J.K., Mizuiri D., Ambrus A. et al. Cataract in the Adult Eye Preferred Practice Pattern 2016. <https://www.ao.org/preferred-practice-pattern/cataract-in-adult-eye-ppp-2016>
111. Lundstrom M., Fregell G., Sjoblom A. Vision related daily life problems in patients waiting for a cataract extraction. *Br. J. Ophthalmol.* 1994;78: 608–611
112. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999;100: 1043–9
113. Ertugrul G., Yankol Y., Mecit N. Liver Transplant and Improvements in Cholesterol Biosynthesis Defects: A Case Report of Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Experimental and clinical transplantation.* 2022; 20 (1): 104 – 107
114. Babovic-Vuksanovic D., Jacobson R.M., Lindor N.M., Weiler C.R. Selective antibody immune deficiency in a patient with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(2):181-6. doi: 10.1007/s10545-005-5515-3. PMID: 15877207.
115. Gabor K., Madenspacher J. H., Wassif C. A. et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome reveals requirement for sterol biosynthesis in the innate immune response. *J Immunol* 1 May 2016; 196 (1_Supplement): 193.2. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.196.Supp.193.2>
116. Liss J., Lukaszuk K., Bruszczyńska A. et al. (2008). Pregnancy and life after preimplantation genetic diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Fertility and Sterility,* 90(5), 2011.e13–2011.e16. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.015

117. Waye J. S., Eng B. & Nowaczyk M. J. M. (2007). Prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) byDHCR7 mutation analysis. *Prenatal Diagnosis*, 27(7), 638–640. doi:10.1002/pd.1735
118. Berensztein E., Torrado M., Belgorosky A., Rivarola M. Smith-Lemli-Opitz syndrome: in vivo and in vitro study of testicular function in a prepubertal patient with ambiguous genitalia. *Acta Paediatr.* 1999 Nov;88(11):1229-1232. doi: 10.1080/080352599750030338. PMID: 10591424.
119. Ellingson M.S., Wick M.J., White W.M. et al. Pregnancy in an individual with mild Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet.* 2014 May;85(5):495-7. doi: 10.1111/cge.12209.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Анисимова Инга Вадимовна — к.м.н., врач-генетик, заведующая отделом организации медицинской помощи ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков

Баранов Александр Александрович — академик РАН, профессор, д.м.н., Почетный Президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России

Баранова Полина Владимировна — научный сотрудник ЦКП «Метаболом» ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»

Бушуева Татьяна Владимировна — д.м.н., г.н.с., врач-диетолог лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ

Быкова Ольга Владимировна — доктор мед. наук, детский невролог, заведующий научно-исследовательским отделом Научно-практического Центра Детской психоневрологии Департамента Здравоохранения города Москвы, профессор кафедры неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО МИ РУДН

Вашакмадзе Нато Джумберовна — д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

Вишнева Елена Александровна — д.м.н., заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского по научной работе, профессор РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

Журкова Наталия Вячеславовна — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Российского общества медицинских генетиков, член Европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM)

Кадышев Виталий Викторович — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики Института ВидПО, врач-генетик-офтальмолог высшей квалификационной категории Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), куратор по наследственным глазным болезням РФ. член Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов», член Ассоциации медицинских генетиков России, член "Российского общества медицинских генетиков", член Европейского общества ретинологов (Euretina), Москва.

Кондакова Ольга Борисовна — к.м.н., врач-генетик, заведующая отделением медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ

Куцев Сергей Иванович — акад. РАН, д.м.н., директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

Латышев Олег Юрьевич — к.м.н., врач-эндокринолог, доцент кафедры детской эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Назаренко Людмила Павловна — профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики, Томского НИМЦ РАН, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — академик РАН, профессор, д.м.н., Президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPISA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

Овсяник Наталья Геннадьевна – врач-эндокринолог детский, младший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского, член Союза педиатров России

Пшеничникова Ирина Игоревна — к.м.н., специалист ОМО по педиатрии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», доцент кафедры ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, детский кардиолог ГБУЗ «ДГКБ им.З.А.Башляевой ДЗМ»

Репина Светлана Афанасьевна — к.м.н., врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Российского общества медицинских генетиков, член Ассоциации медицинских генетиков

Селимзянова Лилия Робертовна — к.м.н., заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

Смирнова Ольга Яковлевна — врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

Торопчина Лия Владимировна — к.м.н., врач сурдолог-оториноларинголог, доцент кафедры детской оториноларингологии им. проф. Б.В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, член Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов.

Трунина Инна Игоревна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. В.А.Таболкина РНИМУ им. Н.И.Пирогова МЗ РФ, заведующая отделением кардиологии ГБУЗ ДГКБ им. Башляевой З.А. ДЗМ, главный внештатный детский кардиолог ДЗМ

Федосеенко Марина Владиславовна - к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

Черных Вячеслав Борисович — д.м.н., г.н.с., заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» («МГНЦ»), профессор кафедры эндокринных болезней ИВиДПО ФГБНУ "МГНЦ". Профессор кафедры общей и медицинской генетики Медико-биологического

факультета ГБОУ ВПО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Минздрава России

Шолохова Наталия Александровна – д.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики – врач-рентгенолог Детской городской клинической больницы святого Владимира.

Представители общественных организаций:

Боброва Ирина Александровна – представитель родительского сообщества детей с синдромом Смита-Лемли-Опица

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-генетики, врачи-неврологи, врачи-травматологи-ортопеды, врачи-нейрохирурги, врачи-анестезиологи-реаниматологи, врачи-гастроэнтерологи, врачи-диетологи, врачи-пульмонологи, врачи-кардиологи, врачи-офтальмологи, врачи-эндокринологи, врачи-нефрологи, врачи по лечебной физкультуре, врачи физической и реабилитационной медицины, врачи-эндокринологи, врачи-педиатры/ врачи-терапевты, врачи сурдологи-оториноларингологи, врачи-урологи, врачи-акушер-гинекологи, врачи-андрологи.

2. Студенты медицинских вузов, ординаторы, аспиранты.

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных MEDLINE и PubMed.

Глубина поиска — 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) или УДД в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме (таблица 2 и таблица 3).

Таблица 2

Шкала оценки УДД для диагностических вмешательств*.

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 3

Шкала определения УДД для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств*.

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Далее определялся уровень убедительности рекомендаций — таблица 4

Таблица 4

Шкала определения УУР для диагностических, лечебных и профилактических мероприятий*.

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

* Материалы для разработки клинических рекомендаций <https://rosmedex.ru/kr/reco>

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1 Документы и ресурсы, использованные при подготовке клинических рекомендаций

1. Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (N 323-ФЗ от 21.11.2011).
2. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 "О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения" (с изменениями и дополнениями).
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» от 21.04.2022 № 274н.
4. Постановление Правительства №403 от 26.04 2012г "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих угрожающими и хронически прогрессирующими редкими орфанными заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности и его регионального сегмента".
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 декабря 2014 г. N 834н "Об утверждении унифицированных форм медицинской документации,

используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению".

7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1177н "Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства".
8. Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16 мая 2019 г. N 302н "Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях "
10. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р "Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг"
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 июня 2013 г. N 354н "О порядке проведения патологоанатомических вскрытий" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 16 декабря 2013 г., регистрационный N 30612).

Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи:

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».
5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

Прочие нормативно-правовые документы, с учетом которых разработаны клинические рекомендации:

6. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
7. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
8. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
9. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации"».

Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».

10. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».
11. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
12. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы";
13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494

Приложение А3.2 Схема метаболических процессов при СЛОС



Created in <https://BioRender.com>

Рисунок 3. Схема метаболических процессов при СЛОС. Метаболический блок выделен красным.

Приложение А3.3 Росто-весовые графики у пациентов со СЛОС

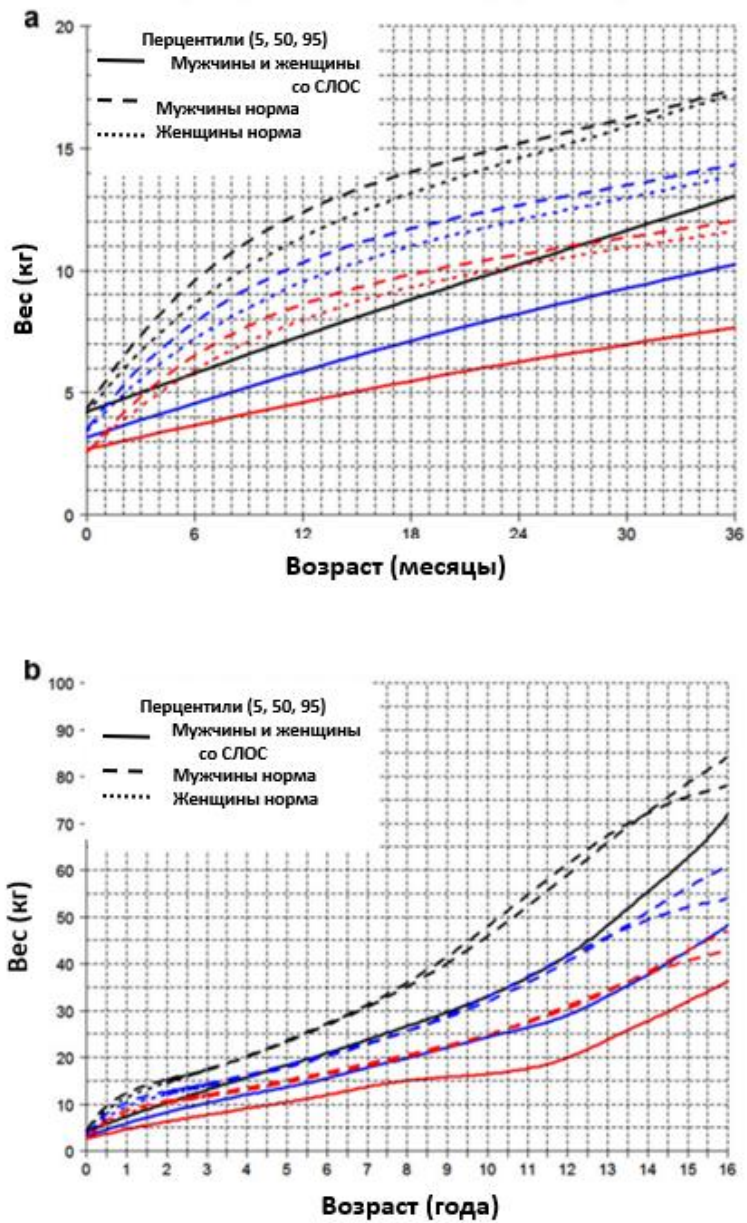


Рисунок 4: а. Весовые кривые синдрома Смита-Лемли-Опитца (0–3 года) в сравнении с нормами CDC; б. Весовые кривые синдрома Смита-Лемли-Опитца (0–16 лет) по сравнению с нормами CDC

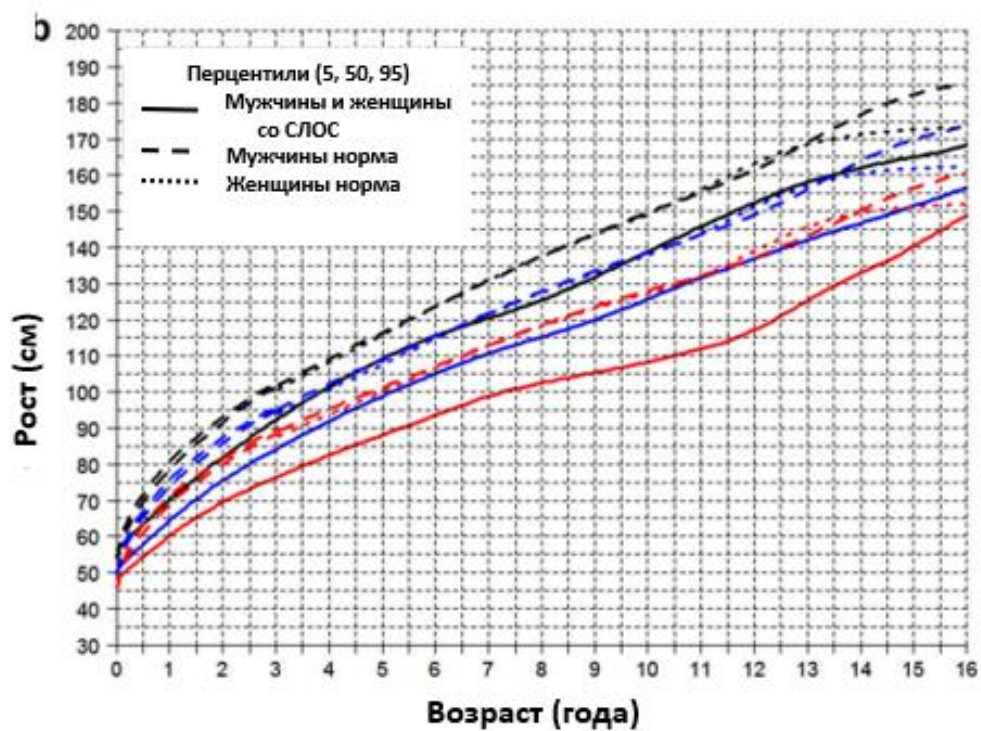
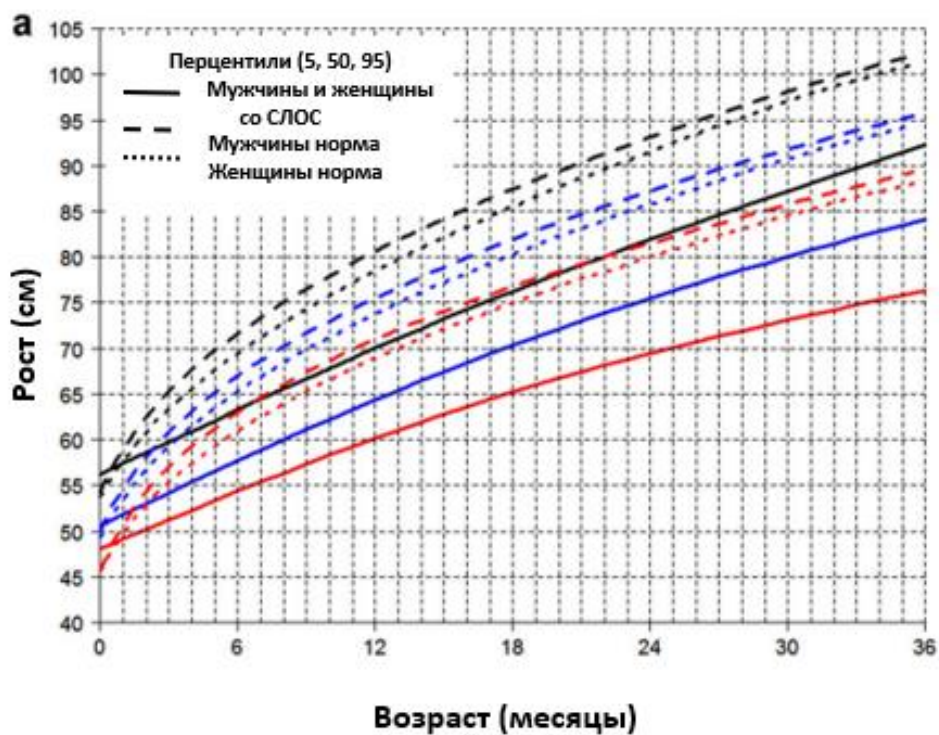


Рисунок 5: а. Кривые роста синдрома Смита–Лемли–Опитца (0–3 года) в сравнении с нормами CDC; б. Кривые роста синдрома Смита–Лемли–Опитца (0–16 лет) в сравнении с нормами CDC.

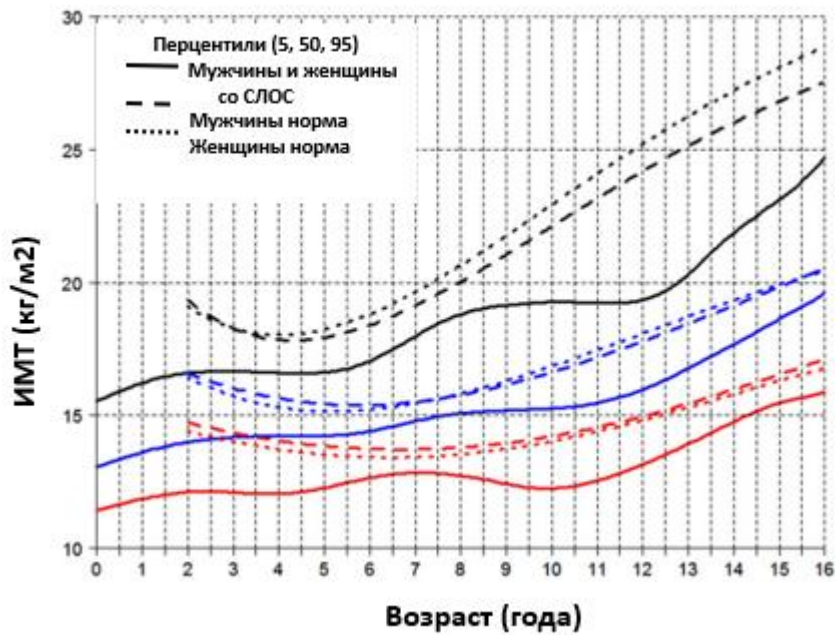


Рисунок 6. Кривые ИМТ синдрома Смита-Лемли-Опитца (0–16 лет) в сравнении с нормами CDC

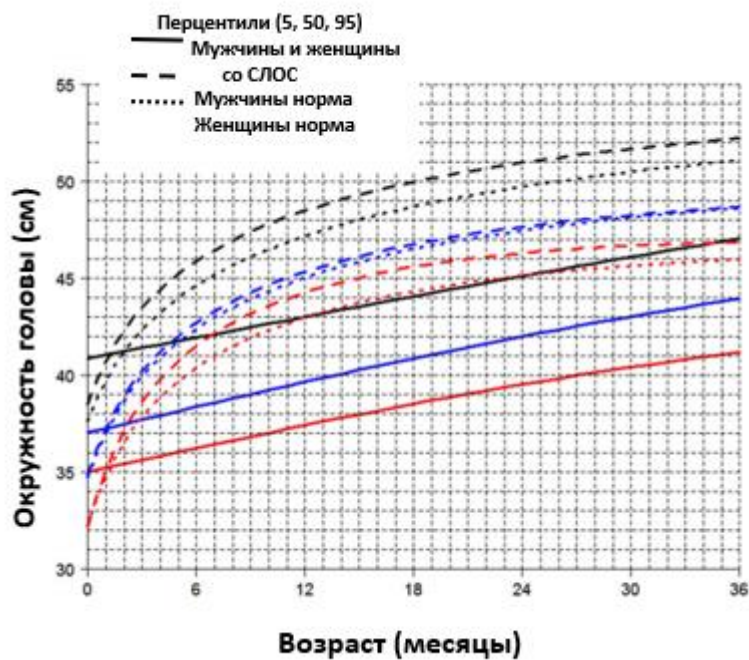


Рисунок 7. Кривые окружности головы у пациентов с синдромом Смита-Лемли-Опица (0–3 года) в сравнении с нормами CDC [27].

Приложение А3.4 Аномалии, характерные для пациентов со СЛОС

Аномалия	Частота встречаемости
Многоводие во время беременности	Очень часто
Задержка роста	Очень часто
Микроцефалия	Очень часто
Микрогнатия	Очень часто
Аномальная морфология зубов	Очень часто
Открытые вперед ноздри	Очень часто
Широкая спинка носа	Очень часто
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Очень часто
Трудности вскармливания	Очень часто
Мышечная гипотония	Очень часто
Полидактилия	Очень часто
Повышение 7-дегидрохолестерина сыворотки	Очень часто
Задержка психического развития	Очень часто
Умственная отсталость	Очень часто
Аномальная дерматоглифика	Очень часто
Синдактилия 2 и 3 пальцев стоп	Очень часто
Короткая шея	Часто
Задержка внутриутробного развития	Часто
Широкий рот	Часто
Бипариетальное сужение	Часто
Волчья пасть	Часто
Увеличение десен	Часто
Низко посаженные уши	Часто
Птоз	Часто
Дефект межпредсердной перегородки	Часто
Дефект межжелудочковой перегородки	Часто
Мраморная кожа	Часто
Атриовентрикулярный канал	Часто
Стеноз трахеи	Часто
Гипоплазия легких	Часто
Аномалии гортани	Часто
Аномалии легочных долей	Часто
Крипторхизм	Часто
Гипертрофия клитора	Часто
Гипоспадия	Часто
Нарушение формирования пола	Часто
Гипоплазия пениса	Часто
Рецидивирующие инфекции	Часто
Врожденный вывих бедра	Часто
Аномальная морфология пястных костей	Часто
Проксимальное расположение большого пальца	Часто
Кожная фоточувствительность	Часто
Аплазия/гипоплазия мозжечка	Часто

Вентрикуломегалия	Часто
Избыточная дневная сонливость	Часто
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	Часто
Нарушение сна	Часто
Самоповреждающее поведение	Часто
Аутизм	Часто
Капиллярная гемангиома лица	Часто

[60]

Приложение А3.5 Содержание холестерина в продуктах питания

Продукт питания	Содержание холестерина мг на 100 грамм продукта
Порошок желтка куриного яйца (меланж) ³	2307
Желток куриного яйца (вареный) ³	1085
Икра ряпушки ²	409
Яйцо ²	370
Говяжья печень ²	228
Свинина печень ²	225
Креветки ²	142
Свинина, корейка ¹	102
Курица с кожей ¹	94
Окунь ²	92
Куриные ножки ²	84
Сыр голубой ²	82
Судак ²	79
Крольчатина ¹	78
Сельдь ²	77
Сливочный сыр ²	77
Сливки ²	77
Сыр швейцарский ²	75
Ряпушка ²	74
Баранина, козлятина ¹	71
Сыр типа Эдам ²	65
Бедро индейки ¹	62
Радужная форель ²	60
Фарш говядина + свинина ²	58
Говяжья лопатка ¹	55
Свинина грудинка ²	54
Молоко ²	11

¹ Dinh T. T. N. et al. Cholesterol content and methods for cholesterol determination in meat and poultry //Comprehensive reviews in food science and food safety. – 2011. – Т. 10. – №. 5. – С. 269-289.

² Piironen V., Toivo J., Lampi A. M. New data for cholesterol contents in meat, fish, milk, eggs and their products consumed in Finland //Journal of food composition and analysis. – 2002. – Т. 15. – №. 6. – С. 705-713.

³ Bair C. W., Marion W. W. Yolk cholesterol in eggs from various avian species //Poultry science. – 1978. – Т. 57. – №. 5. – С. 1260-1265.

Приложение А3.6 Экстренная памятка при заболеваниях и хирургических вмешательствах

Внимание! У пациента в связи с наследственным заболеванием имеются особенности ведения при острых медицинских состояниях и хирургических вмешательствах.

Возможные сложности:

- Холестерин не могут вводить энтерально (у пациентов со СЛОС заместительная терапия холестерином в дозе около 100 мг/кг/сут)
- Риск надпочечниковой недостаточности (прежде всего у пациентов с тяжелыми проявлениями заболевания и концентрацией холестерина <10 мг/дл)
- Нарушение заживления ран
- Трудности с интубацией, обеспечением проходимости дыхательных путей (микрогнатия, аномалии строения неба, гастроэзофагальный рефлюкс)
- Риск респираторного дистресс-синдрома
- Аномальные реакции на седативные и анестезирующие средства

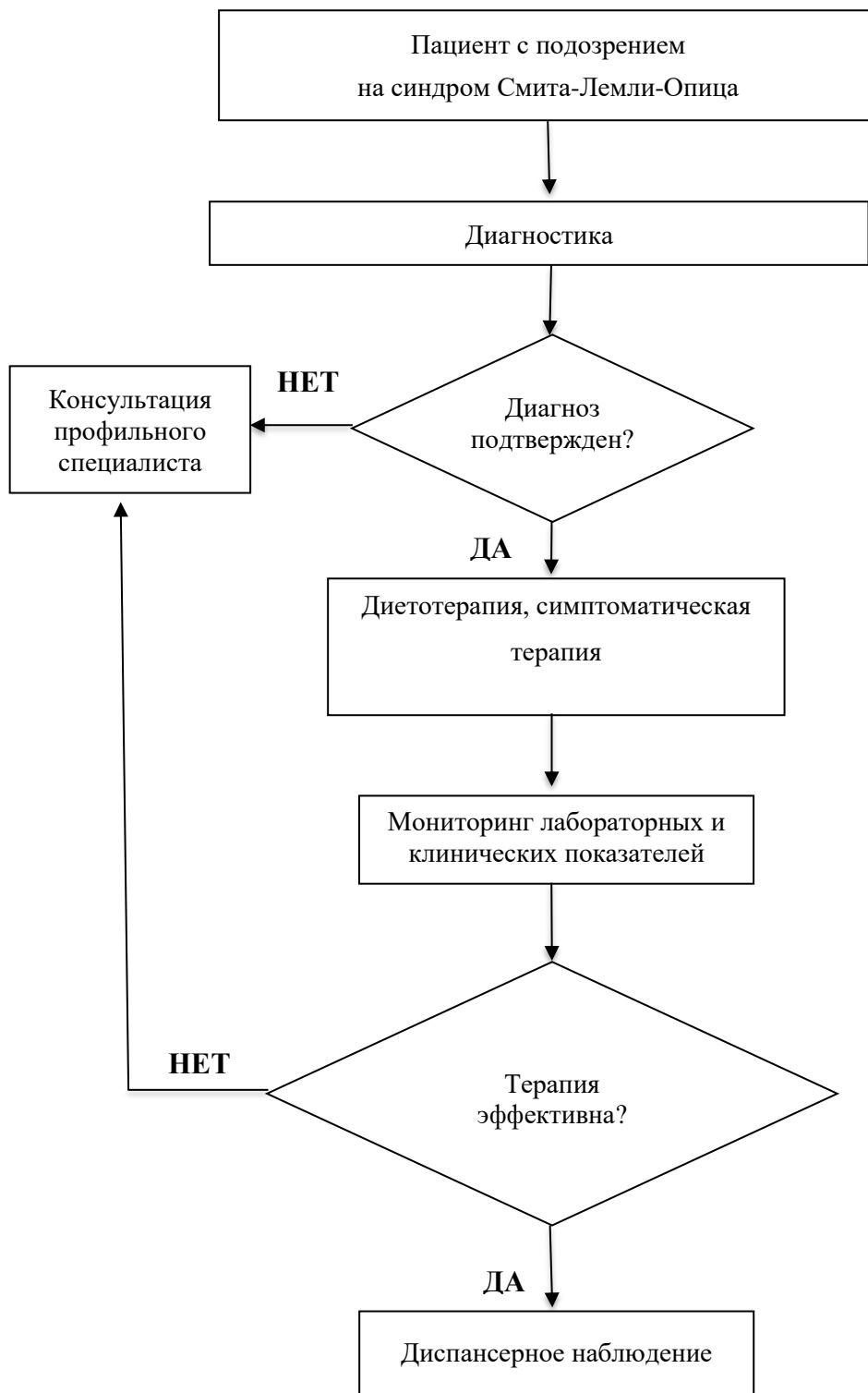
План действий:

- Оказание неотложной помощи в зависимости от тяжести состояния и вмешательства, применение международного опыта в оказании анестезиологического пособия при СЛОС
- контроль стероидных гормонов
- Свежезамороженная плазма (СЗП) как источник холестерина

Рекомендации:

1. Пациенты с легкой/средней степенью тяжести заболевания и концентрацией холестерина >50 мг/дл, незначительные медицинские вмешательства: перед операцией 10 мг/кг СЗП внутривенно.
2. Пациенты с легкой/средней степенью тяжести заболевания с более серьезными медицинскими вмешательствами и длительными периодами голодания: 1 раз в сутки 10 мг/кг СЗП в течении периода голодания, мониторинг сывороточных электролитов.
3. Пациенты с тяжелым проявлением заболевания: заместительная терапия гидрокортизоном (30 мг/м² в виде непрерывной инфузии), 10 мг/кг/сутки СЗП в течении периода голодания и при парентеральном питании.
4. Всем пациентам при первой возможности возобновлять терапию холестерином [59, 108].

Приложение Б. Алгоритм действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Краткая информация о заболевании

Синдром Смита-Лемли-Опица (далее СЛОС) — это генетическое, метаболическое, наследственное заболевание, связанное с нарушением синтеза холестерина, вызванное недостаточной активностью или отсутствием фермента 7-дегидрохолестерин-редуктазы.

Генетические особенности СЛОС

Причиной болезни является нарушение в гене *DHCR7*. В норме ген *DHCR7* кодирует фермент 7-дегидрохолестерин-редуктаза, который участвует в обмене холестерина. При поломке в гене *DHCR7* 7-дегидрохолестерин-редуктазы не хватает или она неактивна и не выполняет свои функции. Из-за этого метаболизм холестерина в организме нарушается.

Холестерин - важный строительный материал всех клеточных мембран и белого вещества головного мозга, участвует в синтезе гормонов, жёлчных кислот и витамина Д. Без него организм не может нормально функционировать.

Как происходит наследование СЛОС?

Синдром Смита-Лемли-Опица — аутосомно-рецессивное заболевание, риск заболеть СЛОС появляется у человека в том случае, если он унаследует по одному гену *DHCR7* с мутациями от каждого родителя. Если человек унаследует всего один дефектный ген *DHCR7*, он считается «носителем». Носители не имеют симптомов заболевания.

Риск повторного рождения детей с данной наследственной патологией у родителей пробанда составляет 25% вне зависимости от пола, что относится к категории высокого генетического риска.

Как диагностировать СЛОС?

- Анализ крови на холестерин. В большинстве случаев он покажет низкий уровень холестерина;
- Газовая хроматография плазмы крови. Уровни 7-дегидрохолестерина и 8-дегидрохолестерина будут повышены;
- ДНК диагностика гена *DHCR7*.

Клинические проявления СЛОС.

При синдроме Смита-Лемли-Опица описано множество пороков развития. У некоторых детей будет только один или два незначительных порока развития, такие как синдактилия и расщелина мягкого нёба, тогда как у других будут почти все дефекты, перечисленные ниже. Из-за возможности пороков развития внутренних органов пациентов с СЛОС следует тщательно обследовать, особенно на предмет пороков сердца и почек.

- Задержка внутриутробного развития. Постнатальная задержка роста и недобор веса (даже энергичные и хорошо питающиеся дети не растут нормально. Как дети, так и взрослые имеют тенденцию быть маленькими).
- Проблемы с кормлением (проблемы с сосанием и глотанием из-за слабости, расщелины неба, ГЭРБ, постоянной рвоты и стеноза привратника). Дети очень часто вынуждены питаться при помощи назогастрального зонда или гастростомы.
- Синдактилия 2-3 пальцев ног; полидактилия;
- Характерные черты лица:
 - а) Птоз, эпикант;
 - б) Узкий бифронтальный диаметр;
 - в) Короткий вздернутый нос.
- Расщелина нёба; аномалии твердого неба;
- Аномалии развития мужских половых органов (гипоспадия, крипторхизм, искривление полового члена, микропенис); пол-неопределенные (двойственные) гениталии;
- Пороки развития головного мозга (гипоплазия/агенезия мозолистого тела, агенезия прозрачной перегородки, гипоплазия мозжечка, голопрозенцефалия (в тяжелых случаях) и др.
- Врожденные пороки сердца;
- Задержка развития, нарушение сна, агрессия, самоагрессия, аутистические черты, мутизм и др.
- Снижение слуха - кондуктивная тугоухость, сенсоневральная тугоухость, аудиторная нейропатия
- Светочувствительность.
- Склонность к инфекциям (часто встречаются рецидивирующие инфекции, включая ушные инфекции и пневмонию).

Часто дети с СЛОС больше похожи друг на друга, чем на других членов семьи.

Питание.

Необходимо считать необходимое количество в соответствии с возрастом:

- Калории/рост;
- Белок;
- Жидкость;
- Пищевые волокна;
- Витамины/минералы;
- Холестерин.

Добавлять в рацион продукты питания, способствующие повышению холестерина: говяжий мозг, печень, язык, яичные желтки, креветки, масло ГХИ, сливочное масло, сливки, сыр, орехи, авокадо.

Избегать перекармливания.

Распространенная проблема при СЛОС — это запоры. Необходимо исключить Болезнь Гиршпрунга. Потребность в жидкости зависит о массы тела. Обеспечьте доступность жидкости в течение дня. Добавьте в рацион питания нерастворимую клетчатку. Также при запорах помогают фрукты, содержащие сорбет (яблоки, груши, вишня, сливы, абрикосы).

Для восстановления навыков орального питания детям требуется логопедический массаж. Также хорошо зарекомендовал себя массаж по методу «Кастильо Моралес».

Лечение.

Лекарства от СЛОС не существует и лечение в основном симптоматическое.

В практике используют следующие варианты—поддерживающей терапии:

- Добавление холестерина (продукты питания содержащие повышенное содержание холестерина или синтетические добавки холестерина Cholesterol Module (Nutricia), Cholextra, CholexMax (Solace Nutrition), Sonic Cholesterol™ (New Beginnings Nutritional).
- Добавление антиоксидантов (например, витамины с антиоксидантным комплексом «DEKAS PLUS»);
- Добавление желчных кислот (холевая кислота Cholbam);
- Липофильный статин «Симвастатин» (холестерин не может преодолеть гематоэнцефалический барьер. «Симвастатин» влияет на биосинтез холестерина в центральной нервной системе. Он приводит к снижению образования патологического стерола и к положительной регуляции 7-дегидрохолестерин редуктазы на поступательном уровне. Применение возможно только если имеется достаточная остаточная активность 7-дегидрохолестерин редуктазы. Рекомендован «Симвастатин» только если соотношение 7,8- дегидрохолестерина и холестерина <0,5.

Графики роста детей с СЛОС.

Рост и развитие детей с СЛОС могут быть задержаны и зависеть от спектра тяжести заболевания, с уменьшением веса и конечного роста. Медицинские специалисты фонда Смита-Лемли-Опица разработали диаграммы роста, чтобы улучшить уход за людьми с СЛОС. Многие семьи распечатывают диаграммы роста СЛОС и передают своим лечащим врачам, чтобы им было понятно замедление роста детей (Приложение А3.3).

Какая помощь может понадобиться при СЛОС?

Основные медицинские проблемы детей с СЛОС связаны с питанием, ростом, физическим и психо-речевым развитием. Кроме того, могут возникнуть другие серьезные проблемы со здоровьем, вызванные одним или несколькими пороками развития, например, пороками сердца или почек. Мультидисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи, в котором участвуют специалисты самого разного профиля, может помочь улучшить общее состояние здоровья и выживаемость.

Учитывая, что каждый пациент с СЛОС имеет разные симптомы и проявления, члены терапевтической команды и степень их вовлеченности могут меняться в зависимости от потребностей и обстоятельств.

Крайне важно, чтобы в зоне вашего доступа оказалась междисциплинарная команда специалистов в различных областях.

Оценка состояния желудочно-кишечного тракта

- Определение активности печёночных ферментов, уровня общего и прямого билирубина необходимо провести на момент постановки диагноза. Если определено повышение этих показателей, далее в стандартном порядке проводится определение возможного холестаза.
- Младенцам с персистирующей рвотой и отсутствием прибавки в весе необходимо провести обследование для обнаружения пилоростеноза и ГЭРБ. В дополнение к тщательному осмотру терапевта, рекомендуется ультразвуковое исследование УЗИ привратника. Анализ электролитов может предоставить доказательства гипохлоремического алкалоза.

Пациентам с хроническими запорами или чередованием запоров и поноса, особенно если они связаны с другими признаками болезни Гиршпрунга, следует провести ирригоскопию и/или биопсию тонкого кишечника. Если подозревается болезнь Гиршпрунга, необходимо обследование хирурга.

Сердечно-сосудистые изменения при синдроме

Во время постановки диагноза рекомендовано обследование сердца с последующим определением степени тяжести выявленных патологий. Обследование должно включать электрокардиограмму с оценкой осей и эхокардиограмму с особым вниманием к межпредсердным и межжелудочковым перегородкам, а также легочным венам.

Ортопедия.

- Стандартного обследования достаточно для обнаружения скелетно-мышечных аномалий у больных.
- Для пациентов с полидактилией рекомендована консультация хирурга.
- Особое внимание необходимо уделить осмотру бёдер. У больных, имеющих ненормальное положение бедра, ограничение отведения, может быть дисплазия тазобедренных суставов, им рекомендовано направление к ортопеду.
- Пациентам с позиционными деформациями стопы, такими как эквиноварусная или кальканеовальгусная косолапость также рекомендуется направление к ортопеду.

Психиатрия.

Почти все дети с СЛЮС имеют различную степень задержки развития и умственной отсталости. Не все дети могут ходить и говорить, многие приобретают хорошие навыки общения при помощи альтернативных способов коммуникаций:

- Мануальные жесты;
- Графические символы (карточки, система PECS, коммуникативные доски и т.п.);
- Предметные символы (макеты предметов различной текстуры, отражающие и символизирующее действие);
- Коммуникация с помощью вспомогательных устройств (неэлектронные и электронные).

Так как многие дети имеют проблемы с речью, крик или истерика часто служат выходом эмоций. Многие пациенты проявляют агрессию и самоагрессию, кусаются, бьют, царапаются и трясут головой. В 75% случаев ставится сопутствующий диагноз аутизм. У многих детей наблюдаются серьезные проблемы со сном, некоторые из которых требуют приема лекарств. Недостаток сна может повысить раздражительность, поэтому семьям может потребоваться консультация специалиста, чтобы улучшить качество сна ребенка.

В случае необходимости применения психотропных препаратов Тразодон, Арипипразол следует использовать с осторожностью, так как они повышают уровень 7DHC.

Урология.

- Лечение аномалий верхних мочевыводящих путей зависит от природы выявленных аномалий и проводится стандартно. Хотя неправильное положение почек редко требует

какого-либо вида лечения, почти всем детям с удвоением почек необходимо хирургическое лечение.

- С современными хирургическими методами, как правило, достигается удовлетворительное устранение гипоспадии.
- Мальчики с крипторхизмом должны наблюдаться в течение первого года жизни, чтобы увидеть, опустятся ли яички спонтанно. Орхидопексия рекомендуется для мальчиков с персистирующим крипторхизмом.
- Мальчики с микропенисом или значительной степенью неоднозначности гениталий должны быть тщательно осмотрены, для определения уместности пола, в котором будет воспитываться ребёнок. Необходимо сдать анализ на кариотип. Лучше всего этот вопрос решается коллегиально группой специалистов, включающей уролога, эндокринолога и генетика. В принятии решений, касающихся определения пола должны рассматриваться несколько факторов. Во-первых, существует положительная корреляция между тяжестью общеклинических признаков и выраженностью аномалий половых органов у мальчиков [41]. Это означает, что мальчики с самыми тяжёлыми формами патологии половых органов, как правило, имеют худший прогноз развития и повышенный риск ранней гибели. Решения об операции на половых органах и смене пола должно быть сделано в контексте функционального состояния ребёнка и прогноза продолжительности жизни, развития и социального осознания.

Офтальмологические изменения при синдроме

- Так как есть возможность обнаружения врождённой катаракты, важно проверять красный рефлекс глазного дна у новорождённых и проводить осмотр глазного дна у более старших пациентов.
- Также возможно постнатальное развитие катаракты, поэтому необходимо проводить тщательное офтальмологическое обследование при каждом профилактическом осмотре.
- Если у больного наблюдаются признаки птоза, врождённой катаракты, аномалий глазодвигательного аппарата или любые другие нарушения зрения, рекомендуется направление к офтальмологу.

Зубочелюстно-лицевые деформации

Зубочелюстно-лицевые деформации могут помочь выявить недиагностированных пациентов. Зубочелюстно-лицевые симптомы включают скученность зубов, широко расставленные резцы, олигодонтию, полидонтию, преждевременное прорезывание зубов, гипоплазию эмали, раздвоенный язычок, широкие альвеолярные валики, раздвоенный язык и симптомы синдрома Пьера-Робена (глоссоптоз, ретрогнатия и

расщелина неба). Эти симптомы являются предупреждающими знаками и должны повысить настороженность врачей.

Состояние слуха

Ребенку с синдромом СЛОС необходима консультация врача сурдолога. Снижение слуха может быть обусловлено повреждением рецепторных клеток улитки, нарушением миелинизации слухового нерва, расщелиной неба (при ее наличии). Нарушение слуха требует лечебных и реабилитационных мероприятий, динамического наблюдения врачом сурдологом, регулярных занятий и логопедом, и сурдопедагогом.

Важные ресурсы.

В России есть много центров, которые проводят молекулярно-генетические диагностические тесты. В каждом из регионов существуют медико-генетические центры, куда пациенты могут обратиться за консультацией врача-генетика и назначением молекулярных исследований.

В России есть организация, которая может помочь вам найти ответы на любые другие вопросы, связанных с синдромом СЛОС

Группа в ВК <http://vk.com/smithlempiopitz>

Электронная почта для связи с родителями детей smithlempiopitzrus@mail.ru

Подробная информация про синдром на сайте фонда <https://www.smithlempiopitz.org>

Помощь семьям.

Конечно, очень многое зависит от врачей, которые наблюдают вашего ребенка, но, также, немаловажен настрой в семье. Нельзя терять надежду, нужно верить в своего ребенка! Читайте литературу про заболевание, станьте экспертом в этой области. Общайтесь с другими семьями, не стесняйтесь задавать вопросы, поддерживайте друг друга.

Детей с мягкой формой заболевания необходимо учить быть независимыми от своей семьи. Не давайте ребенку и подростку замкнуться в себе. Ему нужно общение, друзья и самостоятельные навыки.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях