

УТВЕРЖДАЮ

Президент Ассоциации медицинских
генетиков, главный внештатный специалист
по медицинской генетике Минздрава
России, академик РАН, д.м.н.,
директор ФГБНУ «МГНЦ»



С. И. Куцев

Клинические рекомендации

Синдром Вильямса

Кодирование по Международной
статистической классификации болезней и проблем,
связанных со здоровьем:

Q93.8

Возрастная группа:

дети / взрослые

Год утверждения:

2026

Разработчик клинической рекомендации:

Ассоциация медицинских генетиков

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний). ..	7
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.	7
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	7
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.	11
Критерии установления диагноза.	11
2.1. Жалобы и анамнез	11
2.2. Физикальное обследование	12
2.3. Лабораторные диагностические исследования.	12
2.4. Инструментальные диагностические исследования.	16
2.5. Иные диагностические исследования.....	18
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.	22
3.1. Симптоматическое лечение	22
3.2. Иное лечение.....	24
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	25
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.	26
6. Организация оказания медицинской помощи.	34

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	35
Список литературы.....	37
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	47
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	48
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.....	51
Приложение В. Информация для пациента	57
Приложения Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	58

Список сокращений

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

СВ — синдром Вильямса

СД — сахарный диабет

ЭхоКГ — эхокардиография

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ВПР — врожденный порок развития

ВПС — врожденный порок сердца

MPT — магнитно-резонансная томография

Мб — Мегабаза

УЗИ — ультразвуковое исследование

ХМА — хромосомный микроматричный анализ

MLPA — multiplex ligation-dependent probe amplification — мультиплексная амплификация лигированных зондов

FISH — флуоресцентная гибридизация in situ

****** — препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 23.12.2021) <Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи>)

— применение off-label, то есть вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;

******* — медицинское изделие, имплантируемое в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Термины и определения

Синдром — совокупность симптомов с общими этиологией и патогенезом

Мегабаза — единица длины фрагмента ДНК равная 1 миллиону нуклеотидов

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

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Синдром Вильямса (СВ) — множественный врожденный порок развития, включающий в себе характерные признаки, такие как поражение сердечно-сосудистой системы (как правило, надклапанный стеноз аорты, стеноз периферических легочных артерий, эластиновая артериопатия), отличительный фенотип (так называемое «лицо эльфа»), интеллектуальная недостаточность (обычно легкой степени), особенности поведения (как правило, доброжелательный характер, нарушения социальных коммуникаций и характерный нейропсихологический профиль), низкорослость и патология эндокринной системы (характерны гиперкальциемия, нарушения углеводного обмена, гипотиреоз, раннее половое созревание). Также распространенными признаками являются дефекты эмали и роста зубов, пухлые губы и хриплый голос [1-3]. Следует отметить, что комбинация симптомов у каждого отдельного пациента может отличаться и не обязательно будет полной; ни один из клинических симптомов не является облигатным, синдром предполагается именно на основании совокупности характерных клинических проявлений.

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

Болезнь возникает преимущественно спорадически. Причиной СВ является гетерозиготная делеция от 1,5 до 1,8 мегабаз (Мб) на хромосоме 7q11.23, в область которой включены 26-28 генов.

На сегодняшний день более подробно известно о вкладе нескольких из этих генов в формировании фенотипа СВ [3]:

- *ELN* — патология сердечно-сосудистой системы;
- *LIMK1* — нарушение визуально-пространственных познавательных способностей;
- *GTF2I* — снижение интеллекта, снижение способности к социальной коммуникации;
- *STX1A* — участвует в высвобождении нейротрансмиттера и секреции инсулина, может играть роль в развитии диабета при СВ;

- *BAZ1B* — белковый продукт гена связывает рецептор витамина D, вероятно, вносит вклад в развитие гиперкальциемии при СВ;
- *CLIP2* — предполагается участие гена в нарушении функции мозжечка при СВ;
- *GTF2IRD1* — связан с формированием черепно-лицевых особенностей фенотипа;
- *NCF1* — связан с уменьшением риска гипертонии.

Роль других генов в развитии фенотипа СВ продолжает изучаться.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Частота встречаемости синдрома Вильямса оценивается в 1:10000 новорожденных; в Норвегии частота встречаемости составляет 1:7500 новорожденных. Поражаются оба пола и все этнические группы в равной степени [3, 7, 15].

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

МКБ-10: Q93.8 — Другие делеции из аутосом.

МКБ-11: LD44.70 — Делеции 7 хромосомы.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Нет.

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

Раннее развитие. Грудные дети беспокойны, могут отмечаться слабый сосательный рефлекс, частая рвота, запоры и боль в животе. Наблюдается задержка физического развития, темп роста составляет примерно 75% от нормального и остается таким на протяжении всего периода развития ребенка [33]. Конечный рост взрослого пациента с СВ, как правило, ниже третьего перцентиля, это соответствует SDS роста менее -2. На первом году жизни плохой набор веса связан с трудностями при кормлении, нарушениями функций сосания и глотания. Длительные кишечные колики могут развиваться вследствие гастроэзофагеального рефлюкса, хронических запоров и/или идиопатической гиперкальциемией. Младенцы с СВ гипотоничны, у них часто присутствует гипермобильность суставов, что в совокупности приводит к задержке моторного развития.

Самостоятельная ходьба начинается в возрасте до 24 месяцев. Может быть задержка речевого развития [8].

Так называемое «лицо эльфа» является исторически устоявшимся определением внешних фенотипических особенностей пациентов с СВ. При осмотре в любом возрасте обращают на себя внимание следующие признаки: широкий лоб, периорбитальная припухлость век, «звездчатый» рисунок радужки, голубые глаза, веерообразный рост волос у внутреннего края бровей, запавшая переносица, короткий нос с широким, приплюснутым и несколько вздернутым кончиком, длинный фильтр, широкий рот, пухлые губы, нижняя микрогнатия, неправильный прикус, большие мочки ушей. В раннем детском возрасте более очевидны эпикантальные складки, полные щеки, мелкие, широко расставленные зубы; у взрослых пациентов субъективно «изможденный» вид, преимущественно за счет визуально удлиненного лица и шеи, выражено покатым плеч. Могут наблюдаться гипермобильность суставов, гиперлордоз, сколиоз [3, 15].

Личностные особенности. Пациенты с СВ очень дружелюбны, эмпатичны, социально активны, тревожны. У них «...доброжелательный характер — они любят всех, всеми любимы и очень обаятельны» [44]. Адаптивное поведение не коррелирует с уровнем интеллекта и оказывается меньше ожидаемого как у детей, так и у взрослых [3], что отрицательно влияет на способность взрослых с СВ функционировать самостоятельно.

Интеллектуальное развитие. Большинство пациентов с СВ имеют некоторую степень интеллектуальной недостаточности, которая может варьироваться от легкой до глубокой. В большинстве случаев (75%) наблюдается легкая степень интеллектуальной недостаточности — средний IQ около 55. В целом IQ колеблется от 40 до 100; некоторые пациенты имеют IQ в пределах нормы [3]. Гендерных различий в интеллектуальных способностях не обнаружено [38].

Особенности когнитивных (познавательных) функций. У пациентов с СВ хорошо развита кратковременная вербальная память и речь, в то же время отмечается зрительно-пространственная или конструктивная апраксия. Обычно дети с СВ при тестировании получают более высокие баллы по вербальным подтестам, чем по тестам, измеряющим зрительно-пространственный конструктивный праксис [39, 45]. Когнитивный профиль при СВ не зависит от уровня IQ [3].

Способности к обучению. Пациенты с СВ относительно хорошо овладевают навыками чтения в объеме средней школы, однако уровень учебных навыков очень различен. Навыки чтения коррелируют с когнитивными способностями, а не с языковыми.

Большие трудности возникают с письмом, рисованием и математикой. Многие взрослые с СВ способны выполнять простые арифметические действия навыками [46].

Коморбидные психические и поведенческие нарушения. Трудности с сенсорной модуляцией/ сенсорной обработкой (например, непереносимость громких звуков), трудности с эмоциональной регуляцией, синдром дефицита внимания, генерализованное тревожное расстройство и специфические фобии встречаются у 80% пациентов с СВ [3].

У некоторых детей с СВ встречаются симптомы, характерные для расстройства аутистического спектра, например, ограниченные интересы и повторяющиеся действия [41].

У детей с СВ синдром дефицита внимания встречается в 65% случаев, а тревожное расстройство — в 57% (обычно специфические фобии) [47].

Тревожные расстройства наблюдаются на протяжении всей жизни; лонгитюдные исследования тревожности указывают на ее распространенность у людей с СВ в 80% [48]. Вероятность возникновения фобических расстройств коррелирует с более низким интеллектуальным уровнем и более выраженными трудностями поведения [49, 50].

Нарушения сна. Проблемы со сном наблюдаются у 65% людей и включают трудности засыпания сна и снижение качества сна (беспокойный, прерывистый сон, удлинение медленной фазы сна) [9].

Сердечно-сосудистая система. Наиболее распространенными проблемами являются надклапанный стеноз аорты, который может ухудшаться в течение жизни. При отсутствии лечения может приводить к повышению давления в левом желудочке, его гипертрофии и к развитию сердечной недостаточности [3, 11]. Также распространенными проблемами являются стеноз ветвей легочной артерии, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, стеноз почечных артерий, гипоплазия аорты. Артериальная гипертензия, в том числе вторичная по отношению к стенозу почечных артерий, встречается у 40-50% пациентов с СВ и может проявляться в любом возрасте. Удлинение интервала QT было зарегистрировано у 13,6% [3, 12, 18].

Органы чувств. Снижение слуха выявляется у 63% детей и 92% взрослых, примерно в половине случаев вызвана прогрессирующей сенсоневральной тугоухостью. Широко распространены субклинические нарушения слуха. Часто наблюдают хронические средние отиты, повышенную чувствительность к громким звукам [3, 13].

Большинство пациентов с СВ имеют хриплый или низкий голос, вероятно, вследствие дефицита эластина, который приводит к аномалиям голосовых связок.

Неправильный прикус, гипоплазия эмали зубов, гиподонтия и микродонтия также являются частыми проблемами [3].

Эндокринная система. Низкий рост (SDS роста менее -2) и раннее половое созревание наблюдают у большинства пациентов с СВ; у части пациентов в детском возрасте диагностируют первичный гипотиреоз, нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет), а также идиопатическую инфантильную гиперкальциемию. Гиперкальциемия встречается у 15-50% пациентов с СВ, наиболее ярко проявляется в первые два года жизни (может приводить к частым запорам и рвотам, мышечным судорогам, раздражительности) [3, 14, 18].

Течение заболевания. У большинства взрослых пациентов симптомы прогрессируют: развивается артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, частые рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей и болезни желудочно-кишечного тракта (хронические запоры, желчнокаменная болезнь). Несмотря на то, что есть сообщения о способности некоторых пациентов вести независимый образ жизни, в большинстве случаев достигнуть полной самостоятельности, как правило, не удастся. Пациенты с СВ продолжают жить либо с родителями, либо в специализированных учреждениях, где им может быть обеспечен постоянный уход [3, 15].

Генотип-фенотипические корреляции. Протяженные делеции в критическом для СВ регионе встречаются размерами от 1,5 Мб (90-95% случаев) до 1,84 Мб (5-10% пациентов с СВ). Более тяжелый фенотип с наиболее сниженными когнитивными способностями наблюдается у лиц с большими делециями (2-4 Мб и более), чем у лиц со стандартной делецией (1,5-1,8 Мб). Лица с меньшими по размерам делециями, имеют, как правило, переменчивый фенотип и могут быть без интеллектуальной недостаточности, но со схожими поведенческими особенностями. Пенетрантность составляет 100% [3].

Дифференциальная диагностика (см. Приложение А3.1). СВ следует отличать от других синдромов, характеризующихся низкорослостью, задержкой развития, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, лицевыми особенностями, и/или ВПС. В первую очередь, к ним относятся: синдром Нунан, делеция 22q11.2 (синдром Ди-Джорджи), синдром Смита-Магенис, синдром Кабуки, фетальный алкогольный синдром. Лица с надклапанным стенозом аорты должны быть обследованы для исключения СВ [3].

Основные симптомы, наблюдаемые у пациентов с СВ в разном возрасте — см. Приложение А3.2 [33].

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

Критерии установления диагноза.

Диагноз считается подтвержденным в случае выявления гетерозиготной делеции в критическом регионе 7q11.23 молекулярно-генетическими или молекулярно-цитогенетическими методами. Спектр клинических симптомов у пациентов может отличаться и ни один из признаков не является облигатным.

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 следует обращать внимание на:

- поражение сердечно-сосудистой системы — надклапанный стеноз аорты является наиболее значимым состоянием, которое встречается у 75% пациентов с СВ, периферический стеноз легочных артерий, как правило, характерен в большей степени для пациентов младенческого возраста;
- характерные фенотипические особенности — «лицо эльфа»;
- признаки дисплазии соединительной ткани (хриплый голос, паховые или пупочные грыжи, гипермобильность суставов, мягкая «бархатная» кожа);
- интеллектуальный дефицит различной степени выраженности;
- особенности поведения (повышенная дружелюбность, тревожность, синдром дефицита внимания и гиперактивности);
- задержку роста;
- патологию эндокринной системы (идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, ранее половое созревание, нарушения углеводного обмена) [3, 8, 10, 12-14, 36, 58-

62].

2.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование пациентов при подозрении на СВ:

- оценка физического развития — проведение антропометрических исследований (измерение роста, измерение веса);
- исследование сердечно-сосудистой системы: измерение артериального давления (на всех четырех конечностях);
- исследование костно-суставной системы: выявление гипермобильности суставов и деформаций позвоночника (лордоз, кифоз, сколиоз);
- исследование поведенческих расстройств (повышенная дружелюбность, синдром дефицита внимания и гиперактивности, обсессивно-компульсивные расстройства, аутистические проявления);
- исследование когнитивных функций: выявление нарушений зрительно-пространственного восприятия [3, 8, 10, 28, 36, 58, 63].

Подробно данные физикального обследования описаны в разделе «клиническая картина».

2.3. Лабораторные диагностические исследования.

- **Рекомендуется** определение структурных вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках, методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов всем пациентам с подозрением на СВ с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне [3, 36, 64-69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *необходим поиск делеций в регионе 7q11.23. Метод MLPA является более распространенным и универсальным для диагностики СВ, однако клинических исследований высокого дизайна, непосредственно посвященных диагностике СВ, не проводилось. Несмотря на это, метод рационально рассматривать в качестве первой линии диагностики. Важно понимать, что отрицательные результаты ДНК-диагностики не позволяют исключить непосредственно СВ или наследственный характер заболевания в целом. Определять тактику ДНК-диагностики и интерпретировать ее результаты может только врач-генетик. Необходим прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный.*

- **Рекомендуется** определение структурных вариантов генов в образце

биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках, методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов пациентам с подозрением на СВ, имеющим отрицательные результаты FISH-диагностики, с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: в случае отрицательных результатов FISH-диагностики проводится исследование методом MLPA. В случае отрицательных результатов исследования методом MLPA, проводить диагностику FISH-методом нецелесообразно. Определять тактику ДНК-диагностики и интерпретировать ее результаты может только врач-генетик. Необходим прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный.

- **Рекомендуется** молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом всем пациентам с подозрением на СВ с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне [3, 34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: необходим поиск делеций в регионе 7q11.23. Исследование методом FISH в качестве первой линии возможно в случае недоступности метода MLPA. Диагноз может быть установлен в результате проведения молекулярно-генетических (метод MLPA, в номенклатуре медицинских услуг “определение структурных вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках, методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов”), молекулярно-цитогенетических методов (метод FISH, в номенклатуре медицинских услуг “молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом”; или ХМА, в номенклатуре медицинских услуг “молекулярное кариотипирование на ДНК-микроматрицах” или секвенирования полного генома, в номенклатуре медицинских услуг “определение вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках, методом высокопроизводительного секвенирования”). Метод MLPA рационально рассматривать в качестве первой линии диагностики или при отрицательных результатах FISH-диагностики. СВ не может быть подтвержден путем стандартного цитогенетического исследования (кариотипа).

Важно понимать, что отрицательные результаты ДНК-диагностики не позволяют исключить непосредственно СВ или наследственный характер заболевания в целом.

Определять тактику ДНК-диагностики и интерпретировать ее результаты может только врач-генетик. Необходим прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный.

- **Рекомендуется** исследование уровня общего кальция в крови всем пациентам с СВ с целью выявления гиперкальциемии [20, 34, 70-72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: гиперкальциемия является одним из частых состояний у пациентов с СВ.

Исследование проводят при первичной постановке диагноза и далее в динамике каждые 4-6 месяцев до 2 лет, после — ежегодно [3]. Также при необходимости проводят исследование уровня фосфора, ионизированного кальция в крови.

- **Рекомендуется** проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследования уровня глюкозы, триглицеридов, холестерина, липопротеинов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности в крови), исследование гликированного гемоглобина крови всем пациентам с СВ с целью выявления метаболических нарушений и своевременной коррекции состояния [20, 21, 73]. Также необходимо исследование мочевины и креатинина крови для оценки функции почек [3, 74].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: контроль показателей необходим в связи с нарушением метаболизма глюкозы и липидов, частым развитием нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета у пациентов с СВ. Данные исследования проводят при первичной постановке диагноза и далее в динамике не реже 1 раза в год.

- **Рекомендуются** исследования уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (СТ3) в крови, свободного тироксина (СТ4) в сыворотке крови всем пациентам с СВ с целью оценки и контроля функции щитовидной железы [22, 23, 24]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: необходим регулярный контроль функциональной активности щитовидной железы, в связи с распространенностью морфологических аномалий строения щитовидной железы (гипоплазия, эктопия, гемиагенезия), которые часто сопровождаются субклиническим или явным гипотиреозом. Исследования проводят при установке диагноза и далее в динамике всем пациентам ежегодно до 3 лет, далее в среднем 1 раз в 2 года [3].

- **Рекомендуется** общий (клинический) анализ мочи всем пациентам с СВ с целью оценки

состояния мочевыделительной системы [16, 17, 18]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: контроль показателей необходим в связи с высокой распространенностью у пациентов с СВ расстройств мочеиспускания и инфекций нижних мочевых путей, хронических заболеваний почек, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Исследование проводят при установке диагноза и далее в динамике всем пациентам ежегодно не реже 1 раза в год [3].

- **Рекомендуется** исследование уровня кальция в моче, определение кальций-креатининового соотношения в разовой порции мочи всем пациентам с СВ с целью своевременного выявления и коррекции гиперкальциурии [19, 34, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: определение кальций-креатининового соотношения в разовой порции мочи является более точным методом диагностики экскреции кальция с мочой (см. Приложение А4). Пациентам с СВ необходимо избегать передозировки витамина D, так как он может дополнительно способствовать увеличению всасывания кальция в кишечнике [3, 18, 19, 33]. Исследование проводят при установке диагноза и далее в динамике всем пациентам ежегодно не реже 1 раза в год [3].

- **Рекомендуется** исследование уровня креатинина в моче всем пациентам с СВ при установке диагноза с целью оценки состояния мочевыделительной системы [3, 16, 17, 37, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: контроль показателей необходим в связи с высокой распространенностью у пациентов с СВ расстройств мочеиспускания и инфекций нижних мочевых путей, хронических заболеваний почек, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Пациентам также необходимо определение скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом [37]. Исследование проводят при установке диагноза и далее в динамике всем пациентам ежегодно не реже 1 раза в год [3].

- **Рекомендуется** исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови всем пациентам с СВ при установке диагноза с целью медикаментозной коррекции дефицита витамина Д при необходимости [20, 32, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: у пациентов с СВ необходимо обеспечивать достаточный уровень витамина Д, избегая передозировки. При подозрении на дефицит витамина Д, важно

проверить уровень витамина Д до начала терапии. На протяжении всего лечения необходимо контролировать уровень кальция в крови [3, 20, 32].

2.4. Инструментальные диагностические исследования.

- **Рекомендуется** регистрация электрокардиограммы всем пациентам с СВ с целью оценки состояния сердечно-сосудистой системы [27, 75-78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: обязательно измерение интервала QT. Различные патологии сердечно-сосудистой системы встречается у 80% пациентов с СВ и являются основными причинами смерти. Наиболее частыми находками на ЭКГ являются гипертрофия миокарда левого и правого желудочков и удлинение интервала QT (QTc). QTc ассоциировано с высоким риском желудочковых тахикардий, внезапной сердечной смерти и высокой частотой периоперационной смертности, в связи с этим необходима регистрации электрокардиограммы перед любым хирургическим вмешательством. также необходимо проводить оценку всех факторов риска внезапной сердечной смерти, в том числе прием лекарств, способствующих удлинению QTc, особенно, перед началом приема препаратов, применяющихся при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (АТХ: N06B, Психостимуляторы, средства, применяемые при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью, и ноотропные препараты)[26, 27]. Исследование проводят при установке диагноза и далее при каждом посещении врача-детского кардиолога/ врача-кардиолога, а также перед любым хирургическим вмешательством [3].

- **Рекомендуется** проведение эхокардиографии всем пациентам с СВ с целью оценки и мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы [3, 35, 75, 76, 78-80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: с помощью ЭХО-КГ проводят количественную оценку размеров камер сердца, выраженность гипертрофии миокарда, аномалии аортального и митрального клапанов, дефекты перегородок сердца, тетрада Фалло. Исследование проводится при установке диагноза и далее в динамике ежегодно до достижения 5-летнего возраста, затем по необходимости, в зависимости от наличия и степени поражения сердечно-сосудистой системы [3].

- **Рекомендуется** проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма всем пациентам с СВ с целью оценки и последующего мониторинга состояния проводящей системы сердца, сердечного ритма, анализа QTc [3, 35, 78, 81, 82].

Уровень убедительности рекомендаций для детей В (уровень достоверности доказательств – 3), для взрослых С (уровень достоверности доказательств – 4)
Комментарий: проведение исследования диктуется необходимостью мониторинга состояния в связи с высоким риском внезапной сердечной смерти, ассоциированной с удлинением интервалом QTc. Важно помнить, что ряд препаратов, которые могут применяться у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, а также в периоперационном периоде, в том числе с целью анестезии, приводят к удлинению интервала QTc [28]. Исследование проводят при установке диагноза и далее в динамике ежегодно до 5 лет, затем 1 раз в 2 года [3].

- **Рекомендуется** проведение аудиометрии всем пациентам с СВ с целью выявления изменения слуха [29, 30, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: детям рекомендуется ежегодное аудиологическое обследование. Взрослым требуется проведение аудиологического обследования в возрасте 30 лет, далее с повторными обследованиями каждые 3 года.

- **Рекомендуется** ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез всем пациентам с СВ с целью выявления аномалий развития щитовидной железы [23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: у пациентов с СВ может выявляться аномалии развития (гипоплазия, эктопия, гемиагенезия) щитовидной железы. Исследование проводится при установке диагноза и далее в динамике не реже 1 раза в год [3].

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования почек всем пациентам с СВ с целью выявления структурных аномалий почек и стеноза почечных артерий [3, 19, 27, 37, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: возможно обнаружение структурных аномалий развития почек, особенно важно проведение ультразвукового исследования почек при наличии артериальной гипертензии с целью своевременного выявления стеноза почечных артерий. Исследование проводят при установке диагноза и далее не реже 1 раза в 5 лет или чаще (при необходимости) [3].

- **Рекомендуется** проведение компьютерно-томографической ангиографии аорты и/или магнитно-резонансной томографии сердца и магистральных сосудов всем пациентам с

СВ при наличии тяжелого надклапанного стеноза аорты с целью уточнения тяжести поражения [3, 27, 28, 85-88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.5. Иные диагностические исследования

Консультации специалистов могут оказываться пациентам на разных этапах оказания медицинской помощи, в том числе в период диагностики заболевания.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с клиническими признаками СВ с целью проведения дифференциальной диагностики, определения тактики ДНК-диагностики и интерпретации полученных результатов [3, 64-69, 89, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *круг дифференциально-диагностического поиска см. в приложении А3.1. Медико-генетическое консультирование — это процесс предоставления пробанду, его семье или официальным опекунам информации об этиологии, способе наследования заболевания, о последствиях генетических дефектов, чтобы помочь семье в организации дальнейшего наблюдения, правильного ухода за ребенком, реабилитации и социальной адаптации. Медико-генетическое консультирование важно также для уточнения генетического статуса других членов семьи, что необходимо при дальнейшем планировании деторождения и обсуждения вопроса о возможном проведении пренатального генетического тестирования.*

СВ наследуется аутосомно-доминантным способом, большинство делеций возникает de novo, хотя сообщалось о случаях передачи заболевания от родителей к ребенку. В большинстве случаев родители пробанда интактны. При отсутствии клинических признаков за СВ у родителей, проведение поиска микроделеции 7q11.23, идентифицированной у пробанда, представляется нецелесообразным. Риск для sibсов пробанда зависит от статуса родителей. Если поражен один из родителей, риск для каждого sibса унаследовать микроделецию 7q11.23 составляет 50%. Если родители интактны, риск для sibсов, как правило, низкий, но выше общепопуляционного в силу невозможности исключить гонадный мозаицизм у родителей. Для потомства пробанда теоретический риск рождения больного ребенка составляет 50% для каждой беременности, вне зависимости от пола будущего ребенка. Оптимальное время для определения генетического риска и обсуждения возможности пренатального/

преимплантационного генетического тестирования — до наступления беременности.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика повторный всем пациентам с подтвержденным диагнозом и членам их семьи и/или законным представителям пациента с целью интерпретации результатов генетического обследования и проведения медико-генетического консультирования [3, 64-69, 89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

***Комментарий:** СВ наследуется аутосомно-доминантным способом, большинство делеций возникает de novo, хотя сообщалось о случаях передачи заболевания от родителей к ребенку. В большинстве случаев родители пробанда интактны. При отсутствии клинических признаков за СВ у родителей, проведение поиска микроделеции 7q11.23, идентифицированной у пробанда, представляется нецелесообразным. Риск для sibсов пробанда зависит от статуса родителей. Если поражен один из родителей, риск для каждого sibса унаследовать микроделецию 7q11.23 составляет 50%. Если родители интактны, риск для sibсов, как правило, низкий, но выше общепопуляционного в силу невозможности исключить гонадный мозаицизм у родителей. Для потомства пробанда риск рождения больного ребенка составляет 50% для каждой беременности, вне зависимости от пола ребенка. Оптимальное время для определения генетического риска и обсуждения возможности пренатального/преимплантационного генетического тестирования — до наступления беременности.*

- **Рекомендуется** проведение антропометрических исследований всем пациентам с СВ с целью контроля показателей физического развития [3, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарий:** оценивают рост, вес, SDS роста, скорость роста, ИМТ, SDS ИМТ. Чаще всего у пациентов с СВ наблюдают постнатальную задержку роста (ниже 10 перцентиля) и умеренную микроцефалию. После рождения плохой набор веса обычно связан с трудностями при кормлениях и частыми рвотами. Средний рост взрослых мужчин составляет 159 см, женщин — 147 см. Исследование рекомендуется проводить при установке диагноза и далее, при каждом приеме (консультации) врача-педиатра/врача-терапевта /врача общей практики (семейного врача) или врача-генетика, врача-детского эндокринолога/врача-эндокринолога лечебно-диагностическом первичном и повторном.*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога/врача-эндокринолога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с СВ с целью

своевременного выявления (диагностики) и адекватной коррекции нарушений эндокринной системы [3, 62, 73, 91].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

***Комментарий:** необходимость консультаций обусловлена высоким риском развития патологии эндокринной системы (нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, гипотиреоз, ожирение, раннее половое созревание, ухудшающее прогноз конечного роста), а также для лечения стойкой гиперкальциемии.*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача сурдолога-оториноларинголога первичный и повторный всем пациентам с СВ при установке диагноза и далее в динамике, ежегодно, с целью проведения аудиометрии и выявления нарушений слуха [3, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

***Комментарий:** характерны типичные аудиологические особенности, такими как повышенная чувствительность к звукам, кохлеарная дисфункция, сенсоневральная, кондуктивная и смешанная тугоухость (преимущественно в высокочастотном диапазоне). Возможно проведение речевой, игровой, тональной аудиометрию, тимпанометрии [30, 31].*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога/ врача-кардиолога первичный и повторный всем пациентам с СВ с целью оценки и мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы [27, 75-82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

***Комментарий:** по возможности, необходимо, чтобы лечение пациентов с СВ при наличии сердечно-сосудистой патологии осуществлялось врачом-детским кардиологом/врачом-кардиологом, имеющим опыт лечения детей с СВ. Пациенты имеют высокий риск развития артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Целесообразно пожизненное наблюдение врачом-детским кардиологом/врачом-кардиологом для регулярного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы.*

- **Рекомендуется** измерение артериального давления на периферических артериях всем пациентам с СВ при каждом посещении врача-детского кардиолога/врача-кардиолога с целью диагностики артериальной гипертензии и своевременного начала медикаментозной терапии [3, 12, 27, 32, 62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

***Комментарий:** необходимо проводить измерение на периферических артериях всех конечностей. Артериальная гипертензия наблюдается у большинства пациентов с СВ, в*

части случаев она развивается в результате стеноза почечной артерии [3, 27, 32].

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с СВ с целью диагностики и терапии расстройств психиатрического профиля [3, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарий:** у 80% пациентов с СВ выявляются сопутствующие психические и поведенческие проблемы, требующие своевременной диагностики и лечения. С наибольшей частотой выявляются интеллектуальная недостаточность, фобические и тревожные расстройства, дефицит внимания с гиперактивностью, нарушения поведения, расстройства сна.*

- **Рекомендуется** прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с СВ для оценки интеллектуального и когнитивного дефицита [3, 42, 62, 92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

***Комментарий:** интеллектуальная недостаточность, дефицит внимания, зрительно-пространственного праксиса могут мешать ребенку в приобретении бытовых и социальных навыков, в обучении. Проведенная с помощью формализованных методик диагностика поможет объективно оценить возможности и потенциал ребенка для определения образовательного маршрута и разработать программу реабилитационных мероприятий.*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с СВ с целью диагностики и коррекции патологии органов зрения [3, 32, 93-95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

***Комментарий:** примерно у 40% пациентов с СВ диагностируют косоглазие или аномалии рефракции.*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского/врача-стоматолога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с СВ с целью диагностики и лечения стоматологических проблем [3, 32, 96, 97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

***Комментарий:** у пациентов с СВ обычно маленькие, неровные, широко стоящие молочные зубы. Распространенность кариеса может быть связана с гипоплазией эмали, а также с трудностями при обучении детей ежедневной гигиене полости рта. Уровень*

тревожности ребенка и степень интеллектуального дефицита должны учитываться в процессе развития соответствующих навыков. Вопросы профилактики и своевременного лечения заболеваний полости рта особенно актуальны в качестве предупреждения развития инфекционного эндокардита [32].

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими признаками СВ и с установленным диагнозом СВ участие в диагностике и лечении мультидисциплинарной команды специалистов с целью совместного ведения пациента [3, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: заболевание характеризуется поражением многих органов и систем и требует комплексной терапии. Показаны приемы (консультации) врача-генетика, врача-детского кардиолога, врача-кардиолога, врача-невролога, врача-гастроэнтеролога, врача-детского эндокринолога, врача-эндокринолога, врача - детского уролога-androлога/ врача-уролога, врача-нефролога, врача-травматолога-ортопеда, врача-диетолога, врача-психиатра, врача-педиатра/врача общей практики (семейного врача)/ врача-терапевта, врача-офтальмолога, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-стоматолога лечебно-диагностические первичные и повторные (при необходимости), прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторный, а также врачей других специальностей пациентам с СВ, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем [3].

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

3.1. Симптоматическое лечение

- **Рекомендуется** применение препарата N05CH01 #Мелатонин детям с СВ, имеющим нарушения сна с целью облегчения засыпания, продолжительности и качества сна [3, 52, 53, 55, 56, 98, 99, 101]. Доза #мелатонина подбирается индивидуально, как правило начинается с 1мг и титруется каждые 1-2 недели, максимальная доза 10мг, внутрь, однократно перед сном. Пролонгированная лекарственная форма #мелатонина может быть эффективна для увеличения продолжительности сна [10, 51, 54-56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у пациентов с СВ было выявлено отсутствие заметного повышения концентрации мелатонина перед сном и отсутствующий ночной пик концентрации.

Ночная секреция мелатонина способствует засыпанию и глубине сна [10, 51, 100]. #Мелатонин сокращает время засыпания и увеличивает продолжительность сна, а также имеет хороший профиль безопасности. Доза #мелатонина подбирается индивидуально и варьирует от 2 до 5 мг внутрь, однократно перед сном. Пролонгированная лекарственная форма #мелатонина может быть эффективна для увеличения продолжительности сна [10, 51, 54-56].

- **Рекомендуется** применение препарата N05CH01 мелатонин взрослым с СВ, имеющим нарушения сна с целью облегчения засыпания, продолжительности и качества сна [3, 98, 101, 119]. Режим дозирования согласно инструкции.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** применение препарата N06BA09 Атомоксетин пациентам с СВ, имеющим РАС, с целью лечения сопутствующего СДВГ или СДВ [57, 102]. Режим дозирования согласно инструкции.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: атомоксетин применяется для лечения СДВ и СДВГ у детей старше 6 лет. При приеме препарата критично важен мониторинг ЭКГ с целью выявления признаков удлинения интервала QT в силу того, что пациенты с СВ имеют тенденцию к удлинению интервала QT, а препарат может оказывать дополнительное влияние на его длительность. Суточные дозы принимают однократно утром. В случае недостижения терапевтического эффекта или плохой переносимости возможно разделение суточной дозы на два приема (утром и поздним днем).

- **Рекомендуется** прием (консультация) врача-офтальмолога, врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-детского эндокринолога/ врача-эндокринолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-невролога, врача-психиатра/ врача-детского психиатра, врача-психотерапевта, врача-хирурга, врача-нефролога первичный и повторный (при необходимости) пациентам с СВ, имеющим поражение соответствующих органов и систем органов, с целью проведения симптоматической терапии [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: лечение осложнений и сопутствующих состояний осуществляется по соответствующим клиническим рекомендациям. Приемы врачей-специалистов показаны не реже 1 раза в год или чаще, при наличии показаний. Пациентам с ВПС показано оперативное лечение [12, 27]. Наиболее распространенными пороками являются

надклапанный стеноз аорты, стеноз ветвей легочной артерии, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, стеноз почечных артерий, гипоплазия аорты. У пациентов с СВ есть риск развития синдрома удлиненного интервала QT. В связи с этим, перед оперативным лечение необходим прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога/ врача-кардиолога первичный и повторный, регистрация электрокардиограммы с обязательным измерением скорректированного интервала QT. Необходимо помнить, что ряд препаратов, которые могут применяться у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, а также в периоперационном периоде, в том числе с целью анестезии, дополнительно приводят к удлинению интервала QTс.

3.2. Иное лечение

- Рекомендованы всем пациентам с СВ АФК (адаптивная физическая активность) и адаптивные виды спорта с целью социализации пациента, коррекции и профилактики осложнений заболевания [3, 111-113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендованы всем пациентам с СВ сенсорная стимуляция (музыкотерапия и др.) и сенсорная интеграция с фокусом на вестибулярной стимуляции с целью преодоления эмоциональных и физических трудностей через воздействие музыки, улучшения настроения, снижения стресса, коррекции эмоциональных отклонений, социальной адаптации и повышения качества жизни [42, 114-118].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендована всем пациентам с СВ физиотерапия для улучшения подвижности и снижения риска развития ортопедических осложнений [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендованы стимуляция оральной моторики и обучение (медико-логопедическое исследование при дисфагии, медико-логопедическая процедура при дисфагии, разработка индивидуальной программы логопедической реабилитации) пациентам с СВ на ранней стадии при дисфагии с целью минимизация рисков осложнений и подготовка базы для безопасного глотания [3,42, 118].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендована пациентам с СВ прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторный для коррекции поведенческих и психических проявлений заболевания (например, СДВГ, тревожность, повышенная чувствительность к звуку, фобиях) при их наличии с целью социализации пациента и повышения качества его жизни [3, 42, 118].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: В зависимости от проявлений заболевания пациенту может потребоваться клинико-психологическая адаптация, клинико-психологическое консультирование, клинико-психологическая коррекция, психотерапия, процедуры по адаптации к условиям микросреды, процедуры по адаптации к условиям макросреды, разработка индивидуальной программы психологической реабилитации и т.д. Например, повышенную чувствительность к звуку и фобии во многих случаях можно эффективно лечить с помощью когнитивно-поведенческой терапии.

- Рекомендованы пациентам с СВ при гиперкальциемии соответствующая модифицированная диета и/или медикаментозная терапия с целью коррекции состояния [3, 110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: следует избегать рутинного применения добавок (в том числе поливитаминов), содержащих витамин Д, (АТХ: А11СС Витамины А и D, включая их комбинации) [3, 20, 32].

- Рекомендовано своевременное лечение осложнений и сопутствующих заболеваний и состояний, при пороках сердца хирургическое вмешательство с целью восстановления адекватного кровотока и нормализации сердечной функции [3]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при пороках сердца проводят хирургическое вмешательство по показаниям.

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

- **Рекомендуется** для оказания комплексной помощи и обеспечения полной реабилитации пациентов с СВ скоординированная работа команды специалистов (врач-генетик, врач-педиатр, врач общей практики, врач физической и реабилитационной медицины, врач-невролог, врач-сурдолог-оториноларинголог, врач-травматолог-ортопед, врач-стоматолог детский/врач-стоматолог, медицинский психолог, врач-психиатр детский/врач-психиатр) [32, 33, 103-106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: специфической реабилитации при СВ не предусмотрено.

Врач физической и реабилитационной медицины возглавляет мультидисциплинарную реабилитационную бригаду. В реабилитации пациентов с СВ также должны принимать участие следующие специалисты с высшим профессиональным (немедицинским) образованием: специалист по эргореабилитации (эргоспециалист) (эргореабилитация, эрготерапия), медицинский логопед [107, 108] (прием (консультация) медицинского логопеда первичный и повторный, разработка индивидуальной программы логопедической реабилитации, медико-логопедическая процедура при дисфагии, медико-логопедическая процедура при афазии, медико-логопедическая процедура при дизартрии, медико-логопедическая тонально-ритмическая процедура), медицинский психолог (Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога, первичный и повторный), нейропсихолог (прием (консультация) нейропсихолога первичный и повторный, в НМУ — прием (тестирование, консультация) медицинского психолога,). Реабилитационные мероприятия проводятся исходя из конкретных клинических симптомов (неврологических, психиатрических, логопедических и т.д.) и проводятся согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

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

5.1. Медико-генетическое консультирование и профилактика

СВ обычно встречается спорадически, однако, теоретический риск передачи делеции хромосомы 7q11.23 детям составляет 50%. При отсутствии у родителей клинических признаков СВ, тестирование FISH родителей не является оправданным. Риск для sibсов пробанда зависит от статуса родителей: если один из родителей является носителем делеции, риск составляет 50%; когда родители клинически здоровы, риск для

сисбсов пробанда низкий. Стоит отметить, что у родителей пробанда не может быть исключен гонадный мозаицизм, в связи с чем теоретический риск повторного рождения ребенка с СВ у родителей пробанда может быть выше популяционного. Риск для потомства пробанда составляет 50%, что относится к категории высокого генетического риска. Возможно проведение дородовой диагностики [3].

5.2. Диспансерное наблюдение

Особенности организации диспансерного наблюдения у пациентов с СВ в разных возрастных группах и по системам органов — см. Приложение А3.3.

- **Рекомендуется** всем пациентам с СВ проведение антропометрических исследований при каждом посещении врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики с целью контроля показателей физического развития [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: оценивают рост, вес, SDS роста, скорость роста, ИМТ, SDS ИМТ. Чаще всего у пациентов с СВ наблюдают постнатальную задержку роста (ниже 10 перцентиля) и умеренную микроцефалию. После рождения плохой набор веса обычно связан с трудностями при кормлениях и частыми рвотами. Средний рост взрослых мужчин составляет 159 см, женщин — 147 см. Исследование рекомендуется проводить при установке диагноза и далее, при каждом приеме (консультации) врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача) или врача-генетика первичном и повторном, врача-детского эндокринолога/врача-эндокринолога первичном и повторном.

- **Рекомендуется** проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня глюкозы, триглицеридов, холестерина, липопротеинов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности в крови), исследование гликированного гемоглобина крови всем пациентам с СВ с целью выявления метаболических нарушений и своевременной коррекции состояния [20, 21, 73]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: контроль показателей необходим в связи с нарушением метаболизма глюкозы и липидов, частым развитием нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета у пациентов с СВ. Исследования проводят при первичной постановке диагноза и далее в динамике не реже 1 раза в год.

- **Рекомендуется** исследование уровня общего кальция в крови всем пациентам с СВ с целью выявления гиперкальциемии и своевременной коррекции состояния [20, 34, 70-72].

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

Комментарии: исследование проводят при первичной постановке диагноза и далее в динамике каждые 4-6 месяцев до 2 лет, после — ежегодно [3]. Также при необходимости проводят исследование уровня ионизированного кальция в крови.

- **Рекомендуется** исследование общего (клинического) анализа мочи всем пациентам с СВ с целью оценки состояния мочевыделительной системы [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: контроль показателей необходим в связи с высокой распространенностью у пациентов с СВ расстройств мочеиспускания и инфекций нижних мочевых путей, хронических заболеваний почек, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Исследование проводят при установке диагноза и далее в динамике всем пациентам ежегодно не реже 1 раза в год [3].

- **Рекомендуются** исследования уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (СТ3) в крови, свободного тироксина (СТ4) в сыворотке крови всем пациентам с СВ с целью оценки и контроля функционального состояния щитовидной железы [22, 23, 24]. Исследования проводят при установке диагноза и далее в динамике всем пациентам ежегодно до 3 лет, далее в среднем 1 раз в 2 года [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: необходим регулярный контроль функциональной активности щитовидной железы, в связи с распространенностью морфологических аномалий строения щитовидной железы (гипоплазия, эктопия, гемиагенезия), которые часто сопровождаются субклиническим или явным гипотиреозом.

- **Рекомендуется** исследование уровня кальция в моче, определение кальций-креатининового соотношения в разовой порции мочи всем пациентам с СВ с целью выявления и своевременной коррекции гиперкальциурии [16, 19, 34, 71]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: определение кальций-креатининового соотношения в разовой порции мочи является более точным методом диагностики экскреции кальция с мочой (см. Приложение А4). Пациентам с СВ необходимо избегать передозировки витамина D, так как он может дополнительно способствовать увеличению всасывания кальция в кишечнике [3, 18, 19, 33]. Исследование проводят при установке диагноза и далее в динамике всем пациентам ежегодно не реже 1 раза в год [3].

- **Рекомендуется** исследование уровня креатинина в моче всем пациентам с СВ с целью оценки состояния мочевыделительной системы [3, 16, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: контроль показателей необходим в связи с высокой распространенностью у пациентов с СВ расстройств мочеиспускания и инфекций нижних мочевых путей, хронических заболеваний почек, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Пациентам также необходимо определение скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина крови расчетным методом [37]. Исследование проводят при установке диагноза и далее в динамике всем пациентам ежегодно не реже 1 раза в год [3].

- **Рекомендуется** измерение артериального давления на периферических артериях всем пациентам с СВ с целью диагностики артериальной гипертензии и своевременного начала медикаментозной терапии [3, 12, 27, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: исследование проводится при каждом посещении врача-детского кардиолога/врача-кардиолога. Необходимо проводить измерение на периферических артериях всех конечностей.

- **Рекомендуется** регистрация электрокардиограммы всем пациентам с СВ с целью оценки состояния сердечно-сосудистой системы [27, 75-78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: обязательно измерение интервала QT. Различные патологии сердечно-сосудистой системы встречается у 80% пациентов с СВ и являются основными причинами смерти. Наиболее частыми находками на ЭКГ являются гипертрофия миокарда левого и правого желудочков и удлинение интервала QT (QTc). QTc ассоциировано с высоким риском желудочковых тахикардий, внезапной сердечной смерти и высокой частотой периоперационной смертности, в связи с этим необходима регистрации электрокардиограммы перед любым хирургическим вмешательством. также необходимо проводить оценку всех факторов риска внезапной сердечной смерти, в том числе прием лекарств, способствующих удлинению QTc, особенно, перед началом приема препаратов, применяющихся при синдроме дефицита внимания и гиперактивности [26, 27]. Исследование проводят при установке диагноза и далее при каждом посещении врача-детского кардиолога/ врача-кардиолога, а также перед любым хирургическим вмешательством [3].

- **Рекомендуется** эхокардиография всем пациентам с СВ с целью оценки и мониторинга развития поражения сердечно-сосудистой системы [3, 27, 75, 76, 78-80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: с помощью ЭХО-КГ проводят количественную оценку размеров камер сердца, выраженность гипертрофии миокарда, аномалии аортального и митрального клапанов, дефекты перегородок сердца, тетрада Фалло. Исследование проводится при установке диагноза и далее в динамике ежегодно до достижения 5-летнего возраста, затем по необходимости, в зависимости от наличия и степени поражения сердечно-сосудистой системы [3].

- **Рекомендуется** проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма всем пациентам с СВ с целью оценки и дальнейшего мониторинга состояния проводящей системы сердца, сердечного ритма, анализа QTc [3, 27, 28, 78, 81-83].

Уровень убедительности рекомендаций для детей В (уровень достоверности доказательств – 3), **для взрослых С** (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: исследование следует проводить ежегодно до 5 лет, затем 1 раз в 2 года проводят мониторинг состояния проводящей системы сердца необходим в связи с высоким риском внезапной сердечной смерти, ассоциированной с удлинённым интервалом QTc. Важно помнить, что ряд препаратов, которые могут применяться у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, а также в периоперационном периоде, в том числе с целью анестезии, приводят к удлинению интервала QTc [28].

- **Рекомендуется** проведение аудиометрии всем пациентам с СВ с целью выявления изменения слуха [29, 30, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: детям рекомендуется ежегодное аудиологическое обследование. Взрослым требуется проведение аудиологического обследования в возрасте 30 лет, с повторными обследованиями каждые 3 года.

- **Рекомендуется** ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез всем пациентам с СВ в динамике с целью морфологической оценки щитовидной железы [3, 22-24, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: исследование проводится не реже 1 раза в год в возрасте до 3 лет, затем каждые 2 года.

- **Рекомендуется** ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря у всех пациентов с СВ с целью оценки состояния почек и мочевого пузыря [16, 17, 19, 33, 37, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: исследование рекомендуется проводить каждые 10 лет. Всем пациентам с СВ необходимо наблюдение мультидисциплинарной командой специалистов ввиду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [3, 33].

Показаны первичные и повторные приемы (консультации) врача-генетика, врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-гастроэнтеролога, врача-детского эндокринолога/врача-эндокринолога, врача-кардиолога/врача-детского кардиолога, врача-нефролога, врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача), врача-травматолога-ортопеда, врача-стоматолога детского/ врача-стоматолога, врача-сурдолога-оториноларинголога лечебно-диагностические первичные и повторные, а также врачей других специальностей пациентам с СВ имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога/врача-эндокринолога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с СВ с целью диагностики и коррекции нарушений эндокринной системы [3, 73, 109].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: требуется диспансерный прием врача-детского эндокринолога. Консультации профильных специалистов необходимы в связи с распространенностью патологии эндокринной системы (нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, гипотиреоз), а также для лечения стойкой гиперкальциемии, гиперкальциурии и/или нефрокальциноза.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача сурдолога-оториноларинголога первичный и повторный всем пациентам с СВ при установке диагноза и далее в динамике, ежегодно, с целью проведения аудиометрии и выявления нарушений слуха [3, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: требуется диспансерный прием врача сурдолога-оториноларинголога. Характерны типичные аудиологические особенности, такими как повышенная чувствительность к звукам, кохлеарная дисфункция, сенсоневральная, кондуктивная и смешанная тугоухость (преимущественно в высокочастотном диапазоне). Возможно проведение речевой, игровой, тональной аудиометрии, тимпанометрии [30, 31].

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога/ врача-кардиолога первичный и повторный всем пациентам с СВ с целью оценки и мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы [27, 75-82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

***Комментарий:** требуется диспансерный прием врача-кардиолога/ врача-детского кардиолога. По возможности, необходимо, чтобы лечение пациентов с СВ при наличии сердечно-сосудистой патологии осуществлялось врачом-детским кардиологом/врачом-кардиологом, имеющим опыт лечения детей с СВ. Пациенты имеют высокий риск развития артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Целесообразно пожизненное наблюдение врачом-детским кардиологом/врачом-кардиологом для регулярного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы.*

- **Рекомендуется** измерение артериального давления на периферических артериях всем пациентам с СВ при каждом посещении врача-детского кардиолога/врача-кардиолога с целью диагностики артериальной гипертензии и своевременного начала медикаментозной терапии [3, 12, 27, 32, 61, 62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

***Комментарий:** необходимо проводить измерение на периферических артериях всех конечностей. Артериальная гипертензия наблюдается у большинства пациентов с СВ, в части случаев она развивается в результате стеноза почечной артерии [3, 27, 32].*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с СВ с целью диагностики и терапии расстройств психиатрического профиля [3, 32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарий:** требуется диспансерный прием врача-психиатра. У 80% пациентов с СВ выявляются сопутствующие психические и поведенческие проблемы, требующие своевременной диагностики и лечения. С наибольшей частотой выявляются интеллектуальная недостаточность, фобические и тревожные расстройства, дефицит внимания с гиперактивностью, нарушения поведения, расстройства сна.*

- **Рекомендуется** прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с СВ для оценки интеллектуального и когнитивного дефицита [3, 42, 62, 92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

***Комментарии:** интеллектуальная недостаточность, дефицит внимания, зрительно-*

пространственного праксиса могут мешать ребенку в приобретении бытовых и социальных навыков, в обучении. Проведенная с помощью формализованных методик диагностика поможет объективно оценить возможности и потенциал ребенка для определения образовательного маршрута и разработать программу абилитационных мероприятий.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с СВ с целью диагностики и коррекции патологии органов зрения [3, 32, 93-95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарий:** требуется диспансерный прием врача-офтальмолога. Примерно у 40% пациентов с СВ диагностируют косоглазие или аномалии рефракции.*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского/врача-стоматолога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с СВ с целью диагностики и лечения стоматологических проблем [3, 32, 96, 97].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарий:** требуется диспансерный прием врача-стоматолога детского/ врача-стоматолога. У пациентов с СВ обычно маленькие, неровные, широко стоящие молочные зубы. Распространенность кариеса может быть связана с гипоплазией эмали, а также с трудностями при обучении детей ежедневной гигиене полости рта. Уровень тревожности ребенка и степень интеллектуального дефицита должны учитываться в процессе развития соответствующих навыков. Вопросы профилактики и своевременного лечения заболеваний полости рта особенно актуальны в качестве предупреждения развития инфекционного эндокардита [32].*

6. Организация оказания медицинской помощи.

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.

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. Выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению.
4. Необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

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

- **Рекомендуется** регистрация электрокардиограммы всем пациентам с СВ с целью оценки состояния сердечно-сосудистой системы [27, 75-78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: наиболее частыми находками на ЭКГ у пациентов с СВ являются гипертрофия миокарда левого и правого желудочков и удлинение интервала QT (QTc). QTc ассоциировано с высоким риском желудочковых тахикардий, внезапной сердечной смерти и высокой частотой периоперационной смертности, что диктует необходимость регистрации электрокардиограммы с обязательным измерением интервала QT перед любым хирургическим вмешательством. Также необходимо проводить оценку всех факторов риска внезапной сердечной смерти, в том числе прием лекарств, способствующих удлинению QTc, особенно, перед началом приема препаратов, применяющихся при синдроме дефицита внимания и гиперактивности. Важно помнить, что ряд препаратов, которые могут применяться у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности приводят к удлинению интервала QTc [27, 28].

- **Не рекомендуется** рутинного применения добавок (в том числе поливитаминов), содержащих витамин Д, (АТХ: А11СС Витамины А и D, включая их комбинации) пациентам с СВ, так как при СВ увеличивается всасывание кальция из кишечника, а витамин Д способствует усвоению кальция [3, 18, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при подозрении на дефицит, важно проверить уровень витамина Д до начала терапии. Уровень кальция также должен контролироваться на протяжении всего лечения, при возможности перенести начало терапии препаратами группы «витамин D и его аналоги» на период после разрешения гиперкальциемии, которое происходит, обычно, между 18 месяцами и 2 годами [3, 18, 19].

Критерии оценки качества медицинской помощи.

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнено определение структурных вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках,	да/нет

	методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов ИЛИ цитогенетическое исследование на одну пару хромосом методом флуоресцентной гибридизации in situ	
2	Выполнено определение структурных вариантов генов в образце биологического материала другом или неуточненном, неклассифицированные в других рубриках, методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов пациентам с подозрением на СВ, имеющим отрицательные результаты FISH-диагностики	да/нет
3	Проведено исследование уровня общего кальция в крови	да/нет
4	Проведено холтеровское мониторирование сердечного ритма	да/нет
5	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-генетика	да/нет
6	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога/ врача-эндокринолога	да/нет
7	Проведен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога/ врача-кардиолога первичный и повторный	да/нет

Список литературы

1. Williams, JC, Barratt-Boyes, BG, Lowe, JB. Supravalvular aortic stenosis. // Circulation 24: 1311-1318, 1961.
2. Pober BR. Williams-Beuren syndrome [published correction appears in N Engl J Med. 2010 Jun 3;362(22):2142]. N Engl J Med. 2010;362(3):239-252. doi:10.1056/NEJMra0903074
3. Morris CA. Williams Syndrome. 1999 Apr 9 [Updated 2023 Apr 13]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>.
4. Health Care Supervision for Children with Williams Syndrome Committee on Genetics // Pediatrics. 2001;107;1192–1204).
5. Braam W, Smits IMG, Didden R, Korzilius H, *Geijlswijk* IMV, Curfs LMG Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: A meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2009;51, 340-349.
6. Sargent J.D., Stukel T.A., Kresel J., Klein R.Z. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. // J Pediatr. 1993, 123, 393-397.
7. Twite MD, Stenquist S, Ing RJ. Williams syndrome. Paediatr Anaesth. 2019;29(5):483-490. doi:10.1111/pan.13620
8. Mervis CB, Robinson BF, Bertrand J, Morris CA, Klein-Tasman BP, Armstrong SC. The Williams syndrome cognitive profile. Brain Cogn. 2000;44(3):604-628. doi:10.1006/brcg.2000.1232
9. Mason TB, Arens R, Sharman J, et al. Sleep in children with Williams Syndrome. Sleep Med. 2011;12(9):892-897. doi:10.1016/j.sleep.2011.05.003
10. Santoro SD, Giacheti CM, Rossi NF, Campos LM, Pinato L. Correlations between behavior, memory, sleep-wake and melatonin in Williams-Beuren syndrome. Physiol Behav. 2016;159:14-19. doi:10.1016/j.physbeh.2016.03.010
11. Collins RT 2nd, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and williams syndrome. Am J Cardiol. 2010;105(6):874-878. doi:10.1016/j.amjcard.2009.10.069
12. Bouchireb K, Boyer O, Bonnet D, et al. Clinical features and management of arterial hypertension in children with Williams-Beuren syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(2):434-438. doi:10.1093/ndt/gfp522
13. Marler JA, Sitcovsky JL, Mervis CB, Kistler DJ, Wightman FL. Auditory function and hearing loss in children and adults with Williams syndrome: cochlear impairment in individuals with otherwise normal hearing. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010;154C(2):249-265.

doi:10.1002/ajmg.c.30262

14. Kim YM, Cho JH, Kang E, et al. Endocrine dysfunctions in children with Williams-Beuren syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;21(1):15-20. doi:10.6065/apem.2016.21.1.15
15. Wilson M, Carter IB. Williams Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 25, 2021
16. Sugayama SM, Koch VH, Furusawa EA, Leone C, Kim CA. Renal and urinary findings in 20 patients with Williams-Beuren syndrome diagnosed by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2004;59(5):266-272. doi:10.1590/s0041-87812004000500008
17. Sammour ZM, de Bessa J Jr, Hisano M, et al. Lower urinary tract symptoms in children and adolescents with Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr Urol.* 2017;13(2):203.e1-203.e6. doi:10.1016/j.jpuro.2016.10.003
18. Abidi K, Jellouli M, Ben Rabeh R, Hammi Y, Gargah T. Williams-Beuren syndrome associated with single kidney and nephrocalcinosis: a case report. *Pan Afr Med J.* 2015;22:276. Published 2015 Nov 23. doi:10.11604/pamj.2015.22.276.7929
19. Sforzini C, Milani D, Fossali E, et al. Renal tract ultrasonography and calcium homeostasis in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(11):899-902. doi:10.1007/s00467-002-0889-z
20. Shaikh S, Waxler JL, Lee H, et al. Glucose and lipid metabolism, bone density, and body composition in individuals with Williams syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(5):596-604. doi:10.1111/cen.13829
21. Pober BR, Wang E, Caprio S, et al. High prevalence of diabetes and pre-diabetes in adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010;154C(2):291-298. doi:10.1002/ajmg.c.30261
22. Selicorni A, Fratoni A, Pavesi MA, Bottigelli M, Arnaboldi E, Milani D. Thyroid anomalies in Williams syndrome: investigation of 95 patients. *Am J Med Genet A.* 2006;140(10):1098-1101. doi:10.1002/ajmg.a.31210
23. Stagi S, Bindi G, Neri AS, et al. Thyroid function and morphology in patients affected by Williams syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4):456-460. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02365.x
24. Cambiaso P, Orazi C, Digilio MC, et al. Thyroid morphology and subclinical hypothyroidism in children and adolescents with Williams syndrome. *J Pediatr.* 2007;150(1):62-65. doi:10.1016/j.jpeds.2006.10.060
25. Phomakay V, Gossett JM, Kaplan PB, Swearingen CJ, Collins RT 2nd. Ventricular Hypertrophy

- on Electrocardiogram Correlates with Obstructive Lesion Severity in Williams Syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(4):302-309. doi:10.1111/chd.12194
26. Collins RT 2nd, Aziz PF, Gleason MM, Kaplan PB, Shah MJ. Abnormalities of cardiac repolarization in Williams syndrome. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):1029-1033. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.041
 27. Collins RT 2nd. Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Circulation*. 2013;127(21):2125-2134. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000064
 28. Collins RT 2nd. Clinical significance of prolonged QTc interval in Williams syndrome. *Am J Cardiol*. 2011;108(3):471-473. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.071
 29. Barozzi S, Soi D, Spreafico E, et al. Audiological follow-up of 24 patients affected by Williams syndrome. *Eur J Med Genet*. 2013;56(9):490-496. doi:10.1016/j.ejmg.2013.07.001
 30. Barozzi S, Soi D, Comiotto E, et al. Audiological findings in Williams syndrome: a study of 69 patients. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(4):759-771. doi:10.1002/ajmg.a.35241
 31. Silva LAF, Kim CA, Matas CG. Characteristics of auditory evaluation in Williams syndrome: a systematic review. *Características da avaliação auditiva na síndrome de Williams: revisão sistemática*. *Codas*. 2018;30(5):e20170267. Published 2018 Sep 17. doi:10.1590/2317-1782/20182017267
 32. Lacroix A, Pezet M, Capel A, et al. Le syndrome de Williams-Beuren: une approche pluridisciplinaire [Williams-Beuren syndrome: a multidisciplinary approach]. *Arch Pediatr*. 2009;16(3):273-282. doi:10.1016/j.arcped.2008.11.011
 33. Morris CA, Braddock SR; COUNCIL ON GENETICS. Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. *Pediatrics*. 2020;145(2):e20193761. doi:10.1542/peds.2019-3761
 34. Sugayama SM, Leone C, Chauffaille Mde L, Okay TS, Kim CA. Williams Syndrome: development of a new scoring system for clinical diagnosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(2):159-166. doi:10.1590/s1807-59322007000200011
 35. Gul H. Dadlani, Coralís Mercado, Val Roberts, Holiday Blackwelder, Kaye Erickson, Gabrielle Shrimpton, Jennifer Stein, Chloe Morrison, Stacey Stoner, Karen Bender, Brian Gronert, Peace Madueme. Cardiovascular screening in Williams syndrome. *Progress in Pediatric Cardiology*, Volume 58, 2020, 101267, ISSN 1058-9813. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2020.101267>.
 36. Honjo RS, Dutra RL, Furusawa EA, et al. Williams-Beuren Syndrome: A Clinical Study of 55 Brazilian Patients and the Diagnostic Use of MLPA [published correction appears in *Biomed Res Int*. 2015;2015:568047]. *Biomed Res Int*. 2015;2015:903175. doi:10.1155/2015/903175
 37. Pankau R, Partsch CJ, Winter M, Gosch A, Wessel A. Incidence and spectrum of renal

- abnormalities in Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;63(1):301-304. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19960503)63:1<301::AID-AJMG49>3.0.CO;2-P
38. Mervis CB, Kistler DJ, John AE, Morris CA. Longitudinal assessment of intellectual abilities of children with Williams syndrome: multilevel modeling of performance on the Kaufman Brief Intelligence Test-Second Edition. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2012;117(2):134-155. doi:10.1352/1944-7558-117.2.134
 39. Greer MK, Brown FR 3rd, Pai GS, Choudry SH, Klein AJ. Cognitive, adaptive, and behavioral characteristics of Williams syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;74(5):521-525. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19970919)74:5<521::aid-ajmg13>3.0.co;2-e
 40. Levy Y, Smith J, Tager-Flusberg H. Word reading and reading-related skills in adolescents with Williams syndrome. *J Child Psychol Psychiatry.* 2003;44(4):576-587. doi:10.1111/1469-7610.00146
 41. Klein-Tasman BP, Phillips KD, Lord C, Mervis CB, Gallo FJ. Overlap with the autism spectrum in young children with Williams syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2009;30(4):289-299. doi:10.1097/DBP.0b013e3181ad1f9a
 42. Mervis CB, John AE. Cognitive and behavioral characteristics of children with Williams syndrome: implications for intervention approaches. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010;154C(2):229-248. doi:10.1002/ajmg.c.30263
 43. Dykens EM, Rosner BA, Ly T, Sagun J. Music and anxiety in Williams syndrome: a harmonious or discordant relationship?. *Am J Ment Retard.* 2005;110(5):346-358. doi:10.1352/0895-8017(2005)110[346:MAAIWS]2.0.CO;2
 44. Beuren A. J., Apitz J., Harmjan D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance // *circulation.* – 1962. – T. 26. – №. 6. – C. 1235-1240
 45. Mervis C. B., Pitts C. H. Children with Williams syndrome: Developmental trajectories for intellectual abilities, vocabulary abilities, and adaptive behavior // *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.* – 2015. – T. 169. – №. 2. – C. 158-171.
 46. Levy Y., Smith J., Tager-Flusberg H. Word reading and reading-related skills in adolescents with Williams syndrome // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* – 2003. – T. 44. – №. 4. – C. 576-587
 47. Leyfer O. T. et al. Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* – 2006. – T. 141. – №. 6. – C. 615-622.
 48. Woodruff-Borden J. et al. Longitudinal course of anxiety in children and adolescents with

- Williams syndrome //American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. – Hoboken : Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, 2010. – T. 154. – №. 2. – C. 277-290.
49. Dykens E. M. Anxiety, fears, and phobias in persons with Williams syndrome //Developmental neuropsychology. – 2003. – T. 23. – №. 1-2. – C. 291-316.
50. Pitts C. H. et al. Predictors of specific phobia in children with Williams syndrome //Journal of Intellectual Disability Research. – 2016. – T. 60. – №. 10. – C. 1031-1042
51. Sniecińska-Cooper AM, Iles RK, Butler SA, Jones H, Bayford R, Dimitriou D. Abnormal secretion of melatonin and cortisol in relation to sleep disturbances in children with Williams syndrome. Sleep Med. 2015;16(1):94-100. doi:10.1016/j.sleep.2014.09.003
52. Esposito S, Laino D, D'Alonzo R, et al. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. J Transl Med. 2019;17(1):77. Published 2019 Mar 12. doi:10.1186/s12967-019-1835-1
53. Blackmer AB, Feinstein JA. Management of Sleep Disorders in Children With Neurodevelopmental Disorders: A Review. Pharmacotherapy. 2016;36(1):84-98. doi:10.1002/phar.1686
54. Annaz D, Hill CM, Ashworth A, Holley S, Karmiloff-Smith A. Characterisation of sleep problems in children with Williams syndrome. Res Dev Disabil. 2011;32(1):164-169. doi:10.1016/j.ridd.2010.09.008
55. Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. J Pineal Res. 2008;44(1):57-64. doi:10.1111/j.1600-079X.2007.00528.x
56. Cuomo BM, Vaz S, Lee EAL, Thompson C, Rogerson JM, Falkmer T. Effectiveness of Sleep-Based Interventions for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Synthesis. Pharmacotherapy. 2017;37(5):555-578. doi:10.1002/phar.1920
57. Patra S, Nebhinani N, Viswanathan A, Kirubakaran R. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents with autism: A systematic review and meta-analysis. Autism Res. 2019;12(4):542-552. doi:10.1002/aur.2059
58. de Sousa Lima Strafacci A. et al. Growth assessment in children with Williams-Beuren syndrome: a systematic review //Journal of applied genetics. – 2020. – T. 61. – №. 2. – C. 205-212.
59. Kruszka P. et al. Williams–Beuren syndrome in diverse populations //American Journal of Medical Genetics Part A. – 2018. – T. 176. – №. 5. – C. 1128-1136.
60. Miklós G. et al. Williams–Beuren-szindróma (Williams-szindróma) //Orvosi Hetilap. – 2017. – T.

158. – №. 47. – С. 1883-1888.

61. Wessel A. et al. Arterial hypertension and blood pressure profile in patients with Williams-Beuren syndrome [In German] //Z. Kardiol. – 1997. – Т. 86. – С. 251-257.
62. Lopez-Rangel E. et al. Williams syndrome in adults //American journal of medical genetics. – 1992. – Т. 44. – №. 6. – С. 720-729.
63. Damasceno M. L. et al. Prevalence of scoliosis in Williams-Beuren syndrome patients treated at a regional reference center //Clinics. – 2014. – Т. 69. – №. 7. – С. 452-456.
64. de Oliveira K. M. K. et al. Clinical Findings in a Series of Thirty Eight Patients with Williams-Beuren Syndrome //Cytogenetic and Genome Research. – 2024. – Т. 164. – №. 3-4. – С. 139-147.
65. Wang L. X. et al. Clinical and genetic characteristics of two cases with Williams-Beuren syndrome //Translational Pediatrics. – 2021. – Т. 10. – №. 6. – С. 1743.
66. Bouzid F. Z. et al. Williams-Beuren syndrome: a retrospective study of a series of 11 cases at the Mohammed VI University Hospital in Marrakech //The Pan African Medical Journal. – 2023. – Т. 46. – С. 94.
67. Lv X. et al. Prenatal diagnosis of 7q11. 23 microdeletion: Two cases report and literature review //Medicine. – 2023. – Т. 102. – №. 43. – С. e34852.
68. Huang M. et al. Clinical features and genetic analysis of two children with Williams-Beuren syndrome //Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi= Zhonghua yixue yichuanxue zazhi= Chinese journal of medical genetics. – 2023. – Т. 40. – №. 7. – С. 828-832.
69. Михайлова Т. В., Садыкова Д. И., Пудовик Т. В. Синдром Вильямса у ребенка с полиорганной патологией //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – №. 5. – С. 106-110.
70. Sindhar S. et al. Hypercalcemia in patients with Williams-Beuren syndrome //The Journal of pediatrics. – 2016. – Т. 178. – С. 254-260. e4.
71. Baştuğ F. et al. Acute renal failure due to severe hypercalcemia and nephrocalcinosis treated with two doses of pamidronate in an infant with Williams-Beuren syndrome //The Turkish journal of pediatrics. – 2018. – Т. 60. – №. 2. – С. 210-215.
72. Tersteeg S. et al. Incidental Diagnosis of Williams Syndrome in an Adult With Recurrent Hypercalcemia //JCEM Case Reports. – 2024. – Т. 2. – №. 1. – С. luad164
73. Lunati M. E. et al. Impaired glucose metabolism in subjects with the Williams-Beuren syndrome: A five-year follow-up cohort study //PLoS One. – 2017. – Т. 12. – №. 10. – С. e0185371.
74. Pober BR, Lacro RV, Rice C, Mandell V, Teele RL. Renal findings in 40 individuals with Williams syndrome. Am J Med Genet. 1993 May 15;46(3):271-4. doi: 10.1002/ajmg.1320460306. PMID:

8488870.

75. Olowu A. A. Williams–Beuren syndrome diagnosis in an infant with atypical chromosome 7 microdeletion //BMJ Case Reports CP. – 2024. – T. 17. – №. 7. – C. e260312.
76. Al-Momani H. et al. Long Segment Midaortic Stenosis in Williams Syndrome: Report of a Very Rare Presentation //Medical Journal of the Islamic Republic of Iran. – 2025. – T. 39. – C. 94.
77. Deitch A. M. et al. Arrhythmias in Williams syndrome //The American Journal of Cardiology. – 2023. – T. 195. – C. 91-97.
78. Levin M. D. et al. Heart rate variability analysis may identify individuals with Williams-Beuren Syndrome at risk of sudden death //Clinical Electrophysiology. – 2023. – T. 9. – №. 3. – C. 359-370.
79. De Keijzer A. R. et al. Clinical course and outcomes of supralvalvular aortic stenosis in adults //Open Heart. – 2025. – T. 12. – №. 1. – C. e003355.
80. Scheiber D. et al. Echocardiographic findings in patients with Williams-Beuren syndrome //Wiener Klinische Wochenschrift. – 2006. – T. 118. – №. 17. – C. 538-542.
81. Maloberti A. et al. Increased nocturnal heart rate and wave reflection are early markers of cardiovascular disease in Williams–Beuren syndrome children //Journal of Hypertension. – 2015. – T. 33. – №. 4. – C. 804-809.
82. Giordano U. et al. Exercise testing and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in children with Williams syndrome //Pediatric cardiology. – 2001. – T. 22. – №. 6. – C. 509-511
83. Velarde-Acosta K. et al. Williams-Beuren syndrome associated with hammock mitral valve: First case report //Echocardiography. – 2023. – T. 40. – №. 3. – C. 285-288
84. Sammour Z. M. et al. Congenital genitourinary abnormalities in children with Williams–Beuren syndrome //Journal of Pediatric Urology. – 2014. – T. 10. – №. 5. – C. 804-809.
85. Zinyandu T. et al. Long-term outcomes after surgical intervention for congenital supralvalvar aortic stenosis in children //The Annals of thoracic surgery. – 2024. – T. 117. – №. 5. – C. 965-972.
86. Micari A. et al. Advanced Multimodality Cardiovascular Imaging of Supralvalvular Aortic Stenosis in Williams-Beuren Syndrome //Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2024. – T. 17. – №. 11. – C. e016733.
87. Voges I. et al. Fatal severe coronary artery stenosis in Williams syndrome: decision making using late gadolinium enhancement cardiovascular MRI //Cardiology in the Young. – 2017. – T. 27. – №. 7. – C. 1398-1401.
88. Amer Y. Computerized tomography use in Williams–Beuren syndrome aortopathy //Heart Views. – 2017.

89. Tersteeg S. et al. Incidental Diagnosis of Williams Syndrome in an Adult With Recurrent Hypercalcemia //JCEM Case Reports. – 2024. – T. 2. – №. 1. – C. 164.
90. Meng H. et al. A case report of Williams syndrome with main clinical manifestation of hypercalcemia and gastrointestinal bleeding as the main clinical manifestations, and with an accompanying literature review //Brain and Behavior. – 2023. – T. 13. – №. 8. – C. e3131.
91. Güven A. Seven cases with Williams-Beuren syndrome: endocrine evaluation and long-term follow-up //Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2017. – T. 30. – №. 2. – C. 159-165.
92. Davies M., Howlin P., Udwin O. Adults with Williams syndrome: Preliminary study of social, emotional and behavioural difficulties //The British Journal of Psychiatry. – 1998. – T. 172. – №. 3. – C. 273-276.
93. Yilmaz G. et al. Williams-Beuren syndrome case series with thinner fovea centralis and central corneal thicknesses //Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition). – 2025. – T. 100. – №. 5. – C. 238-245
94. Van Splunder J., Stilma J. S., Evenhuis H. M. Visual performance in specific syndromes associated with intellectual disability //European Journal of Ophthalmology. – 2003. – T. 13. – №. 6. – C. 566-574.
95. Calleja-García C. et al. Ophthalmological manifestations in 6 patients diagnosed with Williams-Beuren syndrome and literature review //Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition). – 2022. – T. 97. – №. 5. – C. 276-280.
96. Castro T. et al. Oral characteristics and medical considerations in the dental treatment of individuals with Williams syndrome //Special Care in Dentistry. – 2019. – T. 39. – №. 2. – C. 108-113.
97. Yamaguchi T. et al. Orthodontic Treatment and Maxillary Anterior Segmental Distraction Osteogenesis of a Subject with Williams-Beuren Syndrome and Isolated Cleft Palate: A Long-Term Follow-Up from the Age of 5 to 24 Years //Case Reports in Dentistry. – 2017. – T. 2017. – №. 1. – C. 7019045.
98. Shelton AR, Malow B. Neurodevelopmental Disorders Commonly Presenting with Sleep Disturbances. Neurotherapeutics. 2021 Jan;18(1):156-169. doi: 10.1007/s13311-020-00982-8. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33403472; PMCID: PMC8116361.
99. Martens M. A. et al. Use and effectiveness of sleep medications by parent report in individuals with Williams syndrome //Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics. – 2017. – T. 38. – №. 9. – C. 765-771.

100. Woodford E. C. et al. Endogenous melatonin and sleep in individuals with Rare Genetic Neurodevelopmental Disorders (RGND): a systematic review //Sleep Medicine Reviews. – 2021. – T. 57. – C. 101433.
101. Bódizs R, Gombos F, Gerván P, Szócs K, Réthelyi JM, Kovács I. Aging and sleep in Williams syndrome: accelerated sleep deterioration and decelerated slow wave sleep decrement. *Res Dev Disabil*. 2014 Dec;35(12):3226-35. doi: 10.1016/j.ridd.2014.07.056. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25178705.
102. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications for Adults: Drugs [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 Nov. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK610422/>
103. Gilbert-Dussardier B. Le syndrome de Williams-Beuren [Williams-Beuren syndrome]. *Rev Prat*. 2006 Dec 15;56(19):2102-6. French. PMID: 17416045.
104. Thom R.P. Psychiatric and behavioral manifestations of Williams syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2024 Mar 1;37(2):65-70. doi: 10.1097/YCO.0000000000000914. Epub 2023 Dec 11. PMID: 38085853.
105. Waxler J.L., Levine K., Pober B.R. Williams syndrome: a multidisciplinary approach to care. *Pediatr Ann*. 2009 Aug;38(8):456-63. doi: 10.3928/00904481-20090723-10. PMID: 19711883.
106. Pober BR, Morris CA. Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007 Aug 15;145C(3):280-90. doi: 10.1002/ajmg.c.30139. PMID: 17639596.
107. Loveall S.J., Hawthorne K., Gaines M. A meta-analysis of prosody in autism, Williams syndrome, and Down syndrome. *J Commun Disord*. 2021 Jan-Feb;89:106055. doi: 10.1016/j.jcomdis.2020.106055. Epub 2020 Nov 22. PMID: 33285421.
108. Hippolyte A., Majerus S., Ponhot M. et al. Acoustic and phonological processes in Williams Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2025 Aug;175:106236. doi: 10.1016/j.neubiorev.2025.106236. Epub 2025 May 27. PMID: 40441670.
109. Song W. R. et al. Secondary diabetes due to different etiologies: Four case reports //World Journal of Clinical Cases. – 2024. – T. 12. – №. 16. – C. 2813.
110. Gupta V., Pandita A., Panghal A., Kallem V.R. Williams syndrome with severe hypercalcaemia. *BMJ Case Rep*. 2018 Sep 27;2018:bcr2018224513. doi: 10.1136/bcr-2018-224513. PMID: 30262523; PMCID: PMC6169651.
111. Nordstrøm M. et al. Accelerometer-determined physical activity and walking capacity in persons with Down syndrome, Williams syndrome and Prader-Willi syndrome //Research in

- developmental disabilities. – 2013. – T. 34. – №. 12. – C. 4395-4403.
112. Mayall L. A. et al. Motor abilities and the motor profile in individuals with Williams syndrome //Advances in Neurodevelopmental Disorders. – 2021. – T. 5. – №. 1. – C. 46-60.
113. Borland R. L. et al. Participation in sport and physical activity in adults with intellectual disabilities //Journal of Intellectual Disability Research. – 2020. – T. 64. – №. 12. – C. 908-922.
114. Villatte J. et al. Music and Language in Williams Syndrome: An Integrative and Systematic Mini-Review //Behavioral Sciences. – 2025. – T. 15. – №. 5. – C. 595.
115. Kwak E. E. An exploratory study of the use of music therapy in teaching mathematical skills to individuals with Williams syndrome. – Michigan State University, 2008.
116. Dunning B. A., Martens M. A., Jungers M. K. Music lessons are associated with increased verbal memory in individuals with Williams syndrome //Research in Developmental Disabilities. – 2015. – T. 36. – C. 565-578.
117. John A. E., Mervis C. B. Sensory modulation impairments in children with Williams syndrome //American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. – Hoboken : Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, 2010. – T. 154. – №. 2. – C. 266-276.
118. Semel E., Rosner S. R. Understanding Williams syndrome: Behavioral patterns and interventions. – Routledge, 2003.
119. Woodford E. C. et al. Endogenous melatonin and sleep in individuals with Rare Genetic Neurodevelopmental Disorders (RGND): a systematic review //Sleep Medicine Reviews. – 2021. – T. 57. – C. 101433.

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 (АМГ).

Беркутова Ирина Юрьевна — к.п.н., старший научный сотрудник ФГБУ ФНЦ ВНИИФК, гл. реабилитолог, эрготерапевт АНО «Центр доказательной немедицинской реабилитации инвалидов и иных лиц с нарушениями здоровья “Спешл Гарден (Особенный сад)”».

Григорьева Вероника Владимировна — учредитель Благотворительного фонда поддержки людей с синдромом Вильямса, руководитель проектов.

Корноухов Олег Юрьевич — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗ г. Москвы.

Кувалдина Екатерина Викторовна — врач-детский эндокринолог РДКБ — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Куцев Сергей Иванович — академик РАН, профессор, д.м.н., директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

Портнова Анна Анатольевна — д.м.н., президент Ассоциации психиатров и психологов за научно обоснованную практику.

Свиридова Валерия Валерьевна — врач-генетик отдела организации медицинской помощи ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», м.н.с лаборатории мутагенеза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова».

Субботин Дмитрий Михайлович — врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

Циновская Светлана Павловна — детский нейропсихолог, сертифицированный специалист по сенсорной интеграции (CLASI), куратор образовательных проектов, логопедический центр "Территория речи", г. Москва.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

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-кардиолог;
8. Врач-детский эндокринолог;
9. Врач-эндокринолог;
10. Врач-детский хирург;
11. Врач-хирург;
12. Врач-травматолог-ортопед;
13. Врач-стоматолог-детский;
14. Врач-стоматолог;
15. Медицинский психолог;
16. Врач-сурдолог-оториноларинголог;
17. Врачи функциональной диагностики;
18. Обучающиеся в ординатуре;
19. Студенты медицинских ВУЗов.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
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 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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)

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 утвержденным 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.

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

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 25.12.2023) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"
2. Приказ Минздрава России от 21.04.2022 N 274н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями"
3. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи"
4. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10).
5. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 N 205н (ред. от 04.12.2023) "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников"
6. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н (ред. от 23.06.2020) "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"

Приложение А3.1. Основные синдромы для дифференциального диагноза СВ [3].

Синдром	Тип наследования	Клинические признаки синдромов		
		Наиболее частые ВПС	Отличительные черты лица	Дополнительные признаки
Синдром Вильямса	АД	Надклапанный стеноз аорты	- «Звездчатая» радужка; - Периорбитальный отек; - Широкий рот; - Верхняя губа в форме лука Купидона; - Пухлые губы; - Большие мочки;	- Гиперкальциемия - Хриплый голос - Чрезмерно дружественное поведение в общении
Синдром Нунан	АД	Стеноз легочной артерии	- Глазной гипертелоризм - Припухлость верхнего века / птоз - Глубокий фильтр - Низко сидящие, ротированные кзади уши	- Крыловидная складка шеи - Килевидная грудь - Сосковый гипертелоризм - Дисплазия лимфатической системы
Синдром делеции 22q11.2	АД	Конотрункальные	- Птоз - Гипоплазия крыльев носа - Высокий корень носа - Маленькие уши	- Гипокальциемия - Иммунодефицит - Аномалии нёба
Синдром Смита-Магенис	АД	Септальные дефекты	- Глубоко посаженные глаза - Дисплазия радужки - Монголоидный разрез глаз - Короткий губной желобок	- Самоагрессия - Хриплый голос
Синдром Кабуки	АД	Коарктация аорты	- Длинные расщелины глаз - Вывернутые нижние веки - Большие уши	- Расщепление губы / нёба - Позвоночные аномалии
	Х-сцеп. доминантный			
Алкогольный синдром плода	Не наследуется	Септальные дефекты	- Короткие глазные щели - Плоский фильтр - Тонкая верхняя губа - Маленькие уши	- Расторможенность

Приложение А3.2. Основные симптомы, наблюдаемые при СВ [33].

Симптомы по системам органов	Частота, %	Возраст		
		Младенчество	Детский	Взрослый
Глаза и зрение				
Эзотропия	50	+	-	-
Гиперметропия	50	-	+	+
Слух				
Рецидивирующие средние отиты	50	+	+	-
Повышенная чувствительность к звукам	90	+	+	+
Прогрессирующая сенсоневральная тугоухость	65	-	+	+
Зубы				
Неправильный прикус	85	-	+	+

Микродонтия	95	-	+	+
Сердечно-сосудистая система				
Любые аномалии (всего)	80	+	+	+
Надклапанный стеноз аорты	75	+	+	+
Надклапанный стеноз легочной артерии	25	+	+	+
Периферический стеноз легочных артерий	50	+	-	-
Другие артериальные стенозы	20	-	+	+
Дефект межжелудочковой перегородки	10	+	-	-
Артериальная гипертензия	50	-	+	+
Увеличенный QTc	13	-	+	+
Мочеполовая система				
Структурные аномалии	5	+	+	+
Энурез	50	-	+	-
Нефрокальциноз	<5	+	-	+
Дивертикул мочевого пузыря	50	-	+	+
Желудочно-кишечный тракт				
Трудности с кормлением	70	+	+	-
Запоры	50	+	+	+
Дивертикулез толстой кишки	30	-	+	+
Выпадение прямой кишки	15	+	+	-
Кожа				
Мягкая, дряблая кожа	90	+	+	+
Паховая грыжа	40	+	-	-
Пупочная грыжа	50	+	-	-
Преждевременное поседение волос	90	-	-	+
Скелетно-мышечная система				
Гипермобильность суставов	90	+	+	-
Контрактуры суставов	50	+	+	+
Лучезапястный синостоз	20	+	+	+
Кифоз	20	-	-	+
Сколиоз	18	-	+	+
Лордоз	40	-	+	+
Неуклюжая походка	60	-	+	+
Обмен кальция				
Гиперкальциемия	15-40	+	-	+
Гиперкальциурия	30	+	+	+
Эндокринная система				
Гипотиреоз	5-10	+	+	+
Раннее половое созревание (редко истинное преждевременное половое созревание)	20	-	+	-
Сахарный диабет	15	-	-	+
Ожирение	30	-	+	+
Нервная система				
Высокие сухожильные рефлексы	75	-	+	+
Мальформация Арнольда-Киари	10	+	+	+
Гипотония (центральная)	80	+	+	-

Гипертонус	50	-	+	+
Когнитивные функции				
Задержка психо-речевого развития	95	+	+	-
Интеллектуальный дефицит	75	-	+	+
Нормальный интеллект	5	-	+	+
Нарушение зрительно-пространственного восприятия	95	-	+	+
Особенности поведения				
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	65	-	+	-
Тревожное расстройство	70	-	+	+
Нарушения сна	65	-	+	+

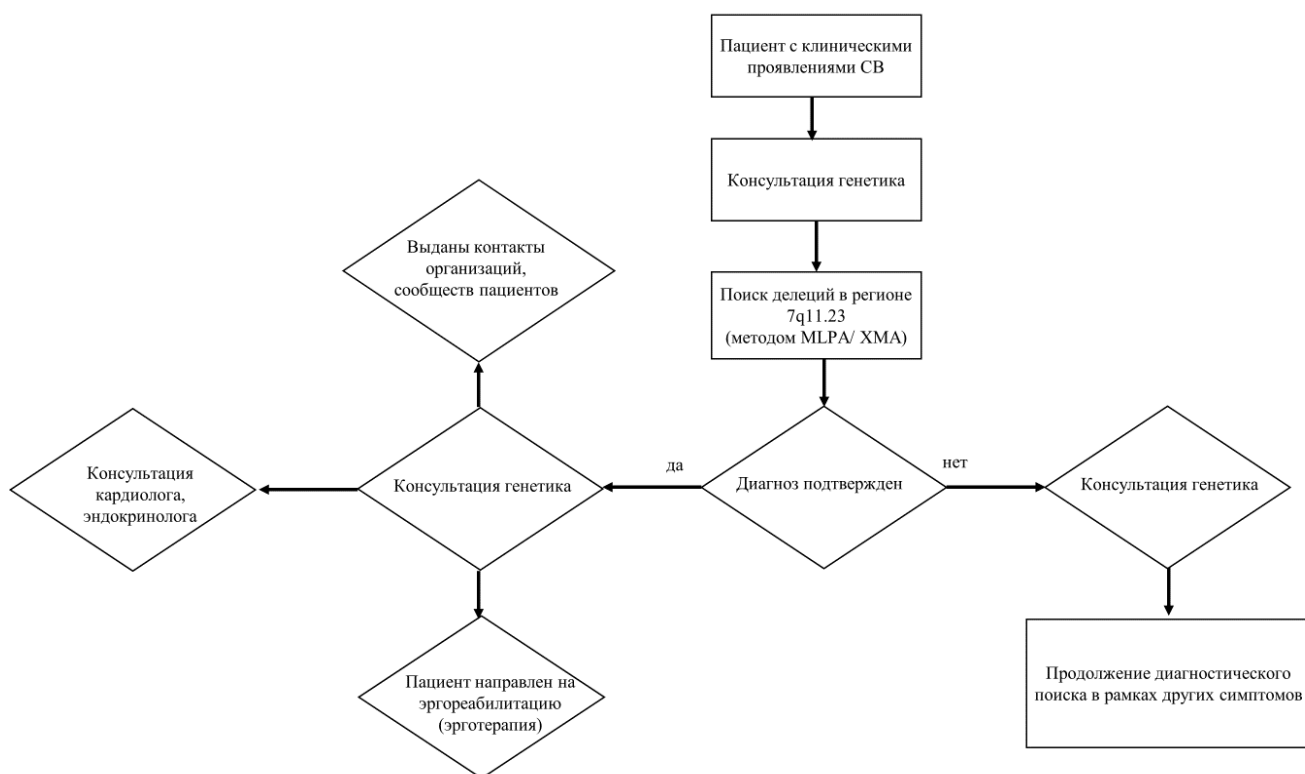
Приложение А3.3. Диспансерное наблюдение у пациентов с СВ в разных возрастных группах [33].

Возраст Младенчество — ранний детский возраст	Исследования • Исследование уровня общего кальция в крови каждые 4-6 месяцев до достижения возраста 2 лет; • Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (СТ3) в крови, свободного тироксина (СТ4) в сыворотке крови 1 раз в год в возрасте до 3 лет.
Ежегодно, в любом возрасте (за исключением указанных)	• Проведение антропометрических исследований; • Проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, триглицеридов, холестерина, липопротеинов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности); • Проведение исследования общего (клинического) анализа мочи • Проверка зрения для выявления аномалий рефракции и косоглазия; • проведение аудиометрии до 30 лет; • Измерение артериального давления на периферических артериях; • Измерение кальций-креатининового соотношения в разовой порции мочи/ общем анализе мочи; • Наблюдение и обследование у врача-кардиолога не реже 1 раза в год в течение первых 5 лет, затем каждые 2-3 года в течение всей жизни. • Проведение холтеровского мониторирования сердечного ритма всем пациентам с СВ ежегодно до 5 лет, затем 1 раз в 2 года
Каждые 2 года	• Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (СТ3) в крови, свободного тироксина (СТ4) в сыворотке крови. • Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез
Каждые 10 лет	• Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря
Взрослые	• Проведение аудиометрии в возрасте 30 лет и далее каждые три года • Пациентам старше 30 лет необходимо каждые 2 года проводить оральный тест на толерантность к глюкозе (ОГТТ)

Приложение А4. Нормальные значения кальций-креатининового соотношения в разовой порции мочи [33].

Возраст	Соотношение кальций/креатинин (мг/мг; 95-й перцентиль для возраста)
<7 мес.	0.86
7–18 мес.	0.6
19 мес. – 6 лет	0.42
Взрослые	0.22

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

Что такое синдром Вильямса?

Синдром Вильямса (СВ) (синдром «лица эльфа») — синдром, возникающий в результате хромосомной патологии (отсутствии части хромосомы 7), носители которого обладают специфической внешностью и характеризуются задержкой интеллектуального развития (обычно легкой степени), а также особенностями поведения.

Как проявляется синдром Вильямса?

Большинство детей с СВ имеют сходные черты лица. Черты они бывают достаточно незаметными, могут становиться более выраженными с возрастом. Особенности черт лица включают в себя припухлость век, звездчатую радужку, короткий нос и кончик носа в форме луковицы, широкий рот, полные губы и маленькую нижнюю челюсть, у детей старшего возраста и взрослых — длинное узкое лицо и длинная шея.

С рождения у ребенка с СВ чаще всего низкая масса тела, дети на грудном вскармливании плохо сосут, часто страдают рвотой, запорами, болями в животе, а также плохо набирают вес.

У многих детей с СВ выявляют врожденный порок сердца, чаще всего это стеноз аорты, им необходимо хирургическое лечение.

Как наследуется синдром Вильямса?

СВ возникает спорадически, т.е. случайно. Риск повторного рождения ребёнка с таким же заболеванием в семьях, уже имеющих одного ребёнка с синдромом Вильямса, оценивают как чрезвычайно низкий (вопросы генетического риска необходимо обсуждать с врачом-генетиком).

Как устанавливается диагноз синдром Вильямса?

Врач может заподозрить СВ на основании клинических симптомов. При осмотре обращают на себя внимание особенности черт лица, характера и поведения. В биохимическом анализе крови возможно повышение уровня кальция. По данным Эхо-КГ может быть обнаружен врожденный порок сердца. Но эти признаки могут быть и при других наследственных синдромах. Для точного подтверждения диагноза необходимо проведение ДНК-диагностики. Золотым стандартом является поиск делеций в регионе 7q11. Метод исследования определяет врач-генетик.

Как лечат синдром Вильямса?

Основное место занимают симптоматическое лечение и коррекционно-воспитательная работа. Терапия для пациентов с СВ подбирается индивидуально. Для детей

с различной степенью нарушения развития разработаны специальные образовательные программы. Проводятся поведенческие консультации с возможностью медикаментозного лечения синдрома дефицита внимания и тревоги. При пороках сердца возможно хирургическое вмешательство. При гиперкальциемии назначается модифицированная диета и/или специальные препараты. Прогноз заболевания относительно благоприятный, возможна социальная адаптация, это напрямую зависит от времени диагностики, раннего вмешательства и начала терапии.

Помощь семье.

В России есть несколько организаций, которые помогут вам найти ответы на вопросы, связанные с синдромом Вильямса.

Сайт фонда поддержки людей с синдромом Вильямса <https://williams-syndrome.ru/>

Открытая группа родителей детей с СВ в ВКонтakte
https://vk.com/ws_russia_together

Центр Лечебной Педагогике помощь родителями и специалистам <https://ccp.org.ru/>

Правовая поддержка родителям <https://www.osoboepravo.ru/>

Ассоциация родителей детей Синдрома Вильямса в США (Williams Syndrome Association)

Веб-сайт: <http://www.williams-syndrome.org>

Фонд Синдрома Вильямса (Williams Syndrome Foundation Worldwide Web)

<http://www.wsf.org>

Сайт содержит список организаций поддержки в различных странах по адресу:
<http://www.wsf.org/family/support/orgsint.htm>

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

Не применимо.