

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
СИНДРОМ БЕКВИТА-ВИДЕМАНА**

Москва – 2017 (пересмотр каждые 3 года)

Оглавление

Ключевые слова	
Список сокращений	
Термины и определения	
Краткая информация	
Диагностика	
Лечение	
Реабилитация	
Профилактика и диспансерное наблюдение	
Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания	
Критерии оценки качества медицинской помощи	
Список литературы	
Приложение А1. Состав рабочей группы	
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	
Приложение А3. Связанные документы	
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента	
Приложение В. Информация для пациента	

Ключевые слова: синдром Беквита-Видемана, диагностика, лечение, реабилитация.

Список сокращений:

АФП - альфа-фетопротеин

ЭхоКГ - эхокардиография

МРТ - магнитно-резонансная томография

УЗИ - ультразвуковое исследование

Термины и определения

Синдром — совокупность симптомов с общими этиологией и патогенезом

Синдром Беквита-Видемана генетически гетерогенное состояние, характеризующееся триадой признаков - омфалоцеле, макроглоссией и макросомией.

1. Краткая информация

1.1. Определение

Синдром Беквита-Видемана (СБВ) генетически гетерогенное состояние, характеризующееся триадой признаков - омфалоцеле, макроглоссией и макросомией. Дополнительные клинические признаки СБВ включают гемигиперплазию, пупочную грыжу, диастаз прямых мышц живота, эмбриональные опухоли, цитомегалию фетальной коры надпочечников, насечки на мочке уха, спланхномегалию, аномалии почек и неонатальную гипогликемию [1]. Дополнительные признаки могут включать многоводие, преждевременные роды, увеличение плаценты, кардиомегалию и характерные черты лица. Последняя особенность более узнаваема во младенчестве и становится менее очевидной в более старшем возрасте. СБВ – это сложная мультигенная патология, причиной которой

являются различные генетические и эпигенетические изменения, влияющие на экспрессию рост-регулирующих генов на хромосоме 11p15.

1.2. Этиология, патогенез

В настоящее время под СБВ понимают комплексное, мультигенное заболевание, вызванное рядом различных генетических причин (последовательность ДНК) и эпигенетических (метилирование ДНК, модификации гистонов) изменений, которые приводят к нарушению регуляции транскрипции генов регуляции роста на хромосоме 11p15 (табл. 1) [1-3]. Генетическая/ эпигенетическая гетерогенность осложняет синдром, однако, самый простой подход к пониманию его этиологии включает разделение больных СБВ по семейной истории, кариотипу и результатам молекулярно-генетического тестирования.

Таблица 1. Генетические и эпигенетические молекулярные группы СБВ

Молекулярные группы	Частота	Наследуемость	Повторный риск
Потеря метилирования IC2 (<i>KCNQ1OT1</i>) на материнской хромосоме	50%	Спорадическая	Низкий (если не связан с изменениями генома)
Отцовская однородительская дисомия	20%	Спорадическая	Очень низкий
Мутация <i>CDKN1C</i> 50%	5% в спорадических случаях 40% - при унаследованном состоянии	Передача почти исключительно через мать	50% в случае наследования от матери, неизвестен в случае наследования от отца ^a
Гиперметилирование IC1 (<i>H19</i>) на материнской хромосоме:	5%		Гиперметилирование IC1 (<i>H19</i>) на материнской хромосоме:
• без делеции		Спорадическая	Низкий
• с делецией		Наследуется (через мать)	50%, если мать несёт делецию
Цитогенетически видимая дупликация хромосомы 11p15	<1%	Наследуется (через отца)	Увеличивается при передаче через отца ^b
Транслокация/ инверсия хромосомы 11p15	<1%	Наследуется (через мать)	50%, если транслокация передаётся от матери
Случаи заболевания в семье	нет данных	Наследуется (через мать)	Может быть более 50% (обычно передача через мать)

Примечание: в целом, 85% случаев проявления СБВ являются первыми в семье (спорадические), в то время как 15% случаев связаны с вертикальной передачей (т. е.,

болен родитель). Молекулярные группы в этой таблице не включают все случаи с СБВ и не являются взаимоисключающими.

1.3. Эпидемиология

Популяционная частота встречаемости СБВ оценивается в 1:13700 с равной вероятностью для мужчин и женщин [4, 5]. Эта частота, вероятно, занижена, так как больные с мягким фенотипом могут зачастую оставаться не диагностированными. Некоторые случаи изолированной гемигиперплазии могут представлять собой СБВ с пониженной экспрессивностью. Для гемигиперплазии частота встречаемости оценивается в 1:86 000 [6] при этом некоторые авторы сообщают о более высокой частоте у женщин [7, 8].

Код: МКБ 10

Q87.3 - СБВ

1.4. **Классификации:** нет.

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез:

Жалобы на чрезмерный рост и вес, большой язык, асимметрию тела, дефект передней брюшной стенки: омфалоцеле или пупочная грыжа. При сборе семейного анамнеза рекомендуется расспросить о макросомии при рождении и опухолях среди родственников.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

2.2. Физикальное обследование:

В таблице 2 представлены критерии диагностики СБВ.

Таблица 2. Диагностические критерии СБВ [9] (фото)

Большие признаки:

- Дефект передней брюшной стенки: омфалоцеле или пупочная грыжа
- Макроглоссия
- Макросомии (рост и вес > 97-го перцентиля)
- Передние складки мочки уха и / или задние спиральные ямки (двусторонние или односторонние)
- Висцеромегалия; печени, почек, селезенки, поджелудочной железы и надпочечников.
- Эмбриональные опухоли в детском возрасте
- Гемигиперплазия
- Цитомегалия коры надпочечников плода, как правило, диффузная и двусторонняя
- Аномалии почек, в том числе медулярная дисплазия с последующим развитием медулярной губчатой почки
- Отягощенность семьи по СБВ
- Расщелина неба

Малые признаки

- Беременность: многоводие, большая плацента и / или толстая пуповина, преждевременные роды
- Неонатальная гипогликемия

- Пламенеющий невус
- Кардиомегалия / структурные аномалии сердца / кардиомиопатия
- Характерное лицо
- Диастаз прямых мышц живота
- Опережение костного возраста

Для постановки клинического диагноза СБВ требуется наличие, по крайней мере, трёх «больших» признаков или двух «больших» и одного «малого» признака.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий. *Даже если особенностей мало, но они включают макроглоссию и пупочную грыжу, в дифференциальный диагноз необходимо включить СБВ с проведением, по возможности, молекулярно-генетического тестирования. Кроме того, даже в случае отрицательного результата тестирования, необходимо учитывать возможность появления опухолей, так как у некоторых пациентов с синдромом Беквита-Видемана может наблюдаться соматический мозаицизм.*

2.3. Лабораторная диагностика;

Лабораторная генетическая диагностика СБВ проводится исходя из генетической гетерогенности синдрома, представленной в таблице 3.

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

- Рекомендуется провести анализ крови на глюкозу, инсулин, АФП, кальций, креатинин.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Таблица 3. Диагностическое тестирование для СБВ[1,9]

Кариотип	Все дети, с признаками СБВ должны пройти кариотипирование в лаборатории цитогенетики, так как в случае дупликации или транслокации 11p15 прогноз заболевания отличается
<i>KCNQ1OT1</i>	Эпигенетические изменения могут быть обнаружены с помощью анализа метилирования.
Однородительская дисомия (ОРД) 11p15	ОРД может быть обнаружена либо анализом метилирования, либо путём анализа полиморфизмов повторяющихся последовательностей ДНК. Из-за соматического мозаицизма могут возникнуть трудности интерпретации положительных результатов, полученных при анализе метилирования. Таким образом, эти результаты, как правило, подтверждаются анализом полиморфизмов ДНК. Отрицательный результат не является убедительным.
Анализ метилирования <i>H19</i>	Эпигенетические изменения могут быть обнаружены с помощью анализа метилирования.
<i>CDKN1C</i> (p57 ^{KIP2})	Мутации этого гена обнаруживаются секвенированием ДНК

Примечание: *Для изолированной гемигиперплазии, тестирование должно включать в себя первые четыре вышеперечисленные категории; на сегодняшний день, мутации CDKN1C при изолированной гемигиперплазии описаны не были.*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.4. Инструментальная диагностика;

- Рекомендованы ЭХО КГ и ЭКГ [9].

Комментарий. У пациентов с СБВ часто встречается кардиомегалия, структурные аномалии сердца, кардиомиопатия.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендованы КТ, МРТ, УЗИ, рентгенография.

Комментарий. Патогномоничным признаком для СБВ является висцеромегалия и высокая частота опухолей различных локализаций.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.5. Иная диагностика

- Оценка когнитивных способностей.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий. При СБВ в неонатальном периоде возможна гипогликемия, приводящая к поражению головного мозга.

Дифференциальная диагностика

СБВ необходимо дифференцировать со следующими синдромами проявляющимися макросомией: синдром Симпсон-Голаби-Бемель, синдром Перлмана, синдром Костелло, синдром Сотоса и мозаицизм по отцовской однородительской дисомии (табл. 4).

Таблица 4. Дифференциальная диагностика СБВ с синдромами, сопровождающимися макросомией [9]

Синдром	Тип наследования	Сходство с СБВ	Отличие от СБВ
Симпсон-Голаби-Бемель	X-сц	<ul style="list-style-type: none">• Макросомии• Спланхномегалия• Макроглоссия• Почечные аномалии• Повышенный риск эмбриональных опухолей	<ul style="list-style-type: none">• грубые черты лица: антимонголоидный разрез глаз, глазной гипертелоризм, макростомия, срединная борозда на нижней губе• Расщелина верхней губы• Структурные аномалии сердца и нарушения проводимости• Скелетные аномалии, включая полидактилию• Отставание в умственном развитии
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)			
Перлмана	АР	<ul style="list-style-type: none">• Макросомии• Высокий риск по опухоли Вильмса	<ul style="list-style-type: none">• Черты лица (микрогнатия, низко посаженные уши, вдавленная переносица, перевернутая V-образной формы кайма верхней губы)• Высокая неонатальная смертность

Синдром	Тип наследования	Сходство с СБВ	Отличие от СБВ
			• Значительные интеллектуальные нарушения
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)			
Костелло	АД	• Только в неонатальном периоде	1. Нарушения сердечной деятельности 2. Отставание в развитии 3. Огрубление черт лица
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)			
Сотоса	АД	• Макросомия	1. Черты лица (долихоцефалия, лобные утолщения, антимонголоидный разрез глаз, острый подбородок) 2. Редкие волосы в лобно-теменной области 3. Интеллектуальная недостаточность 4. Макроцефалия
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)			
Мозаицизм по отцовской однородительской дисомии	спорадический	• Большой для гестационного возраста • Большая плацента • Полигидрамнион • Макрогlossия • Гипогликемия вследствие гиперинсулинизма 3. Пупочная грыжа 4. Гепатомегалия 5. Гемангиома 6. Повышенный риск опухолей (почки, печень, надпочечники)	7. Признаки характерные для импринтинга 8. Выраженная задержка развития 9. Тяжесть презентации
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)			

3. Лечение

3.1. Консервативное лечение

- Введение глюкозы.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- Химиотерапия опухолей.

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

3.2. Хирургическое лечение

Хирургическая помощь при СБВ потребуется если у пациента имеются следующие нарушения:

- Омфалоцеле требующее оперативное лечение.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Опухоль Вильмса или другие опухоли.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- В случае выраженной макроглоссии затруднению питания и развитие речи.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Эпифизеодез гиперплазированной верхней конечности может рассматриваться в случае, если её длина достигла предсказанной конечной длины для нормальной ноги (как правило, операция проводится перед началом полового созревания).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Пластическая коррекция лица при выраженной гемифациальной гиперплазии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.3 Иное лечение

- Специальные коррекционные дефектологические программы.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

4. Реабилитация

Пациенты с СБВ требуют пожизненное наблюдение, мониторинг органов и систем с целью предотвращения осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1. Медико-генетическое консультирование и профилактика

Выяснение молекулярной этиологии имеет решающее значение для определения генетического прогноза заболевания в семье. Считается, что повторный риск СБВ низок при отсутствии генетических изменений у родителей или случаев заболевания у родственников [1,9]. Этот низкий риск не распространяется на семьи, где наблюдается аутосомно-доминантная передача синдрома, а также для пациентов с определённой молекулярной этиологией СБВ. Для последней группы риск может быть увеличен или уменьшен в зависимости от молекулярной патологии. Более конкретный риск для отдельных пациентов или семей в некоторых клинических группах СБВ рассмотрены в (табл. 1). Считается, что риск рецидива изолированной гемигиперплазии очень низкий, но зависит от этиологии. В случае изолированной гемигиперплазии в семье, необходимо исключать генетические синдромы при которых встречается этот признак [9,10]. Пренатальная профилактика СБВ представлена в подразделе 5.2.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

5.2. Диспансерное наблюдение

Планирование диспансерного наблюдения основывается на характерных для СБВ признаках с учетом предполагаемых осложнений (табл. 5).

Таблица 5. Диспансерное наблюдение СБВ [1, 9].

Оценка клинических особенностей, диагностика по периодам	Клинические рекомендации по ведению
Перинатальный период	
При обнаружении признаков СБВ у плода беременность относят в группу высокого риска с соответствующими методами терапии	Предупреждение возможных перинатальных осложнений: многоводие, преэклампсии/эклампсии, омфалоцеле, недоношенность, макроцефалию, большой вес при рождении, макроглоссию и гипогликемию. Менее часто - гипокальциемия или полицитемия. Терапия каждого из осложнений не отличается от обще принятой. Роды в специально оборудованном центре.
При последующих беременностях матери ребёнка с СБВ или если один из родителей имеет СБВ	<ul style="list-style-type: none"> • АФП в 16 недель беременности • УЗИ на 19-20 и 32 неделе
У первого больного ребёнка или поражённого родителя были обнаружены генетические отклонения (например, мутации или микроделеции <i>CDKN1C</i>).	Пренатальная диагностика с помощью биопсии хориона или амниоцентеза.
У плода пренатально диагностирован СБВ	Контроль гипогликемии новорожденного.
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)	
Рост и питание	
Оценка костного возраста	Прогнозировании роста пациента во взрослом возрасте.
Макроглоссия	Если кормление затруднено - использовать удлинённую соску, или назогастральный зонд
	При макросомии не существует специфического лечения.
Гемигиперплазия: регулярно в течение нескольких лет проводить измерения поражённых частей тела - длины и обхвата.	Направление к ортопеду если разница в длине ног превышает 1 см. Применения ортопедических стелек
	При необходимости, проведения хирургического лечения в оптимальные сроки.
	Эпифизеодез гиперплазированной ноги может рассматриваться в случае, если её длина достигла предсказанной конечной длины для нормальной ноги (как правило, операция проводится перед началом полового созревания).
Клиническое обследование позвоночника для выявления сколиоза	
Значительная гемигиперплазия лица	Консультация черепно-лицевого хирурга

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)	
Психическое развитие и поведение	
Задержка психического развития и нарушения поведения.	Специальные коррекционные программы
Пациенты с задержкой психического развития и подозрением на СБВ и/или гемигиперплазией	Обследование для выявления иных синдромов или хромосомных аномалий (для последней группы анализы включают хромосомные исследования кожи).
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)	
Сердечно-сосудистая система	
Кардиологическое обследование, в том числе ЭКГ и ЭхоКГ.	Лечение аномалий сердца проводится теми же методами, что и для общей популяции.
Нарушение проводимости	Дифференциальная диагностика с синдромами Костелло или Симпсона-Голаби-Бемеля
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)	
Эндокринная система	
Гипогликемия. В течение первых нескольких дней жизни необходимо обследовать на гипогликемию в т.ч. бессимптомную. Уровень, при котором неонатальная гипогликемия становится клинически важной и требует вмешательства, определён не достаточно. Гипогликемия может персистировать, что требует долгосрочного мониторинга.	Консультация эндокринолога. Если во время ожидания лабораторного подтверждения гипогликемии проявляются её клинические симптомы, следует вводить глюкозу внутрь или внутривенно. Выбор способа введения определяется по уровню глюкозы и тяжести клинических проявлений.
	Для любого пациента лечение гипогликемии следует проводить при тщательном последовательном определении глюкозы с 15-30-минутными интервалами, пока её уровень не поднимется до 60-100 мг/дл (3,3-5,5 ммоль/л).
	При рефрактерной гипергликемии для лечения может применяться ряд препаратов, таких как диазоксид или соматостатин.
Гипокальциемия и гипотиреоз. Методы их оценки являются стандартными.	Лечение у детей с СБВ проводится согласно общим стандартам.
Ранняя выписка из роддома.	Проконсультировать родителей о типичных клинических проявлениях и способах лечения гипогликемии, а также обеспечить возможность быстрого доступа к медицинской помощи.
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)	
Лицо и череп	
Макроглоссия:	Дети с лёгкой или умеренной макроглоссией, как правило, осваивают управление собственным языком по мере роста лицевых костей, так что со временем они могут полностью удерживать язык в полости рта. Таким детям может

	потребоваться длительное наблюдение опытных черепно-лицевых хирургов.
• затруднение речи;	Занятие с логопедом.
• апноэ во сне	консультация отоларинголога, исследование сна
• при значительной макроглоссии, с возможными ортодонтическими и/или косметическими проблемами или обструкцией дыхательных путей.	Оценка многопрофильной командой, включающей детских хирургов, пластических хирургов, дефектологов и ортодонтов. Резекция языка.
	Терапевтические упражнения для языка не дают значимых результатов.
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)	
Желудочно-кишечный тракт	
УЗИ, рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ.	
Дефект брюшной стенки и пороки развития ЖКТ: спланхномегалия, стенозы, атрезии или мальротации.	Показаны стандартные методы хирургического лечения. Возможные хирургические риски связаны с гипогликемией или затруднением интубации в связи с макроглоссией или аномалиями сердца.
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)	
Мочеполовая система	
УЗИ почек. экскреции кальция соотношение кальция к креатинину	
• нефрокальциноз • медуллярная губчатая почка	Консультация педиатра-нефролога и/или уролога Показаны стандартные методы лечения патологии почек.
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)	
Профилактика злокачественной опухоли [10]	
УЗИ брюшной полости. При этом обращать внимание на:	каждые 3 месяца до возраста 8 лет
гепатомегалию, нефромегалию и спленомегалию	КТ или МРТ, консультации онколога и/или соответствующего специалиста
«крупную» поджелудочную железу и/или брыжеечные узлы	
Обнаруженные в печени или почках образования следует отличать от таких поражений, как гемангиомы	
Измерение АФП	каждые 2-3 месяца до 4 лет.
Повышенный уровень АФП	Контроль АФП 1 раз в месяц КТ или МРТ, рентген грудной клетки, консультации онколога.
Клинически здоровые монозиготные сибсы поражённых пациентов	Следует учитывать возможность появления опухолей из-за вероятности соматического мозаицизма или заброса клеток с генотипом СВВ по вторичным сосудистым анастомозам in utero.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

- Рекомендуется своевременное выявление новорожденных с СБВ с целью профилактики гипогликемии и поражения головного мозга.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Регулярное обследование пациентов с СБВ на раннее проявление злокачественных опухолей.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнен осмотр врачом-генетиком	С	4
2.	Выполнен осмотр врачом-детским кардиологом	С	4
3.	Выполнен осмотр врачом-неврологом	С	4
4.	Выполнен осмотр врачом-детским эндокринологом	С	4
5.	Выполнен осмотр врачом-травматологом-ортопедом	С	4
6.	Выполнен осмотр врачом-детским хирургом	С	4
7.	Выполнена эхокардиография	С	4
8.	Выполнено УЗИ почек	С	4
9.	Выполнено исследование уровня гормонов щитовидной железы.	С	4

Список литературы

1. Weksberg R., Shuman C., Beckwith B. Beckwith-Wiedemann syndrome and hemihyperplasia Management of Genetic Syndromes. Third edit. Edit. by S. B. Cassidy, J.E.: 2010; 129-148.
2. Li M., Squire JA., Weksberg R. Molecular genetics of Wiedemann-Beckwith syndrome.// Curr Opin Pediatr.- 1997.- № 9.- P. 623-629.
3. Li M., Squire J.A., Weksberg R. Molecular genetics of Wiedemann-Beckwith syndrome. // Am J Med Genet.- 1998.- Vol. 79.- P. 253-259.

4. Thorburn M.J., Wright E.S., Miller C.G., Smith-Read E.H. Exomphalos-macroglossia-gigantism syndrome in Jamaican infants. AmJ Dis Child.- 1970.- Vol. 119.- P. 316-321.
5. Parker D.A., Skalko R.J. Congenital asymmetry: Report of 10 cases with associated developmental abnormalities. // Pediatrics. – 1969.- Vol 44. – P. 584-589.
6. Ringrose R.E., Jabbour J.T., Keele D.K. Hemihypertrophy.// Pediatrics.- 1965. – Vol. 36. – P. 434-448.
7. Hoyme H., et al. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): Report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review.// Am J Med Genet. – 1998.- Vol. 79.- P. 274-278.
8. Pettenati M.J., et al. Wiedemann-Beckwith syndrome: Presentation of clinical and cytogenetic data on 22 new cases and review of the literature.// Hum Genet. – 1986. – Vol. 74.- P. 143-154.
9. Shuman C., Beckwith B., Weksberg R. Beckwith-Wiedemann Syndrome // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394/#bws.Diagnosis>
10. Clericuzio C.L., Rick A. Martin R.F. Diagnostic criteria and tumor screening for individuals with isolated hemihyperplasia// Genetics in Medicine. 2009; Vol. 11; № 3: 220-222.

Приложение А1. Состав рабочей группы

№	ФИО	Ученая степень	Ученое звание	Почетные звания и награды	Участие в Проф. Ассоциациях
1.	Назаренко Людмила Павловна	д.м.н	профессор		член проф. Ассоциации
2.	Никонов Александр Михайлович	к.м.н			член проф. Ассоциации

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Доказательная база для создания клинических рекомендаций собрана на основании публикаций, вошедших в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE, ORPHANET и OMIM, а также Международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с синдромом Беквита-Видемана (<https://omim.org/entry/130650?search=130650&highlight=130650>).

Были использованы интернет-данные, представленные на международных (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394/>, <http://birthdefects.co.uk;> <http://magicfoundation.org>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы использованные для оценки качества и силы доказательств

Оценка уровня доказательств и силы рекомендаций подтверждена консенсусом экспертов. Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Критерии оценки уровней доказательности и силы рекомендаций приведены в соответствии с градациями, представленными в таблицах 1 и 2 соответственно.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались на экспертном совете главными внештатными специалистами по медицинской генетике МЗ РФ председателем и членами экспертного совета.

Таблица П1 - Уровни достоверности доказательности

Уровень достоверности	Тип данных
1a	Мета анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
1b	Хотя бы одно РКИ
2a	Хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации
2b	Хотя бы одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование
3	Хорошо выполненные не экспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль»
4	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

Таблица П2 - Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности	Основание рекомендации
A	Основана на клинических исследованиях хорошего качества, по своей тематике непосредственно применимых к данной специфической рекомендации, включающих по меньшей мере одно РКИ
B	Основана на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но без рандомизации
C	Составлена при отсутствии клинических исследований хорошего качества, непосредственно применимых к данной рекомендации

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-генетик;
2. Врач-педиатр;
3. Врач-терапевт;
4. Врач-невролог;
5. Врач-психиатр;

6. Врач-детский кардиолог;
7. Врач-детский эндокринолог;
8. Врач - детский онколог;
9. Врач - детский уролог-андролог;
10. Врач-травматолог-ортопед;
11. Врач-детский хирург;
12. Врач-стоматолог-детский;
13. Психолог-педагог;
14. Врач-лабораторный генетик.
15. врач-нефролог;
16. врач общей практики (семейный врач);
17. врач-педиатр городской (районный);
18. врач-педиатр участковый.

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон " Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (N 323-ФЗ от 21.11.2011 (ред. от 03.07.2016)).
2. Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями (Приказ МЗ РФ от 15.11.2012 года N 917н).
3. Критерии оценки качества медицинской помощи (Приказ МЗ РФ от 7.07.15 № 422 ан).

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

Родителям детей с СБВ:

1. Обращать внимание на полноценное питание и глотание пищи. При любых нарушениях питания обязательно обращаться к врачу-педиатру.
2. Обязательно обследовать на гипогликемию.
3. Внимательно следить за нервно психическим развитием ребенка.
4. Ежегодно проходить УЗИ брюшной полости.
5. Ежегодно проходить ЭхоКГ и ЭКГ.

Взрослым пациентам с СБВ:

6. Пациентам с СБВ рекомендуется ежегодно проходить УЗИ брюшной полости.
7. Ежегодно проходить ЭхоКГ и ЭКГ.
8. Медико-генетическое консультирование при планировании беременности.

Для семей с СБВ существуют международные группы поддержки:

Фонд Детей с синдромом Беквита-Видемана

Веб-сайт: <http://www.beckwith-wiedemannsyndrome.org>

Группа поддержки при синдроме Беквита-Видемана

Веб-сайт: <http://www.bws-support.org.uk/>

Форум Семей с синдромом Беквита-Видемана

Веб-сайт: <http://www.beckwith-wiedemann.info/>