**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**Харківський національний медичний університет**

**«СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСЬКОГО-ТЕРНЕРА»**

**Методичні вказівки з дисципліни «Медична генетика» для підготовки лікарів – інтернів, студентів 5 курсу, та лікарів курсантів циклів післядипломної освіти.**

**Затверджено**

**Вченою радою ХНМУ**

**Протокол № від 25.10.2018**

**Харків**

**ХНМУ**

**2018**

Синдром Шерешевського-Тернера: метод. Вказ. з дисципліни «Медична генетика» для підготовки лікарів – інтернів, студентів 5 курсу, та лікарів курсантів циклів післядипломної освіти / упор. О.Я. Гречаніна, Ю.Б. Гречаніна, С.В. Білецька та ін. – Харків: ХНМУ, 2018. – 14 с.

Упорядники О.Я. Гречаніна,

Ю.Б. Гречаніна,

С.В. Білецька

Л.В. Молодан,

О.П. Здибська,

О.В. Бугайова,

О.А. Єфремова.

**І. Паспортна частина**

* 1. **Синдромом Шерешевського-Тернера (СШТ)**

**1.2 Шифр МКХ-10:**

Синдром Шерешевського-Терненера (Q96)

Q96.0 Каріотип 45,Х

Q96.1 Каріотип 46,X iso (Xq)

Q96.2 Каріотип 46,Х з аномальною статевою хромосомою, за виключенням iso (Xq)

Q96.3 Мозаіцизм 45,X/46,XX або XY

Q96.4 Мозаіцизм 45,X/інша клітинна лінія (лінії) з аномальною статевою хромосомою

Q96.8 Інші варіанти синдрома Шерешевського-Тернера

Q96.9 Синдром Шерешевського-Тернера неуточнений

**1.3 Для кого призначений протокол (потенційні користувачі)**

Лікарі та медсестри ХМСМГЦ-ЦР(О)З

**1.4 Ціль протоколу:**

*Виявлення та корекція метаболічних порушень при СШТ.*

**1.4 Дата складання: січень 2017 р.**

**1.5 Дата перегляду:**

**1.6 Наказ ХМСМГЦ-ЦР(О)З по розробці локальних протоколів:**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**1.7 Состав робочої групи по розробці локального протоколу «синдром Шерешевського -Тернера»**

|  |  |
| --- | --- |
| П.І.Б. | Посада |
| Гречаніна Олена Яківна | Генеральний директор ХМСМГЦ-ЦР(О)З, чл.-кор. НАМНУ, д.мед.н., професор |
| Гречаніна Юлія Борисівна | Завідуюча кафедрою медичної генетики ХНМУ, д.мед.н., професор |
| Бугайова Олена Валеріївна | Завідуюча відділенням клінічної генетики ХМСМГЦ-ЦР(О)З , к.мед.н., доцент |
| Ткачова Тетяна Максівна | Завідуюча цитогенетичною лабораторією ХМСМГЦ-ЦР(О)З  |
| Єфремова Олеся Адамівна | Асистент кафедри медичної генетики ХНМУ |

**1.8 Медико-технологічна документація галузевого рівня, на основі якої розроблений локальний протокол:**

- Наказ МОЗ України № 751 від 28.09.2012 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров’я України»;

- Наказ МОЗ України № 641/84 від 31.12.2003 «Об усовершенствовании медико-генетической помощи в Украине»;

Перелік скорочень:

|  |  |
| --- | --- |
| ХМСМГЦ-ЦР(О)З | Харківський міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр – центр рідкісних (орфанних) захворювань |
| ЛПМД | Локальний протокол медичної допомоги |
| ОМГЦ | Обласний медико-генетичний центр |
| ММГК | Міжрайонний медико-генетичний кабінет/консультація |
| СШТ | Синдром Шерешевського -Тернера |
| ЛФ | Лужна фосфатаза |
| АСТ | Аспартатамінотрансфераза |
| АЛТ | Аланінамінотрансфераза |
| ГГТ | Гама-глутамінтрансфераза |
| MTHFR | Метилентетрагідрофалатредуктаза |
| MTRR | Метіонінсинтаза редуктаза |
| MTR | Метіонінсинтаза |
| VDR | Рецептори вітаміну D |
| ПЛР | Полімеразна ланцюгова реакція |
| ЛПВЩ | Ліпопротеїди високої щільності |

**1.8 Етіологія.**

Синдром Шерешевського-Тернера (СШТ) обумовлений повною або частковою Х-моносомією, представленою у всіх або ж в частині клітин організму. Зв'язок захворювання з порушенням однієї Х-хромосоми було встановлено Фордом в 1959 році. Це хромосомне захворювання зустрічається з частотою 1:2000 - 1:2500 новонароджених дівчаток. Хромосомні аномалії при даному синдромі проявляються у вигляді відсутності однієї з двох хромосом Х: делеції частини однієї хромосоми Х або транслокації в межах однієї хромосоми Х, також можливі різні мозаїчні варіанти, коли хромосомний набір частково збережений. Тільки 1% ембріонів з каріотипом 45,XO досягають стадії плоду, інші не досягають 28 тижнів гестації, близько 10% спонтанних абортів пов'язано з моносомією Х.  У деяких пацієнтів можлива присутність хромосоми Y (повне або часткове) в ряді клітин (варіант 45Х / 46ХY клінічно проявляється вірилізацією, відзначається змішана дисгенезія гонад, що є фактором ризику в розвитку гонадобластоми). Зазвичай з метою діагностики СШТ проводиться дослідження периферичних лімфоцитів, однак воно не здатне визначити делеції і транслокації хромосом (D). Використання хромосомного зондування виявляє, такі зміни каріотипу як делеція або наявність ізохромосоми, і в разі СШТ показує, що повна моносомія 45X зустрічається тільки у 50-60% хворих.

На сьогоднішній день встановлено, що не існує чіткої кореляції між генотипом і фенотипом при СШТ (D).

**1.9 Матеріально-технічне оснащення:**

Фонендоскоп/стетофонендоскоп, ваги медичні, ростомір, сантиметр відповідно до Табелю оснащення.

Лікарські препарати – не застосовуються.

Дезінфікуючі засоби – Бланідас 300, Клінідез, Аеродезін, Лізоформін спеціаль, Бланідас софт, АХД.

**ІІ. Загальна частина**

**2.1** **Медичні послуги, що надаються**

Центр є унікальним функціональним об’єднанням: Харківський міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр – центр рідкісних (орфаних) захворювань, Український інститут клінічної генетики, кафедра медичної генетики Харківського національного медичного університету, асоціації спеціалістів та сімей, які мають спадкову патологію:

* Українська асоціація лікарів ультразвукової діагностики в перінатології, генетиці та гінекології;
* Асоціація лікарів–генетиків та сімей, які мають дітей з фенілкетонурією;
* Харківський благодійний фонд «Муковісцидоз» (асоціація батьків дітей–інвалідів, хворих на муковісцидоз);
* Фонд «Майбутнім поколінням»;
* Асоціація сімей, які мають дітей з хромосомними особливостями.

Основні завдання ХМСМГЦ-ЦР(О)З:

* організація надання спеціалізованої за напрямками медико-генетичної допомоги;
* проведення трьох рівневої профілактики вродженої та спадкової патології;
* впровадження сучасних засобів профілактики, діагностики та лікування вродженої та спадкової патології за напрямками;
* аналіз причин перинатальної та дитячої смертності від хвороб відповідно до напрямку спеціалізації та розробку профілактичних заходів (генетичний моніторинг);
* статистична звітність із узагальненими регіональними показниками за встановленими зразками, систематичний аналіз діяльності;
* забезпечення наступності у роботі із закладами охорони здоров'я у питаннях профілактики, діагностики та лікування вродженої і спадкової патології за напрямками;
* розробка питань щодо соціальної реабілітації хворих за напрямками;
* забезпечення зворотного зв'язку з ОМГЦ та ММГК з питань своєчасного виявлення, якості диспансерного спостереження та лікування хворих з вродженою та спадковою патологією за напрямками;
* визначення стратегії і розробка комплексу заходів щодо функціонування та подальшого розвитку визначеного напрямку медичної генетики на основі сучасних досягнень медичної науки і практики;
* надання консультативної допомоги, науково-практичної та організаційно-методичної підтримки закладам медико-генетичної служби різних рівнів;
* розробка базової нормативної документації за визначеним напрямком: сучасні стандарти якості проведення клінічних та лабораторних генетичних обстежень, критерії оцінки патології;
* здійснення контролю якості проведення клінічних та лабораторних генетичних обстежень за напрямками діяльності;
* надання пропозицій органам охорони здоров'я щодо удосконалення відповідного напрямку діяльності медико-генетичної служби;
* підвищення кваліфікації співробітників закладів охорони здоров'я різних рівнів за напрямками спеціалізації центру.

При проведенні медико-генетичного консультування лікар-генетик дотримується правил біоетики і деонтології. Відповідно до чинного законодавства інформація про спадковий характер захворювання у пробанда чи у родині є конфіденційною і надається особі, яка консультувалась. Медичними спеціалістами забезпечується право пацієнта щодо необхідності інформування інших членів родини про виявлену патологію.

У випадку, коли пробандом виступає дитина або людина зі зниженим розумовим розвитком, результати генетичних досліджень у вигляді висновку видаються батькам або особам, що їх замінюють, відповідно до чинного законодавства.

**Порядок роботи:**

1. Для консультації в ХМСМГЦ-ЦР(О)З направляються пацієнти з підозрою на СШТ.
2. Обстеження проводиться після збору скарг, анамнезу хвороби та життя, побудови родоводу і проведення клініко-генеалогічного анализу, опису фенотипу лікарем-генетиком та проведення синдромологічного анализу, оформлення генетичної карти.
3. Тривалість первинної консультації сім'ї становить 1,5 години.
4. Нормативна документація оформлюється згідно вимогам наказів МОЗ України.

**Лікар-генетик ХМСМГЦ-ЦР(О)З:**

Гречаніна О.Я. – генеральний директор ХМСМГЦ-ЦР(О)З, чл.-кор. НАМНУ, д.мед.н., професор, лікар-генетик вищої категорії

Гречаніна Ю.Б. – зав. отд. онкогенетичної консультації, д.мед.н., професор, лікар-генетик вищої категорії

Молодан Л.В. – директор ХМСМГЦ-ЦР(О)З, к.мед.н., доцент, лікар-генетик вищої категорії

Здибська О.П. – завідувач метаболічним центром, к.мед.н., доцент, лікар-генетик вищої категорії

Бугайова О.В. – завідувач центром сполучної тканини, к.мед.н., доцент, лікар-генетик вищої категорії

Гуленко І.І. – завідувач відділення генетичного моніторингу, лікар-генетик вищої категорії

Білецькая С.В. – зам. директора ХМСМГЦ-ЦР(О)З з медичної частини, лікар-генетик другої категорії

Красов А.В. – заступник директора ХМСМГЦ-ЦР(О)З з організаційно-методичної роботи, лікар-генетик

Адамян Л. М. – лікар-генетик

Вернігор О.Ю. – лікар-генетик

Гринюк А.В. – лікар-генетик першої категорії

Грінченко Ю.Н. – лікар-генетик

Євстигнєєва О.В. – лікар-генетик

Єлісєєв В.М. – лікар-генетик

Єлькова О.А. – лікар-генетик

Єфремова О.А. – лікар-генетик першої категорії

Забєліна О.А. – лікар-генетик

Максютіна І.А. – лікар-генетик

Нагієва К.Ф. – лікар-генетик

Хміль О.Б. – лікар-генетик

Яновська Г.О. – лікар-генетик першої категорії

* має діючий локальний протокол
* отримує інформаційну згоду пацієнта на проведення медико-генетичного консультування та обстеження
* проводить кваліфіковане медико-генетичне консультування
* проводить ефективне консультування по результатам проведеного обстеження, надає інформацію пацієнту про стан його здоров’я з рекомендаціями щодо немедикаментозного і медикаментозного лікування, тактики поведінки при раптовому погіршенні перебігу захворювання в усній формі та у вигляді заключення
* веде список пацієнтів з СШТ для проведення диспансерного нагляду; список включає наступну інформацію: ПІБ, дату народження (у форматі дд.мм.рррр), адресу реєстрації та проживання, контактний телефон, діагноз відповідно до останнього формулювання, примітки (додаткова інформація)

**Медична сестра ХМСМГЦ-ЦР(О)З:**

* запрошує сім'ю до кабінету для проведення медико-генетичного консультування
* обробляє поверхні, кушетку дезінфікуючим засобом
* виписує направлення на проведення медико-генетичного консультування відповідно до вказівок лікаря-генетика
* заповнює статистичний талон на кожного пацієнта
* викликає на огляд пацієнтів з диспансерної групи за вказівкою лікаря

**2.2 Діагностика:**

Лікар-генетик:

* збирає скарги, анамнез;
* проводить клініко-генеалогічний аналіз;
* проводить оцінку фенотипу;
* проводить синдромологічний аналіз;
* направляє на лабораторні обстеження, проводить оцінку (інтерпретацію) лабораторних обстежень;
* направляє на інструментальні методи обстеження, проводить оцінку (інтерпретацію) даних;
* проводить диференційну діагностику;
* виставляє діагноз.

Медична сестра:

• виписує направлення на обстеження відповідно до призначень лікаря;

• щодня о 9.00 годині забирає результати аналізів;

• щодня інформує лікаря про зміни (якщо вони є) в роботі ключових пунктів надання медичної допомоги.

**Місце проведення досліджень:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вид дослідження | Місце проведення | Примітка |
| Прийом лікаря-генетика | Каб. № 1,5,6,7,8,10,16,19,39,46 |  |
| Забір крові | Каб. № 13 |  |
| Прийом ранкової та добової сечі | Каб. № 21 |  |
| Ультразвукове дослідження внутрішніх органів, щитоподібної залози, органів малого тазу | Каб. № 14 |  |
| Урінолізіс | Каб. № 21 |  |
| Дослідження добової сечі (кальцій, фосфор, оксипролін, ГАГ, сечовина, сечова кислота) | Каб. № 21 |  |
| Біохімічний профіль крові (ЛФ, загальний холестерин, тригли цериди, глюкоза, АСТ, АЛТ, сечовина, сечова кислота, креатинін, залізо, КФК, ЛДГ, ГГТ, загальний білок, альбумін, загальний білірубін, кальцій, фосфор) | Каб. № 47 |  |
| Високоефективна рідкісна хроматографія амінокислот крові  | Каб. № 47 |  |
| Лактат крові | Каб. № 47 |  |
| Дослідження поліморфних варіантів генів ферментів фолатно-метіонінового циклу (MTHFR C677T, MTRR A66G, MTR A2756G), гену VDR Bsml  | Каб. № 20 |  |
| Цитогенетичне дослідження | Каб. № 43,44,45 |  |
| Гормони щитоподібної залози (Т4, ТТГ) | Каб. № 31 |  |
| Гомоцистеїн, вітаміни крові (фолієва кислота, В1, В2, В6, В12, 25-ОН-D), мікроелементи (магній, цинк, селен, мідь), гормональний профіль | Комерційні лабораторії |  |

**2.3 Лікування**

Мета лікування пацієнта з СШТ – досягнення максимального покращення рівня життя.

Лікар-генетик:

* роз’яснює пацієнту особливості подальшого розвитку хвороби;
* дає рекомендації по корекції харчування згідно з отриманими результатами обстеження;
* призначає медикаментозну терапію (кофакторна терапія – вітаміни, мікро- та мікроелементи, амінокислоти, антиоксиданти, енерготропні препарати тощо) з доведеною ефективністю;
* складає план лікувально-профілактичних заходів для пацієнта;
* узгоджувати з пацієнтом схему та режим прийому лікарських засобів;
* призначає планові візити пацієнта до лікаря з інтервалом у 2 – 3 тижні для контролю стану пацієнта та проведення контрольного обстеження (контроль показників обміну, які були змінені);
* видає заключення з результатами обстеження, заключним діагнозом (у разі встановлення) та рекомендаціями;
* планування консультацій суміжних спеціалістів (інфекціоніст, імунолог, ендокринолог, алерголог, гастроентеролог тощо).

**2.4 Диспансерний нагляд**

Диспансерний нагляд проводиться за всіма пацієнтами з СШТ.

Лікар-генетик:

- здійснює регулярне лікарське спостереження:

- призначає планові візити пацієнта до лікаря з метою оцінкипереносимості, ефективності і безпеки лікування;

- контроль виконання пацієнтом отриманих рекомендацій проводить з інтервалом у 2 – 4 тижні (до досягнення клінічного покращення та нормалізації змінених показників);

- після досягнення покращення клінічних проявів та нормалізації біохімічних показників інтервал між плановими візитами становитьне більше 3-х місяців;

- контролює виконання рекомендацій, мотивує та корегує рекомендації та призначення.

Медична сестра:

* відповідно до призначень лікаря запрошує пацієнтів на прийом; запрошує за три доби до рекомендованого огляду;
* виписує направлення на обстеження відповідно до призначень лікаря.

**ІІІ. Етапи діагностики та ведення:**

**3.1 Алгоритм діагностики та ведення пацієнта з СШТ**

|  |  |
| --- | --- |
| *Підозра на хромосомну патологію* | *Підозра на супутні метаболічні порушення* |
| Каріотипування | Урінолізіс |
| FISH-діагностика | Дослідження добової сечі (кальцій, фосфор, оксипролін, ГАГ, сечовина, сечова кислота) |
|  | Біохімічний профіль крові (ЛФ, загальний холестерин, тригліцериди, глюкоза, АСТ, АЛТ, сечовина, сечова кислота, креати-нін, залізо, КФК, ЛДГ, ГГТ, загальний білок, альбумін, загальний білірубін, кальцій, фосфор) |
| Інструментальні методи дослідження | Високоефективна рідкісна хроматографія амінокислот крові  |
|  | Лактат крові |
|  | Дослідження поліморфних варіантів генів ферментів фолатно-метіонінового циклу (MTHFR C677T, MTRR A66G, MTR A2756G) |
|  | Гормони щитоподібної залози (Т4, ТТГ) |
|  | Гомоцистеїн, вітаміни крові (фолієва кислота, В1, В2, В6, В12, 25-ОН-D), мікроелементи (магній, цинк, селен, мідь),  |

3.2 **Схема медикаментозного лікування супутніх метаболічних порушень**

3.2.1 *Порушення фолатно-метіонінового циклу (патент на корисну модель «Спосіб лікування аутизму» №91362, від 25.06.2014 р., О.Я. Гречаніна, Ю.Б. Гречаніна, С.В. Білецька)*

- дієтотерапія: при підвищенні рівня гомоцистеїну в крові виключити з раціону продукти з високім вмістом метіоніну;

- вітамін В6, бетаїн у вікових дозировках;

- фолієва кислота, вітамін В12 при зниженні їх рівня в крові в поєднанні зі збагаченням раціону продуктами з високим їх вмістом.

3.2.2 *Мітохондріальна дисфункція (см. локальний протокол)*

- в харчуванні обмежити прості вуглеводи;

- введення енерготропних препаратів у віковій дозировці: коензим Q10, L-карнітин, рібофлавін, медобіотин, янтарна кислота, дімефосфон.

3.2.3 *Порушення обміну вітамінів*

- диєтичні рекомендації (збагачення раціону продуктами з високим змістом дефіцитного вітаміну або обмеження при його надлишку в організмі);

- при дефіциті вітаміну введення його у вигляді препарата у віковій дозіровці.

3.2.4 *Порушення жирового обміну*

- гіперліпідемія – гіполіпідемічна дієта;

- гіперхолестеринємія – риб'ячий жир у віковій дозіровці; при гіпертригліцеридемії – нікотинова кислота у віковій дозіровці;

- зниження ЛПВЩ – ресвератрол у віковій дозіровці.

3.2.5 *Порушення обміну пуринів*

- в харчуванні обмежити продукти з високим змістом пуринів (м'ясні, рибні та грибні бульони, м'ясо молодих тварин, мучне, копчення, маринади, консервовані продукти, томати, баклажани, солокий перець, щавель, шпинат, ревень, кетчуп, майонез, кондитерський крем, шоколад, кислі фрукти, молочні продукти з високою жирністю, відвар шипшини, чорний чай, кофе, газовані напої);

- алопуринол у віковій дозіровці.

3.2.6 *Порушення обміну сполучної тканини (див. локальний протокол)*

- в раціоні обмеження вироби з борошна вищого гатунку, збагачення раціону продуктами з високим вмістом вітаміну С, колагену та продуктами, які стимулюють його синтез (домашнє желе, синій віноград, масло з віноградних кісточок, відвар з телячих хвостів по 1 ч.л. 3 раза на день);

- вітамін С у віковій дозіровці.

3.2.7 *Порушення обміну мікро- та/або макроелементів*

- дієтичні рекомендації (збагачення раціону продуктами з високим вмістом недостатнього мікро- та/або макроелемента або обмеження при його накопиченні в організмі);

- при дефіциті мікро- та/або макроелемента введення його у вигляді препарату у віковій дозіровці.

Лікування кожного пацієнта проводиться індивідуально з урахуванням комплексної оцінки метаболічних порушень, наявності непереносимості продуктів та препаратів.

**3.3 Диспансерне спостереження**

Диспансерний нагляд проводиться за всіма пацієнтами з СШТ.

Навчальне видання

**«СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСЬКОГО-ТЕРНЕРА»**

**Методичні вказівки з дисципліни «Медична генетика» для підготовки лікарів – інтернів, студентів 5 курсу, та лікарів курсантів циклів післядипломної освіти.**

Упорядники Гречаніна Олена Яківна

Гречаніна Юлія Борисівна

Білєцька Світлана Вікторівна

Молодан Людмила Володимирівна,

Здибська Олена Пертрівна,

Бугайова Олена Влеріївна,

Єфремова Олеся Адамівна.

Відповідальний за випуск О.Я. Гречаніна

Редактор

Коректор

Комп'ютерний набір

Комп'ютерна верстка