

METODIKA

PAVELDIMŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ
NAUJAGIMYSTĖS LAIKOTARPIU DIAGNOSTIKA IR
GYDYMAS



LIETUVOS IR ŠVEICARIJOS
BENDRADARBIAVIMO PROGRAMA

METODIKOS DALYS

- I. Metodikos aprašas
- II. Metodikos procedūrų aprašas
- III. Metodikos įdiegimo aprašas
- IV. Metodikos audito aprašas
- V. Informacija visuomenei

PARENGĖ

I. Aldauskienė
R. Brinkis
N. Drazdienė
V. Drejerienė
R. Jasinauskas
R. Kregždienė
A. Kudrevičienė
L. Milašienė
J. Navikienė
Z. Petruškevičienė
Ž. Prapuolenienė
D. Stonienė
R. Šlepikienė

RECENZENTAI

B. Burnytė
N. Drazdienė
V. Drejerienė
A. Gelžinis
A. Kudrevičienė
J. Laurynaitienė
A. Liubšys
A. Mickienė
D. Stonienė
A. Vitkauskienė
R. Vankevičienė

2014 m.

Metodikai pritarė Neonatologijos asociacija

TURINYS

I. Metodikos aprašas	5
Bendroji dalis	6
Priedai	17
Literatūros sąrašas	19
II. Metodikos procedūrų aprašas	21
III. Metodikos įdiegimo aprašas	23
IV. Metodikos audito aprašas	33
V. Informacija visuomenei	37

METODIKA

PAVELDIMŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ NAUJAGIMYSTĖS LAIKOTARPIU DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

I. METODIKOS APRAŠAS

1. BENDROJI DALIS.

Šioje metodikoje aptariama paveldimų medžiagų apykaitos ligų (organoacidurijos, riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimų ir šlapalo sintezės sutrikimų) naujagimystės laikotarpiu klinika, diagnostika, gydymas.

TLK-10 kodai pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos problemų klasifikaciją

E71.1 Organoacidurija

- Izovalerijono acidurija (E71.1)
- Metilmalono acidurija (E71.1)
- Propiono acidurija (E71.1)
- Klevų sirupo šlapime liga (E71.0)
- 3-metilkrotonilacidurija (E71.1)
- Metilmalono acidurija ir homocistinurija (E72.1)
- 3-hidroksi 3-metilglutaril-KoA lazės stoka (E71.1)
- β ketotiolazės stoka (E71.1)
- I tipo glutaro acidurija (E72.3)

E71.3 Riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimai

- Trifunkcio baltymo stoka (E71.3)
- Ilgųjų grandinių 3-hidroksi acil-KoA dehidrogenazės stoka (angl. LCHAD) (E71.3)
- Labai ilgųjų grandinių acil-KoA dehidrogenazės stoka (angl. VLCHAD) (E71.3)
- Karnitino palmitoiltransferazės I stoka (angl. CPTI) (E71.3)
- Karnitino palmitoiltransferazės II stoka (angl. CPTII) (E71.3)
- Karnitino acilkarnitino translokazės stoka (E71.3)
- Dauginė acil-KoA dehidrogenazės stoka (angl. MAD) (vadinamoji II tipo glutaro acidurija) (E71.3)

E72.2 Šlapalo sintezės sutrikimai

- Karbamoilfosfato sintetazės stoka (angl. CPS I) (E72.2)
- Ornitino transkarbamoilazės stoka (angl. OTC) (E72.2)

Santrumpos

ALT – alanininė transaminazė

AST – asparagininė transaminazė

KFK – kreatinfosfokinazė

LCHAD – ilgųjų grandinių 3-hidroksiacyl-KoA dehidrogenazės stoka

OA – organoacidurija

MAD – dauginė acil-KoA dehidrogenazės stoka

MCT – vidutinio ilgio grandinių trigliceridai

MCAD – vidutinio ilgio grandinių acil-KoA dehidrogenazės stoka

NRITS – naujagimių reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius

PMAL – paveldimos medžiagų apykaitos ligos

per os – geriamasis

RROS – riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimai

ŠRB – šarmų ir rūgščių balansas

ŠSS – šlapalo sintezės sutrikimai

VLCHAD - labai ilgųjų grandinių acil-KoA dehidrogenazės stoka

↑ – padidėjimas

↓ – sumažėjimas

1. LIGOS AR SVEIKATOS PROBLEMOS APIBRĖŽIMAS IR (AR) APIBŪDINIMAS, PAPLITIMAS, ETIOLOGIJA.

Paveldimos medžiagų apykaitos ligos – kai dėl įgimtų genų pakitimų sutrinka tam tikrų cheminių medžiagų sąveika su kitomis organizme esančiomis medžiagomis ar sudėtingų cheminių medžiagų gamyba ir virtimas kitomis medžiagomis, dėl kurių atsiranda būdingų organizmo funkcijų sutrikimų bei audinių struktūros pokyčių. Sutrikti gali angliavandenių, aminorūgščių, organinių rūgščių, mukopolisacharidų, lipidų, vitaminų, purinų ir pirimidinų, porfirinų ir kt. apykaita.

Sutrikti gali angliavandenių, aminorūgščių, organinių rūgščių, mukopolisacharidų, lipidų, vitaminų, purinų, pirimidinų, porfirinų ir kt. apykaita.

PMAL dažnis svyruoja nuo 1 iš 600 iki 1 iš 2000 gimusiųjų. Apie 100 PMAL pasireiškia naujagimystės laikotarpiu. Daugelis jų paveldimos autosominiu recesyviniu būdu, jų priežastys – genų mutacijos. Paveldimos medžiagų apykaitos ligos dažnai pasireiškia ūmiomis, grėsmę gyvybei keliančiomis būklėmis (dekompensacija), todėl turi būti greitai diagnozuojamos ir pradedamos gydyti.

Mažiausiai 31 PMAL gali būti staigios kūdikių mirties sindromo priežastis. Staigi mirtis ištinka dėl šlapalo sintezės sutrikimų, organoacidurijos, įvairių riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimų.

2. BENDRIEJI NAUJAGIMIŲ TYRIMO IR GYDYMO PRINCIPAI, ĮTARIANT PMAL.

2.1. Jei šeimoje jau yra vaikas, sergantis PMAL.

- 2.1.1. Būtina genetiko konsultacija nėštumo metu.
- 2.1.2. Motina turėtų gimdyti tretinio lygio akušerijos ir neonatologijos paslaugas teikiančiame stacionare.
- 2.1.3. Nėštumo užbaigimo būdas aptariamas perinatologijos centro konsiliume, kad naujagimis išvengtų gimdymo streso, bloginančio PMAL eigą.
- 2.1.4. Ar naujagimis neserga PMAL, tiriama nedelsiant po gimimo.

2.2. Jeigu naujagimiui kliniškai įtariama PMAL.

2.2.1. Tikslinama anamnezė:

- 2.2.1.1. Išsiaiškinama nėštumo eiga (normali ar komplikauta).
- 2.2.1.2. Jei šeimoje jau yra PMAL sergantis vaikas, išsiaiškinama kada atsirado simptomų: iš karto po gimimo ar vėliau, kokia buvo baigtis.

2.2.2. Klinika.

2.2.2.1. PMAL naujagimystės laikotarpiu pasireiškia nespecifiniais klinikiniais požymiais:

- kvėpavimo sutrikimu;
- silpnu čiulpimo refleksu;
- mieguistumu;
- sumažėjusiu raumenų tonusu;
- vėmimu;
- dehidracija;
- letargija;
- traukuliais.

2.2.2.2. Neretai šie požymiai laikomi kitos ligos, pvz., sepsio, simptomais.

2.2.2.3. Netikėtas išnešioti naujagimio būklės pablogėjimas, intoksikacijos simptomai, gali būti PMAL požymiai.

2.2.2.4. Kartais būna sunku įvertinti simptomus ir dažnai naujagimio būklė apibūdinama, kaip „kažkas ne taip“. Visada labai svarbu atidžiai klausytis tėvų.

2.2.3. Įtarus, kad yra PMAL, nutraukiamas enterinis ir parenterinis maitinimas, skiriama gliukozė *per os* ar į veną.

2.2.4. Kad neatsirastų anabolizmo, gydyti tik 10 proc. gliukozės tirpalu galima ne ilgiau kaip 48 valandas.

2.2.5. Tyrimai.

2.2.5.1. Bendras kraujo tyrimas, CRB, kraujo pasėlio tyrimas (siekiant nustatyti, ar nėra sepsio).

2.2.5.2. Biocheminiai laboratoriniai tyrimai.

2.2.5.2.1. Kraujo:

- ŠRB, elektrolitai;
- gliukozės kiekis;
- amoniakas;
- kepenų fermentai: ALT, AST;
- laktatai;
- kreatinfosfokinazė (KFK);
- insulinas;
- homocisteinas (jei yra galimybė);
- mioglobinas;
- šlapimo rūgštis;
- šlapalas, kreatininas;
- bilirubinas;
- krešėjimas.

2.2.5.2.2. Šlapimo (ketonai).

PASTABA: Pagrindinis PMAL laboratorinis rodiklis yra metabolinė acidozė su ketoze ar be jos.

2.2.5.3. Biocheminiai genetiniai tyrimai.

Tiriamoji medžiaga turi būti surinkta stacionare, kuriame įtarta, kad yra PMAL. Sauso kraujo, šlapimo ir plazmos su antikoaguliantu Li heparinu mėginius biocheminiams genetiniams tyrimams būtina paimti iki gydymo pradžios (žr. 1 priedą). Jei nėra galimybės paimti plazmos su antikoaguliantu Li heparinu mėginių, būtina paimti sauso kraujo ir šlapimo mėginius.

PASTABA: Biocheminiai genetiniai tyrimai atliekami tik Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos Medicininės genetikos centro Paveldimųjų medžiagų apykaitos ligų ir visuotinio naujagimių tikrinimo laboratorijoje darbo dienomis. Šie galimai sergančių PMAL ir gydomų naujagimių tyrimai turi būti atliekami per 24-48 valandas nuo mėginių pristatymo laiko.

2.2.5.4. Ultragarsinis galvos smegenų, širdies ir pilvo organų tyrimas.

2.2.6. Genetiko, vaikų kardiologo, oftalmologo, vaikų neurologo, vaikų gastroenterologo, vaikų nefrologo ir kitų specialistų konsultacijos.

2.2.7. Visus naujagimius, kuriems remiantis anamneze ir (ar) klinikiniais simptomais bei bendrųjų laboratorinių tyrimų duomenimis, įtariama, kad yra PMAL, būtina vežti į III lygio neonatologijos paslaugas teikiantį stacionarą.

3. ORGANOACIDURIJOS DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS.

3.1. Diagnostika.

3.1.1. Anamnezė.

3.1.1.1. Surenkama išsami gyvenimo, nėštumo ir gimdymo anamnezė. Išsiaiškinama, ar nėštumo eiga buvo normali, nekomplikuota. Jei šeimoje jau yra vaikas, sergantis organoaciduriya, išsiaiškinama, kada atsirado simptomų: iš karto po gimimo ar vėliau, kokia buvo baigtis, ar buvo nustatyta diagnozė.

3.1.1.2. Jei žinoma, kad anksčiau šeimoje gimė vaikas, kuriam buvo naujagimių hiperamonemija, ligoninės vaistinėje reikia užsakyti N-karbamilglutamato, kuriuo gydoma hiperamonemija organoacidurijos metu.

3.1.2. Klinikiniai požymiai.

3.1.2.1. Neurologiniai simptomai: mieguistumas, traukuliai, vangus žindimas, lydimi metabolinės acidozės.

3.1.2.2. Tik neurologiniai simptomai be hiperamonemijos ir acidozės būdingi sunkiai, retai organoacidurijai.

3.1.2.3. Neurologiniai simptomai ir dismorfijos požymiai be acidozės būdingi metilmalono acidurijai ir homocistinurijai.

3.1.3. Tyrimai.

3.1.3.1. Biocheminiai laboratoriniai tyrimai.

3.1.3.1.1. Kraujo.

- ŠRB (metabolinė acidozė), elektrolitai, anijoninis tarpas (> 20);

- gliukozės kiekis (↓);

- amoniakas (↑);
- kepenų fermentai: ALT (↑), AST (↑);
- laktatai (↑);
- kreatinfosfokinazė (KFK) (↑).

3.1.3.1.2. Šlapimo: padidėjęs ketonų kiekis būdingas organoacidurijai; sveikų kūdikių šlapime ketonų būna retai.

3.1.3.2. Biocheminiai genetiniai tyrimai (žr. 1 priedą).

- acilkarnitinų tyrimas;
- organinių rūgščių tyrimas;
- aminorūgščių kiekio kraujo plazmoje nustatymas.

3.1.3.3. Jei visi tyrimų rezultatai atitinka rekomenduojamas normas (amoniakas < 80 μmol/l), tyrimai kartojami po 6 val., jei jie normalūs, dar pakartojami po 12 val.

3.1.3.4. Jei tyrimai rodo nedidelius pokyčius (amoniako 80–150 μmol/l), tyrimus reikia pakartoti po 4 val, jei rodmenys tokie patys, vėl pakartoti po 6 val.

3.1.3.5. Jei pokyčiai išlieka, reikia nutraukti enterinį maitinimą, skirti 10 proc. gliukozės tirpalo infuziją.

3.2. Gydymas.

Tretinio lygio neonatologijos paslaugas teikiančiame stacionare turi būti N-karbamilglutamato, kuriuo gydoma hiperamonemija organoacidurijos metu.

- 3.2.1. Jei šeimos anamnezė *neigiama*, o naujagimio būklė blogėja (vėmimas, tachipnėja, mieguistumas, apnėja) ir įtariama, kad yra PMAL, reikia nedelsiant pradėti 10 proc. gliukozės infuziją į veną ir perkelti naujagimį į NRITS.
- 3.2.2. Jei šeimos anamnezė *teigiama*, o naujagimio būklė gera ir laboratorinių tyrimų duomenys pakartojus tyrimus po 4 valandų atitinka rekomenduojamas amžiaus normas, tęsiant 10 proc. gliukozės intraveninę infuziją pradedamas maitinimas motinos pienu ar adaptuotu mišiniu.
- 3.2.3. Jei pakartojus tyrimus po 4 valandų laboratorinių tyrimų rodmenys didėja, tęsiant 10 proc. gliukozės infuziją, reikia pradėti gydyti L-karnitinu: 50 mg/kg kūno svorio *per os* kas 6 valandas iki tol, kol nustatoma diagnozė.
- 3.2.4. Jei laboratorinių tyrimų parametrai labai pakitę ar pokyčiai didėja, naujagimio būklė blogėja, reikia pradėti intraveninę L-karnitino infuziją: 100 mg/kg kūno svorio per 30 min., po to tęsti 4 mg/kg kūno svorio per valandą.
- 3.2.5. Jei amoniako plazmoje sparčiai daugėja ir yra > 250 μmol/l (išskyrus atvejus, kai jo koncentracija didėja labai lėtai), reikia pradėti ruošti hemodializei.

3.2.6. Jei amoniako plazmoje yra $> 250 \mu\text{mol/l}$, skiriama N-karbamilglutamato 250 mg/kg kūno svorio pro zondą.

3.2.7. Jei amoniako plazmoje yra $> 500 \mu\text{mol/l}$, nedelsiant pradedama hemodializė. Prieš ją, reikia pakartoti amoniako koncentracijos plazmoje tyrimą, ypač jei buvo skirta N-karbamilglutamato. Hemodializės metu amoniako koncentracijos tyrimas kartojamas kas valandą.

4. RIEBALŲ RŪGŠČIŲ OKSIDACIJOS SUTRIKIMŲ DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS.

4.1. Anamnezė.

Surenkama išsami gyvenimo, nėštumo ir gimdymo anamnezė. Remiantis klinikiniais simptomais, diagnozuoti konkrečią ligą gali būti sunku.

4.2. Klinika.

4.2.1. Neurologiniai simptomai (mieguistumas, traukuliai ir pan.), kuriuos išprovokuoja infekcijos, badavimas, vėmimas.

4.2.2. Staigi mirtis, dažniausiai dėl aritmijos.

4.2.3. Kardiomiopatija (nebūdinga MCAD).

4.2.4. Raumenų silpnumas ir (ar) rbdomiolizė, būdinga pacientams, kuriems yra dalinė fermento stoka.

4.2.5. Ūminis kepenų suriebėjimas per nėštumą ar HELLP sindromas motinai – dažniausiai būdingi LCHAD ir trifunkcio baltymo stokai, tačiau nebūdingi kitokiai RROS.

4.3. Tyrimai.

4.3.1. Biocheminiai laboratoriniai tyrimai.

4.3.1.1. Kraujas:

- gliukozės kiekis (\downarrow);
- kepenų fermentai: ALT (\uparrow), AST (\uparrow);
- laktatai (\uparrow);
- amoniakas (\uparrow);
- kreatinfosfokinazė (KFK) (\uparrow);
- mioglobinas (\uparrow).

4.3.1.2. Šlapimas: ketonai (nėra) .

4.3.2. Biocheminiai genetiniai tyrimai (žr. 1 priedą).

4.3.2.1. Acilkarnitinų tyrimas.

4.3.2.2. Organinių rūgščių tyrimas.

4.3.3. Molekuliniai genetiniai tyrimai.

4.3.4. Echokardioskopija.

4.3.5. Neurosonoskopija.

PASTABA. Pradėtas gydymas su sumažintu riebalų kiekiu gali slėpti biocheminius pokyčius.

Organinių rūgščių šlapime tyrimo rezultatai ne visada būdingi sutrikimui. Daugumai pacientų atliekamas pagrindinis tyrimas – acilkarnitinų nustatymas sauso kraujo mėginyje. Vis dar tiksliai nežinoma, kaip greitai po gimimo galima nustatyti patologinius pokyčius tiriant acilkarnitinus. Diagnostikai gali trukdyti ir anksti pradėtas dietinis gydymas, kai vartojamas mažesnis riebalų kiekis. Jei diagnozė lieka neaiški, rekomenduojama acilkarnitinų tyrimą reguliariai kartoti kas 6–8 val.

4.4. Gydymas.

4.4.1. Dieta su sumažintu riebalų kiekiu, dažnai maitinama. Vidutinio ilgio grandinės trigliceridų (angl. MCT) dieta labai veiksminga, jei yra ilgųjų grandinių 3-hidroksiacil-KoA dehidrogenazės (LCHAD) ir labai ilgų grandinių acil-KoA dehidrogenazės (VLCHAD) stoka, tačiau tokia dieta visiškai draudžiama, jei yra vidutinio ilgio grandinių acil-KoA dehidrogenazės (MCAD) stoka ar sunki dauginė acil-KoA dehidrogenazės (MAD) stokos forma.

4.4.2. Gliukozės švirkščžiama ūminės būklės metu.

4.4.3. Kol tyrimų rezultatai nežinomi ir įtariama, kad tai RROS, pacientams skiriamas specialus maitinimas mišiniu be riebalų (pvz., *Basic F*®).

5. ŠLAPALO SINTEZĖS SUTRIKIMŲ DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS.

Rekomendacijos skirtos karbamoilfosfato sintetazės stokos (angl. CPS I) ir ornitino transkarbamoilazės stokos (angl. OTC) atveju.

5.1. Anamnezė.

Surenkama išsami gyvenimo, nėštumo ir gimdymo anamnezė. Įvertintinamos naujagimio būklės pablogėjimo ir klinikinių simptomų atsiradimo aplinkybės.

5.2. Klinika.

5.2.1. Dažnai naujagimio būklė apibūdinama kaip „kažkas ne taip“.

5.2.2. Pirmieji ankstyvi požymiai gali būti mieguistumas, apetito nebuvimas, dirglumas, traukuliai. Smegenų edema yra pagrindinė šlapalo sintezės sutrikimų komplikacija.

5.2.3. Vėmimas yra dažnas simptomas, į kurį reikia labai atidžiai atsižvelgti.

5.3. Tyrimai.

5.3.1. Biocheminiai laboratoriniai tyrimai.

5.3.1.1. Kraujas:

- ŠRB (metabolinė acidozė), anijoninis tarpas BE > -20 mmol/l;
- gliukozės kiekis;
- šlapalas;
- kreatininas;
- amoniakas (↑) (*ankstyvųjų stadijų metu amoniako koncentracija plazmoje gali būti normali dėl glutamino kaupimosi smegenyse*);
- laktatai (↑);
- kepenų fermentai: AST, ALT;
- insulinas;
- homocisteinas (jei yra galimybė).

5.3.1.2. Šlapimas: ketonai (↑)

5.3.2. Biocheminiai genetiniai tyrimai (žr. 1 priedą).

- acilkarnitinų tyrimas;
- organinių rūgščių tyrimas;
- aminorūgščių kiekio kraujo plazmoje nustatymas;
- aminorūgščių kiekio šlapime nustatymas;
- oroto rūgšties kiekio šlapime nustatymas.

5.4. Gydymas (priklauso nuo naujagimio būklės).

5.4.1. Įtarus, kad šlapalo sintezė sutrikusi, nedelsiant nutraukiamas enterinis maitinimas.

5.4.2. Jei naujagimis žinda, duodama gerti 10 proc. gliukozės ir (ar) skiriama 10 proc. infuzija į veną, naujagimis skubiai perkeliamas į NRITS.

5.4.3. Jei naujagimio būklė palyginti gera, jis gali toleruoti geriamuosius skysčius, galima pradėti peroralinį gydymą (maitinimo dozė priklauso nuo amžiaus ir kūno svorio).

5.4.4. Skiriama specialaus mišinio be baltymų (pvz., *Basic P®*).

5.4.5. Jei naujagimio būklė bloga, būtina infuzija į veną: 10 proc. gliukozė, elektrolitai, mikroelementai, vitaminai atsižvelgus į fiziologinį poreikį.

5.4.6. Kol nežinoma tiksli diagnozė, negalima skirti mišinių, kuriuose yra aminorūgščių ir riebalų rūgščių.

5.4.7. Ūminė sunki hiperamonemija gydoma:

- natrio benzoatu*, natrio fenilbutiratu* ir L-arginino hidrochloridu. Vėmimo rizikai mažinti, paros dozė dalijama į 2 dalis (antroji pusė duodama po 2 valandų).

- nuolatine natrio benzoato, natrio fenilbutirato ir L-arginino hidrochlorido infuzija į veną. L-arginino hidrochloridas, natrio benzoatas ir natrio fenilbutiratas turi būti skiedžiami 10 proc. gliukozės tirpalu. Maksimali koncentracija – 2,5 g į 50 ml, arba 25 g į 500 ml. Skiriama per švirkšto pompą arba infuziją Y jungtimi į 10 proc. gliukozės tirpalą kuo arčiau sujungimo vietos. Kiekvienas vaistas turi būti paruoštas atskiruose švirkštuose ar maišeliuose.

1 lentelė. Ūminės sunkios hiperamonemijos gydymas (vaistų dozės)

Vaistinis preparatas	Paros dozė ūminės būklės metu (<i>per os</i> , į veną)
Natrio benzoatas	Iki 500 mg/kg kūno svorio
Natrio fenilbutiratas arba fenilacetatas	Iki 500 mg/kg kūno svorio
L-arginino hidrochloridas	180–360 mg/kg kūno svorio

5.4.8. Makrogolio gali būti skiriama obstipacijos atveju.

5.4.9. Vėmimui ar pykinimui mažinti skiriama antiemetikų, pvz., ondansetrono.

5.4.10. Užtikrinamas skysčių ir elektrolitų poreikis.

5.4.11. Jei ligoninės vaistinėje natrio fenilbutirato arba fenilacetato nėra, reikia apsvarstyti N-karbamilglutamato skyrimo *per os* galimybę:

- pradinė dozė – 100–200 mg/kg kūno svorio;

- vėliau – 100–200 mg/kg kūno svorio, paros dozę padalijus į 3-4 dalis, tai yra vartojant kas 6–8 valandas.

*PASTABA. *Ammonul® galima vartoti vietoj natrio benzoato ir natrio fenilbutirato, nes jame yra abiejų medžiagų. Dozuojama pagal gamintojo rekomendacijas.*

5.4.12. Hiperglikemija gydoma insulinu pagal vietinį protokolą.

5.4.13. Hemodializė atliekama, kai amoniako > 500 μmol/l (peritoninė dializė yra mažiau efektyvi).

5.4.14. Negalima atlikti pakeičiamosios kraujo transfuzijos, nes ji nesumažina amoniako kiekio.

6. LIGOS EIGOS VERTINIMAS IR GYDYMO TAKTIKA.

6.1. Klinikinės būklės vertinimo intervalai priklauso nuo klinikinės situacijos, vertinama kas 4 val. ar dažniau.

6.2. Tyrimai kartojami:

- amoniako – kas 4 val., kol bus pasiekta norma;
- ŠRB – pagal poreikį, bet ne rečiau kaip kas 4 – 6 val.;
- elektrolitų – pagal poreikį, bet ne rečiau kaip kas 12 val.;
- šlapalo – kas 24 val.;
- gliukozės – pagal poreikį (atsiradus hipoglikemijai, koreguojama remiantis metodika „Hipoglikemijos diagnostika ir gydymas“).

6.3. Kad neatsirastų anabolizmo gydyti tik 10 proc. gliukozės tirpalu galima ne ilgiau kaip 48 valandas.

7. PASVEIKIMO IR LIGOS - BŪKLĖS PASVEIKIMO KRITERIJAI.

Stabilios naujagimio būklės kriterijai.

7.1. Amoniako < 60 $\mu\text{mol/l}$ (ideali koncentracija).

7.2. Amoniako < 80 $\mu\text{mol/l}$ (reali koncentracija).

7.3. Glutamino < 1000 $\mu\text{mol/l}$.

7.4. Pagrindinės aminorūgštys, gaunamos tik su maistu (histidinas, izoleucinas, lizinas, leucinas, metioninas, fenilalaninas, treoninas, triptofanas ir valinas), atitinka rekomenduojamą amžiaus normą.

7.5. Normalūs kepenų funkcijos rodmenys.

7.6. Normali oroto rūgšties koncentracija šlapime (šlapalo sintezės sutrikimų atvejais).

2. PRIEDAI.

1 priedas. Mėginių surinkimas biocheminiams genetiniams ir molekuliniais genetiniams tyrimams

Kraujo plazma su antikoaguliantu ličio heparinu (žalias kamštelis)

- Periferinės venos punkcija atliekama iš karto, kai tik atsiranda klinikinių simptomų, iki gydymo pradžios.
- Kraujas centrifuguojamas iš karto po periferinės venos punkcijos 1200 aps./min. greičiu 10 minučių.
- Kraujo plazma nusiurbama švaria pipete ir perkeliama į polipropileno mėgintuvėlį, ant jo užrašomi paciento duomenys: vardas, pavardė, ligos istorijos Nr., gimimo data, kraujo ėmimo laikas.
- Polipropileno mėgintuvėlis nedelsiant gabenamas į Medicininės genetikos centrą. Jei tokios galimybės nėra, plazmos mėginys užšaldomas -20 °C temperatūroje ir gabenamas užšaldytas ant sausojo ledo. Minimalus kraujo plazmos kiekis 0,5 ml.

Sauso kraujo mėginys ant Guthrie kortelės

- 2–3 skrituliukai pripildomi kraujo iš karto, kai tik atsiranda klinikinių simptomų iki gydymo pradžios, ant kortelės užrašomi paciento duomenys: vardas, pavardė, ligos istorijos Nr., gimimo data, kraujo ėmimo laikas.
- Džiovinama apsaugotoje nuo tiesioginių saulės spindulių vietoje kambario temperatūroje 2–3 val. Gabenamas kambario temperatūroje.

Šlapimas

- Šlapimo mėginys surenkamas į universalų šlapimo surinkimo indelį. Ant jo užrašomi paciento duomenys: vardas, pavardė, ligos istorijos Nr., gimimo data, šlapimo surinkimo laikas.
- Šlapimo mėginys nedelsiant gabenamas į Medicininės genetikos centrą. Jei tokios galimybės nėra, mėginys užšaldomas -20 °C temperatūroje ir gabenamas užšaldytas ant sauso ledo. Minimalus šlapimo kiekis – 5–10 ml.

Kraujas su antikoaguliantu EDTA (violetinis kamštelis)

- Vakuuminis mėgintuvėlis po periferinės venos punkcijos gerai pavartomas, ant jo užrašomi paciento duomenys: vardas, pavardė, ligos istorijos Nr., gimimo data, kraujo ėmimo laikas.
- Mėgintuvėlis su EDTA-krauju gabenamas į Medicininės genetikos centrą. Jei tokios galimybės nėra, galima laikyti 4°C temperatūroje 1–2 paras. Minimalus EDTA-kraujo kiekis – 4 ml.

PASTABA. EDTA kraujo ėmimą galima atidėti vėlesniam laikui (paimti atsižvelgus į klinikinę situaciją).

3. LITERATŪROS SĄRAŠAS.

1. Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH. (editors) Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. 5th Edition. Springer 2012.
2. Nenad Blau, Georg F Hoffmann, James Leonard, Joe TR Clarke (EDS). Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases. Springer 2006.
3. Georg F Hoffmann, Johannes Zschocke, William L Nyhan (Editors). Inherited metabolic diseases. Springer 2010.
4. Cimbalistienė L. Paveldimos medžiagų apykaitos ligos. VU, Vilnius. 2008. P256.
5. Sutton V.R. Inborn errors of metabolism: Epidemiology, pathogenesis, and clinical features www.Uptodate.com, Mar 2014

METODIKA

PAVELDIMŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ
NAUJAGIMYSTĖS LAIKOTARPIU DIAGNOSTIKA IR
GYDYMAS

II. METODIKOS PROCEDŪRŲ APRAŠAS

Metodikos procedūrų aprašas šiai metodikai netaikomas.

METODIKA

PAVELDIMŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ NAUJAGIMYSTĖS LAIKOTARPIU DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

III. METODIKOS ĮDIEGIMO APRAŠAS

1. Būtinų resursų (medicininės įrangos, žmogiškųjų ir kt.) aprašymas.

- 1.1. Nurodyti Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004-04-30 įsakyme Nr. V-302 „Dėl bendrųjų neonatologijos stacionarinių antrinio ir tretinio lygio paslaugų teikimo reikalavimų patvirtinimo“.
- 1.2. Nurodyti Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2013-09-23 įsakyme Nr. V-900 „Dėl nėščiųjų, gimdyvių ir naujagimių sveikatos priežiūros tvarkos aprašo patvirtinimo“.

2. Darbo organizavimas.

- 2.1. Antrinio ir tretinio lygio akušerines ir neonatologines paslaugas teikiančiuose stacionaruose, įtarus, kad yra PMAL, pradinis diagnostinius tyrimus paskiria ir atlieka gydytojas neonatologas, pediatras.
- 2.2. Antrinio lygio stacionare, įtarus PMAL ar ją diagnozavus, naujagimis perkeliamas į tretinio lygio paslaugas teikiančią stacionarą (Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo Vaikų ligoninės Neonatologijos centro Naujagimių intensyviosios terapijos skyrių).
- 2.3. Genetiniams biocheminiams ir molekuliniais tyrimams mėginiai paimami tretinio lygio paslaugas teikiančiame stacionare, atliekami Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Medicininės genetikos centre.

3. Būtinai dokumentai.

ASPI direktoriaus įsakymas, leidžiantis naudotis metodika „Paveldimų medžiagų apykaitos ligų naujagimystės laikotarpiu diagnostika ir gydymas“.

4. Personalo mokymo planas.

Teorinė metodikos informacija (žr. Metodikos aprašymą) rekomenduojama neonatologams, vaikų ligų gydytojams įsisavinti savarankiškai, po to aptarti bendrame susirinkime (skyriuose ar ligoninės padalinyje).

Glaustas metodikos pristatymas

Metodikos „PAVELDIMŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ NAUJAGIMYSTĖS LAIKOTARPIU DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS“ svarbiausi teoriniai aspektai

- ❑ Parengtos metodinės rekomendacijos tikslas – laiku diagnozuoti PMAL ir skirti reikiamą gydymą naujagimiui.
- ❑ PMAL – tai dėl įgimtų genų pakitimų tam tikrų cheminių medžiagų sąveikos su kitomis organizme esančiomis medžiagomis ar sudėtingų cheminių medžiagų gamybos ir virtimo kitomis medžiagomis, dėl kurių atsiranda būdingų organizmo funkcijų sutrikimų bei audinių struktūros pokyčių, sutrikimas.
- ❑ Šioje metodikoje aptariama PMAL: organoacidurijos, riebalų rūgščių oksidacijos ir šlapalo sintezės sutrikimų naujagimystės laikotarpiu klinika, diagnostika, gydymas.

Metodikos „PAVELDIMŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ NAUJAGIMYSTĖS LAIKOTARPIU DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS“ svarbiausi praktiniai aspektai

- PMAL naujagimystės laikotarpiu pasireiškia nespecifiniais klinikiniais požymiais:
 - kvėpavimo sutrikimu;
 - silpnu čiulpimo refleksu;
 - mieguistumu;
 - sumažėjusiu raumenų tonusu;
 - vėmimu;
 - dehidratacija;
 - letargija;
 - traukuliais.
- Įtarus, kad yra PMAL nutraukiamas enterinis ir parenteralinis maitinimas, skiriama gliukozė *per os* ar į veną.

Metodikos „PAVELDIMŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ NAUJAGIMYSTĖS LAIKOTARPIU DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS“ įdiegimo priemonės

- ❑ Būtinai dokumentai
 - ❑ ASPĮ direktoriaus įsakymas, leidžiantis naudotis metodika „Paveldimų medžiagų apykaitos ligų naujagimystės laikotarpiu diagnostika ir gydymas“.
- ❑ Būtinų resursų (medicininės įrangos, žmogiškųjų ir kt.) aprašymas.
 - ❑ Nurodyti Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004-04-30 įsakyme Nr. V-302 „Dėl bendrųjų neonatologijos stacionarinių antrinio ir tretinio lygio paslaugų teikimo reikalavimų patvirtinimo“.
 - ❑ Nurodyti Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2013-09-23 įsakyme Nr. V-900 „Dėl nėščiųjų, gimdyvių ir naujagimių sveikatos priežiūros tvarkos aprašo patvirtinimo“.
- ❑ Taikyti privalo mokėti gydytojai, teikiantys stacionarines sveikatos priežiūros paslaugas naujagimiams.

Darbo organizavimas

- ❑ Visus naujagimius, kuriems remiantis anamneze ir (ar) klinikiniais simptomais bei bendrųjų laboratorinių tyrimų duomenimis įtariama, kad yra PMAL, būtina pervežti į III lygio neonatologijos paslaugas teikiančią stacionarą.
- ❑ Tiriamoji medžiaga turi būti surinkta stacionare, kuriame buvo įtarta, kad naujagimis serga PMAL.
 - ❑ Sauso kraujo, šlapimo ir plazmos su antikoagulantu Li heparinu mėginius biocheminiams genetiniams tyrimams būtina paimti iki gydymo pradžios!
 - ❑ Jei nėra galimybės paimti plazmos su antikoagulantu Li heparinu mėginių, būtina paimti sauso kraujo ir šlapimo mėginius.

Darbo organizavimas

- ❑ Biocheminiai genetiniai tyrimai atliekami tik Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos Medicininės genetikos centro Paveldimųjų medžiagų apykaitos ligų ir visuotinio naujagimių tikrinimo laboratorijoje darbo dienomis. Šie galimai sergančių PMAL ir gydomų naujagimių tyrimai turi būti atliekami per 24–48 valandas nuo mėginių pristatymo laiko.
- ❑ III lygio neonatologijos paslaugas teikiančiame stacionare turi būti N-karbamilglutamato, kuriuo gydoma hiperamonemija organoacidurijos metu.

Personalo mokymo planas (1)

- ❑ Teorinė informacija ir procedūros įsisavinimo bei praktinio taikymo aspektai (žr. Metodikos aprašą).
- ❑ Rekomenduojama neonatologams, vaikų ligų gydytojams, slaugytojams ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams, teikiantiems sveikatos priežiūrą naujagimiams stacionare, įsisavinti savarankiškai, po to aptarti bendro susirinkimo (skyriuose ar ligoninės padalinyje) metu.
- ❑ Numatomos teorinio aptarimo ir pratybų datos.

Metodikos „PAVELDIMŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ NAUJAGIMYSTĖS LAIKOTARPIU DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS“ įgyvendinimo auditas

- Tikslas – užtikrinti savalaikę PMAL diagnostiką ir gydymą, siekiant sumažinti komplikacijų dažnį.
- Tvarka:
 - Atliekamas IIB ir III lygio neonatologijos paslaugas teikiančiuose stacionaruose.
 - Atsakingo už metodikos įgyvendinimo auditą asmens (gydytojo neonatologo) paskyrimas.
 - Auditas atliekamas pagal pateiktus auditui kriterijus:
 - vieną kartą per 6 mėnesius;
 - audito rezultatų aptarimas su bendradarbiais;
 - sprendimų priėmimas ir suderinimas su administracija.
- Konkretūs PMAL atvejai aptariami bendruose Lietuvos neonatologų seminaruose.

METODIKA

**PAVELDIMŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ
NAUJAGIMYSTĖS LAIKOTARPIU DIAGNOSTIKA IR
GYDYMAS**

IV. METODIKOS AUDITO APRAŠAS

1. Išsamus įdiegtos metodikos efekto ligoninėje audito aprašas.

- 1.1. Auditą turėtų atlikti šališki ir nešališki asmenys: akušeriai, mikrobiologai, akušeriai-ginekologai, neonatologai, farmacininkai, vaikų ligų gydytojai, bendrosios praktikos gydytojai bei klinikinio audito personalas.
- 1.2. Kartą per 6 mėnesių antrinio ir tretinio lygio akušerijos ir neonatologijos paslaugas teikiančiuose stacionaruose atliekamas įdiegtos metodikos efekto ligoninėje auditas.
- 1.3. Auditas vykdomas naujagimių skyriuose.
- 1.4. Audito tikslai.
 - 1.4.1. Paveldimų medžiagų apykaitos ligų diagnostikos auditas (ar atlikti būtini PMAL diagnostikai biocheminiai tyrimai).
 - 1.4.2. Naujagimio, kuriam buvo įtarta, kad yra PMAL, perkėlimo į III lygio paslaugas teikiančią stacionarą auditas (ar naujagimis laiku perkeltas į III-inio lygio paslaugas teikiančią stacionarą).
- 1.5. Audito priemonės.
 - 1.5.1. Paveldimų medžiagų apykaitos ligų diagnostikos auditui: ligos istorijos naujagimių, kuriems nustatyta:
 - PMAL;
 - vandenė dėl neaiškios priežasties;
 - hepatitas dėl neaiškios priežasties;
 - neaiškios priežasties sepsis, dėl kurio naujagimis mirė (žr. Metodikos aprašą).
 - 1.5.2. Naujagimių, kuriems įtarta, kad yra PMAL, perkėlimo į III lygio paslaugas teikiančią stacionarą: ligos istorijos naujagimių, kuriems nustatyta PMAL.
- 1.6. Audito metu vertinami kriterijai.
 - 1.6.1. Ar atlikti būtini PMAL diagnostikai biocheminiai tyrimai.
 - 1.6.2. Ar naujagimis, kuriam įtarta, kad serga PMAL, laiku perkeltas į III lygio paslaugas teikiančią stacionarą.
- 1.7. Pokalbis su administracija anonimiškai pateikiant audito rezultatus ir sprendžiant problemas.
- 1.8. Konkrečius PMAL atvejus aptarti bendruose Lietuvos neonatologų seminaruose.

2. Išsamus auditorių funkcijų aprašymas.

- 2.1. Auditorius patikrina visas ligos istorijas naujagimių, kuriems nustatyta:
 - PMAL;
 - vandenė dėl neaiškios priežasties;
 - neaiškios priežasties sukeltas hepatitas;
 - neaiškios priežasties sukeltas sepsis, dėl kurio naujagimis mirė.
- 2.2. Įvertina.
 - 2.2.1. Ar atlikti būtini PMAL diagnostikai biocheminiai tyrimai.
 - 2.2.2. Ar naujagimis laiku perkeltas į III lygio neonatologijos paslaugas teikiančią stacionarą.
- 2.3. Audito metu pildoma duomenų anketa kiekvienam naujagimiui. Pacientus identifikuojanti informacija niekada neturi būti paviešinta.

3. Svarbiausių kriterijų, kuriuos įtraukus į informacinę sistemą būtų galima daryti įdiegtos metodikos efektyvumo analizę nacionaliniu mastu, sąrašas.

- Organoacidurija.
- Riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimas.
- Šlapalo sintezės sutrikimas.

4. Priedai.

1 priedas. Audito metu vertinami kriterijai

I priedas. Audito metu vertinami kriterijai

Klausimas	Taip	Ne
1. Ar atlikti būtini PMAL diagnostikai biocheminiai tyrimai?		
2. Ar naujagimis laiku perkeltas į III-inio lygio paslaugas teikiantį stacionarą?		

5. Literatūros sąrašas.

1. Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH. (editors) Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment. 5th Edition. Springer 2012.
2. Nenad Blau, Georg F Hoffmann, James Leonard, Joe TR Clarke (EDS). Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases. Springer 2006.
3. Georg F Hoffmann, Johannes Zschocke, William L Nyhan (Editors). Inherited metabolic diseases. Springer 2010.
4. L. Cimbalistienė. Paveldimos medžiagų apykaitos ligos. VU, Vilnius. 2008. P256.
5. Sutton V.R. Inborn errors of metabolism: Epidemiology, pathogenesis, and clinical features .
www.Uptodate.com, Mar 2014

METODIKA

**PAVELDIMŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ
NAUJAGIMYSTĖS LAIKOTARPIU DIAGNOSTIKA IR
GYDYMAS**

V. INFORMACIJA VISUOMENEI

Kas yra paveldimos medžiagų apykaitos ligos?

Paveldimos (įgimtos) medžiagų apykaitos ligos – tai ligos, kurių metu organizme sutrinka tam tikrų cheminių medžiagų gamyba ir virtimas kitomis medžiagomis. Paveldimų medžiagų apykaitos ligų priežastis – paveldėti organizmo ląstelėse esančių genų pokyčiai. Paveldimos medžiagų apykaitos ligos yra monogeninės ligos, kurios pasireiškia dėl vieno geno pokyčių. Ligos atsiradimas priklauso nuo pakitusio geno funkcijos. Visi žmonės turi po dvi kiekvieno geno kopijas (mokslinis terminas – alelis). Vienas alelis paveldimas iš tėvo, kitas iš motinos. Asmenys, turintys vieną pakitusį alelį, neserga liga, tačiau yra mutacijos nešiotojai. Tokio atvejo pavyzdys yra fenilketonurija – liga, kuri pažeidžia galvos smegenis. Kai būna pakitęs tik vienas alelis, žmogus neserga liga, bet nešioja mutaciją. Tokie žmonės vadinami sveikais nešiotojais. Nešiotojams retai kada atsiranda ligos simptomų, tačiau jei du nešiotojai susilaukia vaikų, atsiranda 25 proc. tikimybė, kad vaikas paveldės pakitusias genų kopijas ir sirgs šia liga.

Pakitęs genams, pakinta baltymų sudėtis, sutrinka fermentų veikla, dėl to taip pat sutrinka angliavandenių, aminorūgščių, organinių rūgščių, mukopolisacharidų, riebalų, vitaminų, purinų, pirimidinų, porfirinų bei kitų medžiagų apykaita. Nuo to, kokių medžiagų apykaita sutrinka, priklauso, kokia liga susirgs vaikas ir kaip ji pasireikš.

Šiuo metu žinoma daugiau nei 1500 paveldimų medžiagų apykaitos ligų. Paveldima medžiagų apykaitos liga susergera 1 naujagimis iš 600 – 2000 gimusiųjų. Šios ligos gali pasireikšti įvairiu žmogaus amžiaus tarpsniu – nuo vaikystės iki senatvės. Apie 100 paveldimų medžiagų apykaitos ligų pasireiškia naujagimystėje ir dažnai lemia ankstyvą mirtingumą arba sunkią negalią. Mažiausiai 31 paveldima medžiagų apykaitos liga gali būti staigios kūdikio mirties sindromo priežastis.

Kaip pasireiškia paveldima medžiagų apykaitos liga?

Ligos požymių atsiradimas ir progresavimas priklauso nuo konkrečios ligos.

Vienos pasireiškia tuojau po gimimo: staiga pablogėja sveiko naujagimio būklė, sutrinka kvėpavimas, atsiranda traukuliai, ryškus raumenų tonuso padidėjimas ar sumažėjimas, sutrinka sąmonė, atsiranda mieguistumas arba didelis dirglumas, pablogėja apetitas, atsiranda stiprus galūnių drebulys.

Kitos ligos pasireiškia tik po kelių mėnesių ar net kelerių metų.

Kaip nustatoma medžiagų apykaitos liga?

Paveldimos medžiagų apykaitos ligos nustatomos kraujo, šlapimo ir smegenų skysčio tyrimais. Jei reikia, imamas kepenų, raumenų, odos gabaliukas diagnozei patikslinti.

Taip pat reikia atlikti krūtinės ląstos rentgenologinį tyrimą, ultragarsinius širdies, kepenų, inkstų, blužnies, galvos smegenų tyrimus.

Retų ligų diagnostika – itin sudėtingas dalykas, nes reikia brangios įrangos, specialių tyrimo metodų.

Biocheminiai genetiniai ir molekuliniai genetiniai tyrimai atliekami Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Medicininės genetikos centre. Jei reikia, kraujo, šlapimo ir kiti mėginiai siunčiami tirti į kitų pasaulio šalių klinikas.

Kaip gydoma paveldima medžiagų apykaitos liga?

Anksti diagnozavus kai kurias paveldimas medžiagų apykaitos ligas ir paskyrus tinkamą dietą, vaistus, galima išvengti ligos komplikacijų. Kitoms ligoms, deja, tinkamo gydymo nėra, jų prognozė bloga.

Ar galima nustatyti paveldimą medžiagų apykaitos ligą iki gimimo?

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Medicininės genetikos centro specialistai konsultuoja šeimas ir įvertina paveldimos medžiagų apykaitos ligos pasikartojimo riziką. Nėštumo metu (12–13 nėštumo savaitę) gali būti rekomenduojama ankstyva prenatalinė diagnostika: galima iširti, ar vaisius sirgs ta liga, kurios nešiotojai yra tėvai.