



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
(Минздрав ЧР)**

ПРИКАЗ

«21» 04 2017 г.

г. Грозный

№ 79

**О диагностическом скрининге детского населения
Чеченской Республики на наследственную тирозинемию 1-го типа**

В целях улучшения своевременности выявления наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ1) у детского населения Чеченской Республики, **п р и к а з ы в а ю:**

1. Утвердить:

1.1. Перечень медицинских организаций (МО), участвующих в медицинском проекте по выявлению НТ1 для проведения селективного скрининга (приложение №1);

1.2. Перечень МО, участвующих в медицинском проекте по выявлению НТ1 для проведения массового скрининга (приложение №2);

2. Главным врачам медицинских организаций, имеющим прикрепленное детское население:

2.1. Обеспечить информирование всех врачей-педиатров детских отделений о необходимости клинического отбора пациентов согласно информации, представленной в приложениях №3, №4 и №5;

2.2. Обеспечить забор крови детей с наличием определённых симптомов согласно инструкции (приложения №4 и №5 к данному приказу), и своевременную доставку образцов крови по адресу: г. Грозный, б-р Дудаева ГБУ «Родильный дом», специалисту генетику Сайдаевой Д.Х.;

2.3. Определить ответственного в медицинской организации за реализацию данного приказа и сообщить фамилию ответственного и его контактную информацию в 3-х дневный срок после получения данного приказа на электронный адрес: **saydaeva78@mail.ru**

3. Врачу-генетику ГБУ «Родильный дом» Сайдаевой Д.Х.:

3.1. Сформировать план-график и обеспечить проведение мероприятий, направленных на повышение уровня осведомленности врачей-педиатров о НТ1 согласно приложению №3 к данному приказу;

- 3.2. Обеспечить сбор присылаемых из МО образцов крови и последующую отправку собранных образцов на еженедельной основе в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» г. Москва;
- 3.3. Обеспечить контроль своевременности поиска и вызова больных на консультацию по адресу: г. Грозный, б-р Дудаева ГБУ «Родильный дом»;
- 3.3. Обеспечить консультирование больных с подозрением НБО и НТ1 во всех МО республики по телефону или выездом в МО, откуда поступила информация о подозрительном ребенке в отношении НТ1;
- 3.4. Организовать диспансерное наблюдение больных с выявленной НТ1 и биохимический контроль качества лечения, а также медико-генетическое консультирование семей, имеющих больного ребёнка.
4. Главному врачу ГБУ «РКЦОЗМиР им. А.Н. Кадыровой»:
- 4.1. Обеспечить забор крови методом сухого пятна (приложение №3) у всех новорожденных, родившихся в родильном отделении ГБУ «РКЦОЗМиР им. А.Н. Кадыровой» с 01.04.2017 г. по 31.12.2017 г., и доставку образцов крови по адресу: г. Грозный, б-р Дудаева ГБУ «Родильный дом», специалисту генетику Сайдаевой Д.Х. на еженедельной основе;
5. Начальнику отдела детства МЗ ЧР Ирбаиевой Т.Ю. обеспечить мониторинг организации и реализации проекта (организация конференций, обучающих семинаров, сбор образцов крови).
6. Контроль исполнения настоящего приказа возложить на заместителя министра В.С. Адамова.

Министр



Э.А. Сулейманов

Исп. Т.Ю. Ирбанева



Перечень медицинских организаций, участвующих в медицинском проекте по выявлению НБО для проведения селективного скрининга:

№	Наименование МО
1	ГБУ «Родильный дом» г. Грозный
2	ГБУ «Аргунская ГБ №1»
3	ГБУ «Ачхой-Мартановская ЦРБ»
4	ГБУ «Веденская ЦРБ»
5	ГБУ «Грозненская ЦРБ»
6	ГБУ «Гудермесская ЦРБ»
7	ГБУ «ДКБ №2 г. Грозного»
8	ГБУ «Детская поликлиника №1 г. Грозного»
9	ГБУ «Дет.поликлиника №3 г. Грозного»
10	ГБУ «Дет.поликлиника №4 г. Грозного»
11	ГБУ «Дет.поликлиника №5 г. Грозного»
12	ГБУ «Курчалоевская ЦРБ»
13	ГБУ «Надтеречная ЦРБ»
14	ГБУ «Знаменская РБ №1»
15	ГБУ «Наурская ЦРБ»
16	ГБУ «Ножай-Юртовская ЦРБ»
17	ГБУ «Сунженская ЦРБ»
18	ГБУ «Урус-Мартановская ЦРБ»
19	ГБУ «Шалинская ЦРБ»
20	ГБУ «Шатойская межрайонная больница»
21	ГБУ «Шелковская ЦРБ»

Перечень медицинских организаций участвующих в медицинском проекте по выявлению НБО для проведения тотального скрининга:

№	Наименование МО
1	ГБУ «Республиканский клинический центр охраны здоровья матери и ребенка им. А.Н. Кадыровой»

Этапы проекта
по улучшению выявления наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ1)
у детского населения Чеченской Республики:

1. Проведение образовательных мероприятий для врачей-педиатров с целью повышения их осведомлённости о НТ1, а также информирования о предстоящем проекте:
 - Проведение 2 региональной конференции по наследственным болезням обмена веществ в г. Грозном для врачей-педиатров при участии экспертов из федеральных центров во II полугодии 2017 года на базе ГБУ «Республиканская детская клиническая больница», актовый зал (ул. Идриса Байсултанова, д.101).
 - Проведение обучающих семинаров для врачей в 6 ЦРБ, имеющих детские отделения, при участии специалиста-генетика Чеченской Республики Сайдаевой Д.Х..

2. Проведение селективного скрининга на НТ1: сбор образцов крови методом сухого пятна от пациентов, которые имеют определённые симптомы, характерные для НТ1 (приложение №5 и №6):
 - Начало сбора образцов крови для исследования: 01.04.2017 г.
 - Окончание сбора образцов крови для исследования: 31.12.2017 г.

3. Проведение тотального скрининга новорожденных на НТ1 в ГБУ «РКЦОЗМиР»: сбор образцов крови методом сухого пятна от всех новорожденных, родившихся в период исследования (приложение №6):
 - Начало сбора образцов крови для исследования: 01.04.2017 г.
 - Окончание сбора образцов крови для исследования: 31.12.2017 г.

4. Исследование полученных образцов крови методом ТМС (тандемной-масспектрометрии) в лаборатории наследственных болезней ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» и генетическим тестом на наличии мутации гена FAN с целью подтверждения НТ1: апрель – декабрь 2017 г.

5. Анализ полученных данных и расчёт распространённости НТ1 в Чеченской Республике, составление отчёта для Минздрава ЧР: январь – февраль 2018 г.

Общие положения о проекте
по улучшению выявления наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ1)
у детского населения Чеченской Республики:

1. Первый этап селективного скрининга включает клинический отбор пациентов с подозрением на НТ1. Показания для проведения селективного скрининга на НТ1 приведены в приложении №5.
2. ГУ МГНЦ РАМН располагает необходимым оборудованием для проведения селективного скрининга на наследственные болезни обмена веществ методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) и имеет лицензию на проведение лабораторной диагностики.
3. Забор крови осуществляется на стандартную карточку-фильтр №903 (Приложение №6).
4. Транспортировка образцов из медицинских учреждений осуществляется в течение 5 рабочих дней после взятия материала в ГБУ «Родильный дом» по адресу: г. Грозный, б-р Дудаева, специалисту генетику Сайдаевой Д.Х.
5. Сайдаевой Д.Х. направлять образцы в лабораторию наследственных болезней обмена веществ ГУ МГНЦ РАМН по адресу: Москва, ул. Москворечье д.1, комната 103, через курьерскую службу.
6. Каждый образец должен быть отправлен с сопроводительным документом (образец в приложении №7) и подписанным информированным согласием от законных представителей ребёнка на проведение исследования (образец в приложении №8).
7. Сроки выполнения исследований составляют 7-14 дней. Заключение подписывает заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ГУ МГНЦ РАМН к.м.н. Захарова Е.Ю. Заключение отправляется Сайдаевой Д.С по электронной почте.
8. В случае выявления значительных отклонений от нормы врачом-генетиком будут выданы рекомендации о необходимых дополнительных исследованиях (ДНК-диагностика, биохимическая диагностика). Эти исследования не входят в предлагаемую нами программу и сроки их исполнения, правила забора материала и т.д. будут определяться согласно действующим в МГНЦ РАМН правилам лабораторных исследований. Для отягощенных семей возможно проведение медико-генетического консультирования специалистами ГУ МГНЦ РАМН.

Общие положения о наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ1) и показания к проведению селективного скрининга на НТ1 среди пациентов стационарных отделений (педиатрическое отделение, отделение патологии новорожденных, детское отделение реанимации и интенсивной терапии, инфекционно-боксеризованные отделения, ОРИТН).

Наследственная тирозинемия 1-го типа (НТ1) является редким (частота 1:100-200 тыс новорожденных) генетическим заболеванием, вызванным мутациями в гене фермента фумарилацетоацетазы, который является одним из ключевых в метаболизме тирозина. Патогенез НТ1 типа заключается в интоксикации продуктами аномального распада тирозина – фумарилацетоацетатом и малеилацетоацетатом и их конечными метаболитами – сукцинилацетоном и сукцинилацетоацетатом. Накопление этих метаболитов приводит к развитию печеночной недостаточности, циррозу, тубулопатии с формированием синдрома Фанкони, полинейропатии, кардиомиопатии, а на более поздней стадии гепатоцеллюлярной карциномы.

До 90% больных НТ1 без специфического лечения умирают в возрасте до 10 лет. При манифестации заболевания до 2-х месяцев смертность составляет 96%. Ранняя диагностика НТ1 является ключевым фактором его успешного лечения. НТ1 включена в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни или инвалидности (утв. Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 № 403).

Клиническая картина НТ1 чрезвычайно полиморфна. Различают два клинических варианта НТ1 – острую и хроническую формы.

Острая НТ1 обычно проявляется в возрасте до 6 мес. (дебют 2-4 мес) и является наиболее тяжелой и опасной для жизни. Без незамедлительного специализированного лечения больные с острой формой НТ1 погибают в течение нескольких недель после манифестации заболевания. Причиной смерти чаще всего становятся острая печёночная недостаточность и катастрофическое кровотечение на её фоне.

Заподозрить острую форму НТ1 можно по наличию

- Лихорадки неясного генеза
- Поражения печени:
- острой печёночной недостаточности с гепатомегалией при нормальных или умеренно повышенных значениях трансаминаз и билирубина (в равном соотношении прямого и непрямого билирубина),
- коагулопатии (геморрагический синдром, крайне низкие уровни печёночных факторов свёртывания крови (II, VII, IX, XII), удлинение АЧТВ > 50 с и ПТВ > 14 с не поддающиеся коррекции препаратами витамина К),
- признаков почечного канальцевого ацидоза (снижение фосфора и кальция)
- гипогликемия
- может быть специфический запах мочи (запах «вареной капусты»);

в сочетании с неспецифическими симптомами: сепсис, резистентный к проводимой антибактериальной терапии, диарея или динамическая непроходимость, диспепсические расстройства (срыгивания после каждого кормления), повышенная возбудимость.

Хроническая НТ1 проявляется от 6 мес. и старше. Заподозрить хроническую форму НТ1 можно по наличию сочетания симптомов:

- поражение печени/нарушение функции печени
- Д-резистентный рахит/рахитическая деформация костей
- геморрагический синдром (носовое кровотечение)
- нефромегалия/почечный канальцевый ацидоз (синдром Фанкони)
- увеличение размеров живота

Таким образом НТ1 должна быть заподозрена:

1. В период новорожденности при развитии острой печеночной недостаточности;
2. У детей первого года жизни при возникновении печеночных кризов с геморрагическим синдромом и почти нормальным уровнем трансаминаз;
3. У любого ребенка в случае цирроза неясной этиологии совместно с изменением параметров коагуляции и особенно в сочетании с нарушением функции почек и/или рахитом;
4. Во всех случаях дисфункции почечных канальцев особенно в сочетании с признаками печеночной недостаточности и рахитом;
5. В каждом случае коагулопатии с неустановленной причиной, когда терапия витамином К неэффективна, независимо от изменений со стороны печени, особенно при повышении альфа-фетопротеина;
6. При наличии остановки прибавки в весе у детей первого года жизни.

Показания к проведению скрининга на НТ1

Дети от рождения до 10 лет:

1. Увеличение размеров печени больше возрастной нормы
2. Увеличение размеров живота
3. Лихорадка неясной этиологии
4. Сепсис, резистентный к антибактериальной терапии
5. Нарушение функции печени/острая печёночная недостаточность/гепатит или цирроз не установленной этиологии
6. Геморрагический синдром/коагулопатия неустановленной этиологии, резистентная к терапии витамином К
7. Рахит, резистентный к терапии витамином Д/рахитическая деформация костей
8. Дисфункция почечных канальцев/увеличение размеров почек
9. Отставание в физическом развитии (плохая прибавка в весе), специфический запах от ребёнка, жалобы на нарушение вскармливания (срыгивания после каждого кормления, диарея или запоры)

ИНСТРУКЦИЯ

по методике забора крови методом сухого пятна и правила транспортировки.

При селективном скрининге на НТ1 кровь методом сухого пятна рекомендуется собирать сразу при поступлении в отделение, но **до начала инфузионной терапии**. Если взять кровь до начала инфузионной терапии невозможно, в сопроводительном документе (приложение № 7) необходимо указать какую инфузионную терапию получал пациент и момент забора крови. При тотальном скрининге новорожденных на НТ1 кровь методом сухого пятна рекомендуется собирать также как при неонатальном скрининге на 5 наследственных заболеваний, т.е. на 4-5 сутки жизни, но не ранее, чем через 2 дня после начала кормления молоком.

Необходимое оборудование: стерильный скарификатор (специально для забора крови у новорожденных), стерильный ватный тампон, стерильная спиртовая салфетка, карточка-фильтр, перчатки.

1. На карточке-фильтре обязательно должно быть четко указаны: ФИО и дата рождения пациента.
2. При заборе крови у новорожденных нужно согреть кончик большого пальца стопы, пятку стопы или другое место забора крови для обеспечения хорошего кровотока. Кровь может быть, как капиллярная (из пальца, пятки), так и венозная.
3. Прозеинфицировать спиртом место забора крови, которое было растерто или согрето, затем пунктировать, используя специальный скарификатор для забора крови у новорожденных.
4. После пункции удалить первую каплю крови стерильным ватным тампоном, следующими каплями крови пропитать карточку-фильтр (№903). Необходимо правильно пропитать выделенную область на фильтре (смотреть Инструкцию по получению и обращению с образцами сухих пятен крови).
5. Образец высушивается 2-3 часа на открытом воздухе, без воздействия прямого солнечного света и источников тепла.
6. Хранить карточки-фильтры можно в простом конверте при температуре +4⁰С не более 10 рабочих дней.

7. Транспортировать карточки-фильтры следует в конверте, следя, чтобы пятна от разных образцов не соприкасались друг с другом.
8. К каждой карточке-фильтру должен быть приложен сопроводительный документ – Направление в лабораторию наследственных болезней обмена веществ ФГБУ «МГНЦ» РАМН (Приложение №7) и информированное согласие законных представителем пациента (Приложение №8)

Диагностический скрининг на НТ1 в Чеченской республике

Направление

в лабораторию наследственных болезней обмена веществ
ФГБУ «МГНЦ» РАМН

Пациент _____
Фамилия, имя, отчество полностью

Полная дата рождения _____
Число, месяц, год рождения

Направляется на диагностику:

Наследственная тирозинемия 1-го типа

указать предполагаемый диагноз

Наличие одного или нескольких симптомов у пациента (обвести имеющиеся):

- Острая печёночная недостаточность
- Увеличение размеров печени
- Геморрагический синдром
- Коагулопатия (по лабораторным данным)
- Признаки рахита
- Почечный канальцевый ацидоз (синдром Фанкони)
- Лихорадка
- Гипогликемия

Инфузионная терапия (если проводилась до забора крови):

Направляющее учреждение _____

Подпись лечащего врача _____ / _____
ф.и.о. врача указать разборчиво

Координаты для связи с лечащим врачом: _____
Телефон и e-mail

Дата «__» _____ 2016г.

Диагностический скрининг на НТ1 в Чеченской республике

Информированное согласие

Я, _____
_____, согласен (на) на проведение лабораторного исследования
моему ребёнку _____, _____ г/р

Я понимаю всю информацию, содержащуюся в данном документе и подписываюсь под ней. Я имел возможность задать все интересующие меня вопросы и получил удовлетворившие меня ответы. У меня было достаточно времени для принятия решения. Подписывая данный документ, я понимаю и принимаю следующие положения:

1. Сданный моим ребёнком биологический материал будет направлен в лабораторию наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАМН (115478 Москва, ул Москворечье д. 1, ком. 103, тел (495)3242004;
2. В лаборатории будет проведено исследование для исключения наследственной тирозинемии 1-го типа (НТ1), которая была заподозрена лечащим врачом и вписана в направление;
3. Результаты исследования я могу получить у лечащего врача;
4. Полученная информация в анонимной форме может быть использована для научных исследований, и результаты исследований могут быть опубликованы;
5. Если диагноз НТ1 будет подтвержден, **я разрешаю представление моих персональных данных** в следующие организации и следующим лицам:
 - Лечащему врачу
 - Врачу-генетику Сайдаевой Д.Х
 - Министерству здравоохранения Чеченской республики

Адрес _____

Подпись _____

Дата _____