



NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA
Eiropas Sociālais
fonds

I E G U L D Ī J U M S T A V Ā N Ā K O T N Ē

Eiropas Sociālā fonda projekta Nr. 9.2.6.0/17/I/001
“Ārstniecības un ārstniecības atbalsta personāla kvalifikācijas uzlabošana”

JAUNDZIMUŠĀ IZŽĀVĒTA ASINS PILIENA SKRĪNINGS

Rīga

2021

ANOTĀCIJA

Metodiskais materiāls ir sagatavots un paredzēties visiem speciālistiem (neonatalogiem, pediatriem, ģimenes ārstiem, vecmātēm, medicīnas māsām u. c.), kas iesaistīti medicīnas aprūpē. Ņemot vērā, ka no 2019. gada 1. jūlija Latvijā ir paplašināts jaundzimušo skrīnings, speciālistiem nepieciešams iegūt informāciju par retajām slimībām, kuras ir iekļautas jaunajā mātes un bērna aprūpes plānā.

Metodisko materiālu mērķis ir iepazīstināt lasītājus ar jaundzimušo skrīninga parauga paņemšanas pamatprincipiem un sešām slimībām, kuras iekļautas skrīninga programmā – fenilketonūriju, galaktozēmiju, iedzimtu biotinidāzes deficītu, hipotireozi, virsnieru garozas hiperplāziju un cistisko fibrozi pamata līmenī, lai sniegtu priekšstatu par to, kas ir šīs slimības, kādas ir mūsdienu terapijas un diagnostikas iespējas, kāda informācija sniedzama vecākiem, kad slimība tiek diagnosticēta.

Šie metodiskie materiāli sagatavoti, izmantojot jaunāko zinātnisko literatūru un publikācijas, kā arī starptautiskās vadlīnijas.

Autori Madara Kreile (Auzenbaha), Iveta Dzīvīte-Krišāne, Dagne Grāvele, Madara Mašinska, Elina Aleksejeva, Olga Ļubina.

SATURA RĀDĪTĀJS

IEVADS	5
1. PAREIZA SKRĪNINGA PARAUGA PAŅEMŠANA UN NOGĀDĀŠANA LABORATORIJĀ	6
2. FENILKETONŪRIJA, TĀS SKRĪNINGS JAUNDZIMUŠAJIEM.....	9
3. IEDZIMTA HIPOTIREOZE, TĀS SKRĪNINGS JAUNDZIMUŠAJIEM	11
4. IEDZIMTA VIRSNIERU GAROZAS HIPERPLĀZIJA	17
5. CISTISKĀ FIBROZE, TĀS SKRĪNINGS JAUNDZIMUŠAJIEM	20
6. BIOTINIDĀZES DEFICĪTS, TĀS SKRĪNINGS JAUNDZIMUŠAJIEM.....	23
7. GALAKTOZĒMIJA, TĀS SKRĪNINGS JAUNDZIMUŠAJIEM	25
7.1. Klasiskā galaktozēmija	25
7.2. Citu tipu galaktozēmijas	26
8. UZTURA TERAPIJA PACIENTIEM AR SKRĪNINGĀ IEKĻAUTĀM UN DIAGNOSTICĒTĀM PATOLOĢIJĀM.....	27
IZMANTOTĀS LITERATŪRAS UN AVOTU SARAKSTS.....	31

SAĪSINĀJUMU UN NOSACĪTO APZĪMĒJUMU SARAKSTS

17-OHP	17-hidroksiprogesterons
21-H	steroīdu 21- hidroksilāze
AKTH	adrenokortikotropais hormons
BKUS	Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
CF	cistiskā fibroze
CFTR	CF transmembrānais regulatorais gēns
Cl	hlors
CNS	centrālā nervu sistēma
CT	datortomogrāfija (<i>computer tomography</i>)
EKG	elektrokardiogramma
FKU	fenilketonūrija
FT4	brīvais tiroksīns
IH	iedzimta hipotireoze
IRT	imūnreaktīvais tripsinogēns
IVGH	iedzimta virsnieru garozas hiperplāzija
LOR	otorinolaringologs
MRI	magnētiskās rezonanses izmeklējums
Na	nātrijs
NVD	Nacionālais veselības dienests
<i>Phe</i>	fenilalanīns
PVA	primārās veselības aprūpes ārsts
<i>Tyr</i>	tirozīns
<i>TRH</i>	tireotropīnu atbrīvojošais hormons
<i>TSH</i>	tiroīdstimulējošais hormons
T4	tiroksīns

IEVADS

No 2019. gada 1. jūlija Latvijas Republikā tika uzsākts paplašināts jaundzimušo skrīnings. Līdz šim ilgstoši vienīgās slimības, kurām tika veikts jaundzimušo skrīnings, bija fenilketonūrija un iedzimtā hipotireoze. Abas šīs slimības ir diezgan bieži sastopamas Latvijas iedzīvotāju vidū un ir ārstējamas ar vienkāršiem, lētiem līdzekļiem. Uzsākot paplašinātu jaundzimušo skrīningu, rodas nepieciešamība speciālistus iepazīstināt ar vēl četrām retām slimībām – cistisko fibrozi, iedzimtu virsnieru garozas hiperplāziju, iedzimtu biotinidāzes deficītu un klasisko galaktozēmiju. Retās slimības sastop reti – 1 uz 2000 cilvēku. Vairums ārstu šīs slimības nekad nav redzējuši. Tādēļ speciālistiem pietrūkst zināšanu par šo slimību būtību, kā rezultātā var rasties grūtības pamatot vecākiem skrīninga nepieciešamību, kā arī ietekmēt speciālista rīcību, ja skrīninga rezultātos ir novirzes no normas.

Šajā metodiskajā materiālā ir apkopota īsa informācija par pareizu un precīzu skrīninga procesa nodrošināšanu, kā arī visām sešām paplašinātajā jaundzimušo skrīningā iekļautajām slimībām. Lasītājs tiks iepazīstināts ar slimību epidemioloģiju, klasiskajiem simptomiem, pamata diagnostikas metodēm un būtiskākajiem ārstēšanas principiem.

Ņemot vērā, ka slimības ir sarežģītas un specifiskas, metodiskajā līdzeklī ir atspoguļota tikai pamata informācija, vēršot uzmanību uz to, ka pilnvērtīgu slimību diagnostiku, izvērtēšanu, ārstēšanu un novērošanu veic pieredzējuši speciālisti – bērnu endokrinologi, bērnu pulmonologi, ģenētiķi, pediatri ar kompetenci retajās slimībās un daudzi citi kolēģi.

Metodisko materiālu galvenais mērķis ir veidot priekšstatu par jaundzimušo skrīningā iekļautajām retajām slimībām. Padziļinātu, pilnvērtīgu informāciju varēs iegūt, apmeklējot kursus, kuriem šie metodiskie materiāli ir izstrādāti.

1. PAREIZA SKRĪNINGA PARAUGA PAŅEMŠANA UN NOGĀDĀŠANA LABORATORIJĀ

Latvijas teritorijā jaundzimušā bērna aprūpes un izmeklēšanas kārtību nosaka Ministru kabineta (turpmāk MK) noteikumi Nr. 611, kuros 1. pielikuma III daļas “Jaundzimušā veselības aprūpe” 13. punktā ir norādīts, ka agrīnā neonatālā periodā visiem jaundzimušajiem ir jāveic jaundzimušo skrīninga paraugu ņemšana iedzimto patoloģiju diagnostikai [1].

Rīcība ar jaundzimušo paraugiem aprakstīta NVD mājaslapā, sadaļā “Veselības aprūpes pakalpojumi” – “Profilaktiskās pārbaudes” – “Bērniem”, kur norādīts, ka iegūtie jaundzimušo paraugi nosūtāmi izmeklēšanai uz BKUS laboratoriju.

Paraugu ņemšanas kārtība jaundzimušo skrīningam ir ievietota BKUS mājaslapā sadaļā “Profesionāļiem” – “Ārstniecība” – “Paplašinātais jaundzimušo skrīnings”, kurā ir aprakstīta skrīninga parauga ņemšanas tehnika, pavadošās dokumentācijas aizpilde, parauga sagatavošana sūtīšanai.

Paraugu ņem no visiem dzīvi dzimušiem jaundzimušajiem 3. diennaktī (60 stundas) pēc dzimšanas, bet ne agrāk kā 48 stundas pēc dzimšanas un ne vēlāk kā 72 stundas pēc dzimšanas. Pirms asiņu ņemšanas jaundzimušajam vismaz divas diennaktis jāsaņem mātes piens vai mātes piena aizvietotājs. Ja jaundzimušajam nepieciešama eritrocītu masas transfūzija skrīninga paraugu ņemšanai paredzētajā laikā vai pirms tās, tad skrīninga materiālu ņem pirms transfūzijas, norādot par to nosūtījumā.

Kā pareizi paņemt izmeklējumam nepieciešamo materiālu?

1. Aizpildīt visu prasīto informāciju izmeklējuma pieteikumā:
 - pacienta identifikācijas datus (jaundzimušā un mātes datus);
 - informāciju par materiālu;
 - informāciju par nosūtītāju;
 - informāciju par esošo ģimenes ārstu;
 - mātes rakstiska piekrišana ģimenes ārsta informēšanai.
2. Dezinficēt rokas, uzvilkt cimdus,
3. Lai iegūtu kvalitatīvu paraugu pilnā apjomā, jaundzimušā pēdu pirms parauga ņemšanas vēlams sasildīt.
4. Veic kapilārā materiāla noņemšanu jaundzimušajiem no papēža laterālās virsmas (nerekomendē paraugu ņemt no citām vietām, piemēram, kājas īkšķa vai roku pirkstiem, jo, izdarot griezumu skrīninga materiāla paņemšanai vajadzīgā dziļumā un garumā, ir liels risks traumēt kaulu vai nervus).

Lai iegūtu kvalitatīvu asins pilienu, rekomendējamais lancetes izmērs ir 1 mm × 2,5 mm.

5. Pirmo asins pilienu ir viegli noslaucīt ar sterilu marles spilventiņu (sākotnējais asins piliens satur audu šķidrumus).
6. Ar filtrpapīru viegli pieskarties jaunajam, lielajam asins pilienam, nepieļaujot papīra pieskaršanos jaundzimušā ādai.
7. Ļaut asinīm pilnībā aizpildīt apli, uzklājot asinis tikai uz vienas filtrpapīra puses un ļaujot tām izsūkties cauri filtrpapīra lapiņai (asins plūsmas uzlabošanai var ļoti viegli, ritmiski paspaidīt kāju ap dūriena vietu).
8. Aizpildīt visus atlikušos apļus tādā pašā veidā, kā aprakstīts iepriekš.
9. Dūriena vietai uzlikt sterilu salveti. [25]

Nepieciešamais materiāla daudzums

Veidlapas ir papildinātas ar daļu materiāla paņemšanai, kas ražota no speciāla filtrpapīra. Šī filtrpapīra biezums un uzsūkšanas spēja ir standartizēta, un kartiņas aplīši ir iespiesti tā, lai, aizpildot tos ar asinīm, iegūtu analīzei nepieciešamo asiņu daudzumu.

Nedrīkst izmantot šļirci! Materiālu uznesot uz aplīša no šļirci, var veidoties situācija, kad asiņu daudzums ne tikai iesūcas filtrpapīrā nepieciešamajā apjomā, bet veido papildu slāni. Veicot skrīninga izmeklējumus no šādiem paraugiem, paņemtais parauga tilpums var būt lielāks, tādējādi izmainot testēšanas rezultātu. Bērnā asins paraugs izmeklēšanai būs jāņem atkārtoti.

Gadījumos, kad jaundzimušais tiek izrakstīts no stacionāra līdz 48. dzīves stundai, dzemdību nodaļa organizē materiāla paņemšanu 48–72 stundas pēc dzimšanas.

Materiāla sagatavošana nogādāšanai laboratorijā

Asins paraugi jāžāvē horizontālā stāvoklī istabas temperatūrā ne mazāk kā 3 stundas, līdz paraugs pilnībā izžuvis. Nedrīkst žāvēšanai izmantot apkures ierīces, galda lampas, žāvēt tiešā saules staru iedarbībā vai siltā gaisa plūsmā.

Materiāla noraidīšanas vai neprecīzu rezultātu izraisošie kritēriji

Paraugi tiek noraidīti, ja ir ar asinīm nepilnīgi piepildīti aplīši, kā “aplietas” (ar pārāk daudz materiāla) filtrpapīra lapiņas, nav korekti aizpildīta pavadošā dokumentācija, paraugs paņemts ātrāk nekā 48 stundas pēc dzimšanas, nav norādīti dati par parauga ņemšanas laiku.

Paraugu stabilitāte un transportēšana

Pilnībā izžāvētas filtrpapīra kartiņas ieliek aploksnē un aizlīmē. Izžāvētās filtrpapīra kartiņas līdz nogādāšanas brīdim uzglabā istabas temperatūrā no +18 °C līdz +25 °C. Nedrīkst paraugus likt polietilēna iepakojumā, atstāt saules staru iedarbībā un siltumā vai transportēt neizžāvētus paraugus. Paraugus nogādā BKUS laboratorijā ne retāk kā divas reizes nedēļā.

Atkārtoti pieprasījumi skrīninga materiālam

Ja primārā skrīninga materiāls ir noraidīts vai iegūtie rezultāti atšķiras no atbilstošā vecuma references vērtībām [31], laboratorija nosūta pieprasījumu atkārtota skrīninga veikšanai. Parauga savākšana un pavadošā dokumenta aizpildīšana notiek kā primārā skrīninga parauga gadījumā.

2. FENILKETONŪRIJA, TĀS SKRĪNINGS JAUNDZIMUŠAJIEM

Fenilketonūrija ir biežākā aminoskābju vielmaiņas patoloģija, kura pārmantojas autosomāli recesīvi. Sastopamības biežums Eiropā ir apmēram 1 : 10000, Latvijā 1 : 6190. Salīdzinoši bieži fenilketonūrija ir sastopama Turcijā un Irījā, kur sastopamības biežums ir attiecīgi 1 : 2600 un 1 : 4500. Ļoti reti sastopama fenilketonūrija ir Somijā – 1 : 200 000.

Fenilketonūrijas iemesls ir enzīma fenilalanīna hidroksilāzes deficīts, kā rezultātā neaizvietojamā aminoskābe fenilalanīns (*Phe*) netiek pārvērsta tirozīnā (*Tyr*), tāpēc *Phe* uzkrājas, bet tirozīns trūkst. Bez specifiskas dietoterapijas pacientiem ar fenilketonūriju attīstās dziļa garīga atpalicība [32].

Gandrīz visās valstīs, kurās tiek veikts jaundzimušo skrīnings, fenilketonūrija ir iekļauta jaundzimušo skrīningā, kas tiek veikts no izžāvēta asins piliena parauga. Latvijā skrīnings tika uzsākts 1985. gadā (Rīgā jau 1980. gadā). Normas gadījumā skrīninga paraugā *Phe* līmenim jābūt zemākam par 1,7 mg%. Gadījumā, ja līmenis pārsniedz 1,7 mg%, paraugs jāņem atkārtoti; ja *Phe* saglabājas 2–6 mg% robežās, tad pacientu novēro; visos gadījumos, kad *Phe* augstāks par 6 mg% ārstēšana jāuzsāk nekavējoties. Zīdaiņa vecumā bērns pārtiek no specializētas aminoskābju formulas un mātes piena vai adaptētā maisījuma. Vēlāk, bērnam pieaugot, pakāpeniski tiek dots uzturs ar samazinātu olbaltumvielu daudzumu un specializētu maisījumu.

Klīniski pastāv fenilketonūrijas iedalījums pēc individuālās *Phe* tolerances, kad smagākajos gadījumos pacients diennakts laikā var uzņemt mazāk nekā 250–350 mg *Phe* un vieglākajos gadījumos pat līdz 600 mg, taču reālajā dzīvē *Phe* toleranci precīzi noteikt ir ļoti grūti [41].

Klasiskas fenilketonūrijas gadījumos atļautais dabīgo olbaltumvielu daudzums uzturā ir 5–10 g dienā. Gadījumos, ja šī stingrā diēta netiek ievērota visa mūžā garumā vai diagnoze tiek noteikta novēloti, pacientam attīstās virkne klīnisko simptomu – garīga atpalicība, krampji, ekzēma, specifiska “peļu smaka” [4].

Maksimālais pieļaujamais *Phe* līmenis bērnam līdz 12 gadu vecumam un grūtniecei ir 6 mg%, pusaudžiem pēc 12 gadu vecuma un pieaugušiem – 10 mg%. Interesanti, ka arī par 2 mg% zemāks *Phe* līmenis netiek rekomendēts, jo var kavēt bērna fizisko attīstību.

Šobrīd reģistrēti divi medikamenti FKU ārstēšanai, un viens no tiem pieejams arī Latvijā. *Sapropterin* (*Kuvan*®) ir dabīgā enzīma tetrahydrobiopterīna, kurš piedalās reakcijā, kurā *Phe* tiek pārveidots par *Tyr*, rūpnieciski ražots analogs, bet tas piemērots tikai atsevišķos gadījumos. Kuros gadījumos *Kuvan* piemērots, var noteikt jaundzimušo vecumā, veicot proves testu, vai

vēlākā vecumā atkarībā no mutācijām gēnā, kas radījušas enzīma deficītu. Ja pacientam abas ir tā sauktās “0” mutācijas, kad enzīms netiek ražots vispār, tad šis medikaments nedarbosies. Otra medikamenta nosaukums ir *Pegavlise*, kas balstās uz enzīma aizvietošanas pamatprincipiem, taču šim medikamentam novēro daudz blakņu, tāpēc tas šobrīd Latvijā nav pieejams [22; 46].

Būtiski ir zināt, ka nekontrolēta fenilketonūrija grūtniecei ir teratogēns faktors auglim. Tas var izraisīt augļa attīstības aizkavēšanos, mikrocefāliju, zemu intelektu un iedzimtus defektus, kā, piemēram, iedzimtu sirdskaiti [35].

Specifisko ārstēšanu rekomendē uzsākt jebkurā vecumā, jo, lai gan garīgās attīstības traucējumi nav atgriezeniski, tomēr, ja fenilalanīna līmenis asinīs normalizējas, tad mazinās krampju intensitāte, uzlabojas ādas stāvoklis un ir nepieciešams īsāks kopējais aprūpes laiks [5].

3. IEDZIMTA HIPOTIREOZE, TĀS SKRĪNINGS JAUNDZIMUŠAJIEM

Definīcija

Iedzimta hipotireoze ir iedzimta vairogdziedzera metabolisma saslimšana, kam raksturīga pazemināta vairogdziedzera hormonu produkcija un hipotireozes klīniskie simptomi.

Epidemioloģija

- Iedzimtas hipotireozes biežums ir 1 : 4000 jaundzimušo.
- Klīnisko manifestāciju novēro jaundzimušo vecumā vai agrā bērnībā.
- Meitenēm iedzimtu hipotireozi sastop divas reizes biežāk nekā zēniem.

Patogēnēze

- 90% gadījumu iedzimtas hipotireozes iemesls ir vairogdziedzera attīstības traucējumi (disģenēze, hipoplāzija, aģenēze, ektopija), kuri var būt saistīti ar ģimenes anamnēzi vai arī sporādiski.
- Vairumam jaundzimušo ar traucētas attīstības izraisītu iedzimtu hipotireozi tūlīt pēc piedzimšanas hipotireozes simptomu nav, jo mātes tiroksīns (T4) iet cauri placentai un nodrošina tā līmeni augļa organismā līdz 50% no normas.
- Bez vairogdziedzera attīstības traucējumiem iedzimtu hipotireozi var izraisīt arī bloķējošās *TSH* receptoru antivielas, mātes ārstēšana ar radioaktīvā joda vai joda preparātiem, tireotropā hormona – rilīzinghormona (*TRH*) – vai *TSH* deficīts, perifēro audu nejutība pret *TSH* vai vairogdziedzera hormoniem, iedzimti vairogdziedzera hormonu perifērā metabolisma traucējumi.
- Pārmantotas vai *de novo* gēnu mutācijas, kuras skar vairogdziedzera attīstību regulējošos transkripcijas faktorus (*TTF1*, *TTF2* un *PAX8*), ir tikai 2% iedzimtas hipotireozes gadījumu.
- Apmēram 10% gadījumu iedzimtas hipotireozes iemesls ir kāds autosomāli recesīvi pārmantots vairogdziedzera hormonu sintēzes defekts. [3; 9; 19]

Iedzimtas hipotireozes iemesli [10; 19; 28]

- Vairogdziedzera disģenēze.
- Vairogdziedzera aģenēze.
- Hipoplastisks vairogdziedzeris.
- Ektopisks vairogdziedzeris (parasti – sublingvālas lokalizācijas).

Ar vairogdziedzera hormonu sintēzi vai darbību saistīti defekti

- *TRH* un/vai *TSH* deficīts.
- *TSH* receptoru defekts.
- G-proteīna defekts (*Albright* iedzimtās osteodistrofijas sindroma sastāvdaļa).
- T4 sintēzes defekti (dishormonoģenēze):
 - jodīda transporta defekts;
 - tireoīdperoksidāzes deficīts;
 - tireoglobulīna defekts;
 - dejodināzes deficīts.
- Pendreda sindroms.

Mātes slimības kā iedzimtas hipotireozes iemesls

- Mātes vairogdziedzera slimība ar transplacentāru antitireoīdperoksidāzes antivielu un antitireotropīna receptoru bloķējošo antivielu pievadi auglim.
- Mātes lietoti medikamenti (piemēram, karbimazols).

Citi iedzimtas hipotireozes iemesli

- Dauna sindroms.

Iedzimtas hipotireozes klasifikācija [10; 14; 19; 28]

1. Pastāvīgā iedzimtā hipotireoze:

1) vairogdziedzera disģenēze (80–90%):

- atireoze;
- vairogdziedzera ektoģenēze;
- vairogdziedzera hipoplāzija;

2) vairogdziedzera dishormonāla ģenēze:

- joda transporta vai organifikācijas defekti;
- tireoglobulīna sintēzes defekti;
- jodtirozīna dejodināzes defekti;
- *TSH* rezistences sindroms, *TSH* receptoru gēnu mutācijas;
- vairogdziedzera hormonu rezistences sindroms;
- Pendreda sindroms;

3) sekundārā / terciārā hipotireoze:

- hipotalāma patoloģijas:
 - *TRH* deficīts vai rezistence;
 - septooptiskā displāzija;

- hipofīzes patoloģijas:
 - hipofīzes attīstību ietekmējošo gēnu (POU1F1 un PROP-1) mutācijas;
 - hipofīzes hipoplāzija vai aplāzija;
 - neirohipofīzes ektopija.

2. Transitīvā iedzimtā hipotireoze:

- 1) medikamentozā terapija: mātei – joda preparāti, terapija ar radioaktīvo jodu, amiodarons, PASS, litija un kobalta preparāti, jodu saturošas kontrastvielas, antitiroīdie medikamenti; bērnam – steroīdi, dopamīns;
- 2) prenatāls vai postnatāls joda deficīts vai ekscess;
- 3) neiznēsātība (< 27 gestācijas nedēļas);
- 4) kritiski slimiem jaundzimušajiem intensīvajā terapijā;
- 5) malnutricija;
- 6) mātes antitireoīdās antivielas;
- 7) traumatisks vairogdziedzera bojājums.

3. Iedzimta hipotireoze ar vēlīnu manifestāciju:

- 1) ektopisks vai hipoplastisks vairogdziedzeris;
- 2) pārmantots vairogdziedzera hormonu sintēzes daļējs deficīts;
- 3) perifēra rezistence pret vairogdziedzera hormoniem.

Iedzimtas hipotireozes klīniskā aina

1. Neiroloģiskās manifestācijas:
 - muskulatūras hipotonija, ļoti mierīgs, maz raudošs, “labs bērns”, psihomotorās attīstības aizture, somnolence, hipodinamija, miopātija, hipomīmija.
2. Respiratorās manifestācijas:
 - apnoja, nazāla obstrukcija, smakšanas pazīmes bērna barošanas laikā, skaļa elpošana, respiratorā distresa sindroms.
3. Kardiālās manifestācijas:
 - kardiomegālija, bradikardija, dažādi auskultatīvi sirds trokšņi.
4. Gastrointestinālās manifestācijas:
 - aizcietējumi, aizkavēta zobu šķilšanās, slikta ēstgriba, liels dzimšanas svars, liela mēle – makroglosija, ilgstoši saglabājas jaundzimušo dzelte, nabas trūce.
5. Ādas, zemādas manifestācijas:
 - karotēmija (dzeltenīga āda); vēsa, sausa, marmorizēta āda; ādas lobīšanās, miksedēma; ārējo ģenitāliju tūska; rupji, plāni (reti), lūstoši mati; zema matu augšanas līnija; perifērā cianoze.

6. Muskuļu un skeleta manifestācijas:

- normāls ķermeņa svars, bet mazs augums; īsi, plati roku pirksti; drukns augums (muskulatūras pseidohipertrofija); aizkavēta kaulu nobriešana; rupji sejas vaibsti.

7. Citi simptomi:

- zema, rupja balss; hipotermija.

8. Endokrīnās manifestācijas:

- vairogdziedzera struma, hipoglikēmija, mazs augums, vēlīna pubertāte.

Izmeklējumi [9; 10; 14; 19]

1. Iedzimtas hipotireozes skrīnings

Visi jaundzimušie 48–72 stundu vecumā tiek pārbaudīti uz *TSH*, ņemot šajā laikā asins pilienus uz filtrpapīra, ko nosūta izmeklēšanai uz BKUS.

Jebkurā vecumā skrīnings uz iedzimtu hipotireozi ir skrīnings uz primāru hipotireozi.

Ja skrīninga rezultāts ir pozitīvs, tad jaundzimušie nekavējoties atkārtoti jāizmeklē uz *TSH* un *FT4*, lai vajadzības gadījumā neatliekami uzsāktu aizvietojošu terapiju ar vairogdziedzera hormoniem.

Apkopota klīniskā pieredze liecina, ka ļoti neiznēsātiem jaundzimušajiem (ar dzimšanas svaru līdz 1500 g) un smagi slimiem jaundzimušajiem ar jebkuru svaru vairogdziedzera funkcijas skrīnings ir jāatkārto, jo viņiem veiktā izmeklēšana vai ārstēšana (piemēram, antiseptiska ādas apstrāde ar jodu, hemotransfūzijas vai dopamīna infūzijas) var ietekmēt iniciālā skrīninga rezultātus. Šo skrīningu ieteicams atkārtot arī zīdaiņiem ar iedzimtu sirdskaitei, jo tā nereti ir saistīta ar iedzimtu hipotireozi.

Atkārtotais skrīnings minētajos gadījumos būtu jāveic 28. dzīves dienā, bet neiznēsātiem bērniem ar dzimšanas svaru līdz 1000 g – arī pirms izrakstīšanas no stacionāra. Ir atklāts, ka reizēm šiem bērniem ir novēlota *TSH* paaugstināšanās un *FT4* pazemināšanās. Tomēr biežāk vairogdziedzera funkcijas traucējumi šajās jaundzimušo grupās ir transitīvi.

Jaundzimušo skrīningā nevar konstatēt centrālu hipotireozi!

2. Asins seruma izmeklēšana:

- paaugstināts *TSH* un pazemināts *FT4*;
- anēmija;
- hiperbilirubinēmija (uz brīvā bilirubīna rēķina).

3. Radioloģiskie izmeklējumi:

- ehokardioskopija – kardiomegālija, ± perikarda izsvīdums, iedzimta sirdskaite;
- EKG – zemas voltāžas P, QRS un T zobi.

Ārstēšana [9; 14; 19; 28]

1. Sākotnējā terapija:

- ja ir pozitīvs skrīninga rezultāts, aizvietojoša vairogdziedzera hormonu terapija jāsāk nekavējoties;
- levotiroksīna terapijas sākuma deva ir 6–10–15 mkg/kg ķermeņa svara diennaktī;
- terapijas deva jākoriģē atbilstoši *TSH*, *FT4* līmenim;
- lai panāktu normālu bērna psihomotoro attīstību, *TSH* līmenis jānormalizē vienas nedēļas laikā.

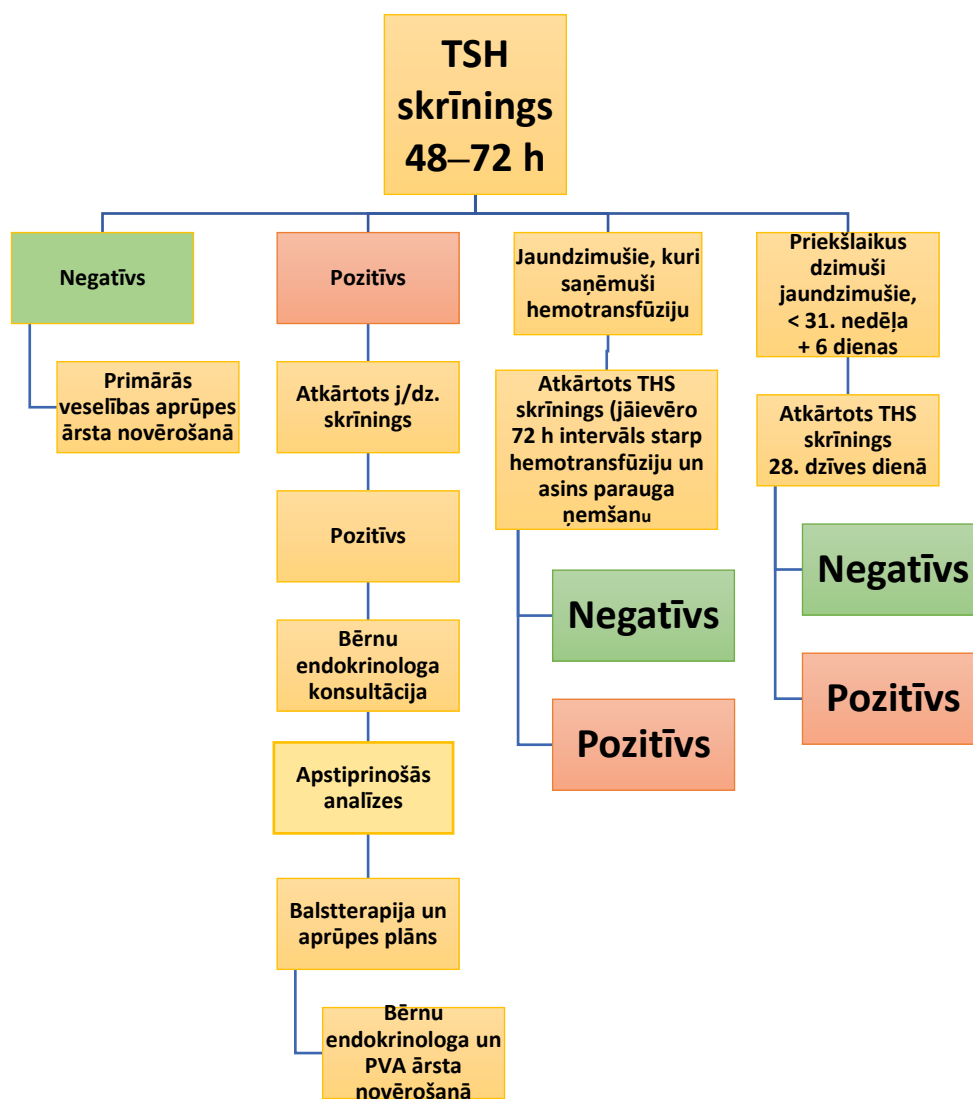
2. Balstterapija un aprūpe:

- novērošanas režīms:
 - 1, 2 un 4 nedēļas pēc levotiroksīna terapijas uzsākšanas;
 - pirmajos 6 mēnešos – katrus 2 mēnešus;
 - katrus 3–4 mēnešus no 6 mēnešu līdz 3 gadu vecumam;
 - katrus 6 mēnešus, līdz augšanas zonu aizvēršanās beigām;
- katru apmeklējuma reizi bērnam jākontrolē *TSH* un *FT4* līmenis asinīs, augšanas parametri un klīniskie kritēriji;
- terapijas mērķis ir normalizēt *TSH* līmeni – optimāli 0,5–2,0 mIU/L – un noturēt *FT4* līmeni, kas augstāks par pusi no bērna vecuma normas;
- *TSH* un *FT4* līmenis jānosaka 4 nedēļas pēc katras levotiroksīna devas maiņas;
- ja sākotnējais *TSH* līmenis ir zem 50 mIU/L un tas nepaaugstinās pēc jaundzimušā perioda, tad terapiju turpina līdz 3 gadu vecumam, pēc tam izvērtējot nepieciešamību turpināt;
- tā kā iedzimta hipotireoze ir mūžu ilga saslimšana, tad slimnieka aprūpē jānodrošina pēctecība.

Prognoze [3; 10; 14; 19]

Ja iedzimta hipotireoze tiek diagnosticēta ne vēlāk kā divu nedēļu vecumā, tad bērni var sasniegt normālu inteliģenci, augumu un dzīves kvalitāti.

Ja iedzimta hipotireoze tiek diagnosticēta novēloti, tad bērniem parasti ir traucēta garīgā attīstība, aizkavēta pubertāte, mazs augums un var attīstīties progresējoša ataksija.



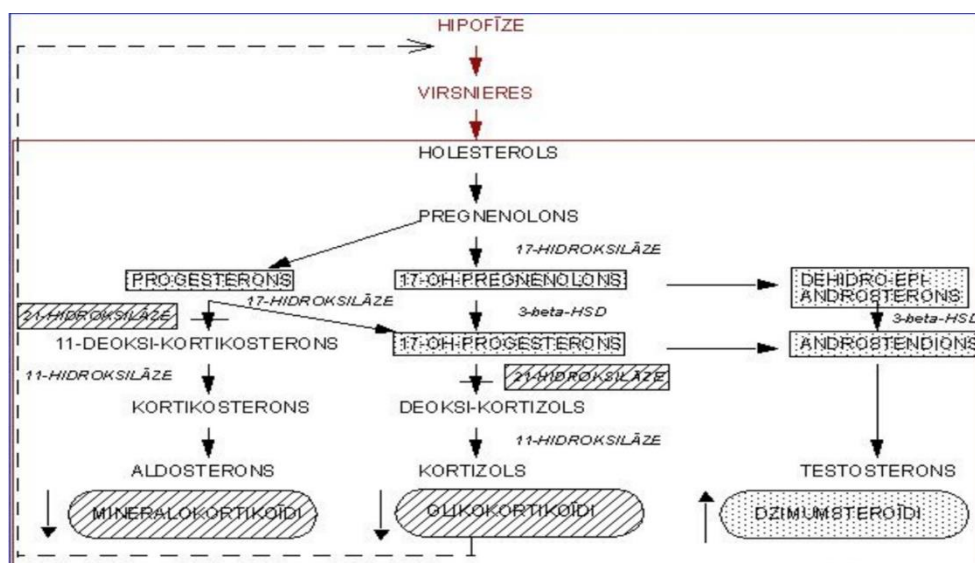
3.1. attēls. Rīcības algoritms pēc iedzimtas hipotireozes skrīninga

4. IEDZIMTA VIRSNIERU GAROZAS HIPERPLĀZIJA

Iedzimtu virsnieru garozas hiperplāziju pirmo reizi klīniski aprakstīja itāļu ārsts *Crecchio* 1865. gadā, bet tikai 1950. gadā, atklājot tās cēloni (kortizola sintēzes deficītu), kļuva iespējama šīs slimības ārstēšana.

Iedzimta virsnieru garozas hiperplāzija (IVGH) jeb adrenogēnais sindroms ir viens no visbiežāk sastopamajiem iedzimtiem metaboliem defektiem, kā pamatā ir autosomāli recesīvs, monogēni noteikts viena vai vairāku steroīdu biosintēzes enzīmu deficīts. Katra šī enzīma deficīts IVGH slimniekam izraisa savas tipiskas metabolas un klīniskas izpausmes, bet to kopēja raksturīga pazīme ir šādam slimniekam attīstījusies glikokortikoīdu nepietiekamība, kas izraisa kompensatoru, adrenokortikotropā hormona (AKTH) hiperstimulētu, virsnieru garozas hiperplāziju. [12; 33]

21-hidroksilāzes deficīta gadījumā kortizola biosintēze virsnieru garozā ir traucēta un tā līmenis asinīs pazeminās. Tas izraisa hronisku AKTH hipersekreciju, pastāvīgu adrenālo steroīdu biosintēzes stimulāciju, kortizola bioķīmisko prekursoru (17-OH-P) uzkrāšanos un to tālāku ieslēgšanos netraucēti noritošos virsnieru androgēnu veidošanās procesos. [17; 36; 38]



4.1. attēls. Virsnieru garozas steroidģenēze IVGH (21-hidroksilāzes deficīta) gadījumā

Steroīdu 21-hidroksilāze (21-H) ir mikrosomāls enzīms, un tā pieder citohroma P450 enzīmu grupai. Steroīdu biosintēzes ķēdē 21-H nodrošina 17-OHP un progesterona (P) pārvērtības attiecīgi par 11-deoksikortizonu un deoksikortikosteronu. Attīstoties 21-HD, kortizola un aldosterona produkcija (sālszaudes formas gadījumā) ir samazināta vai bloķēta. Reaģējot uz samazinātu kortizola produkciju, saskaņā ar atgriezeniskās saites principu

pastiprināti izdalās hipofīzes AKTH, tādējādi hiperstimulējot virsnieru garozas darbību. Šādas hiperstimulācijas rezultātā pieaug kortizola sekrēcija, kompensējot 21-HD radīto tā nepietiekamību, bet vienlaikus ar to pieaug arī kortizola prekursoru (galvenokārt 17-OHP) produkcija, kas savukārt izraisa virsnieru androgēnu līmeņa paaugstināšanos.

AKTH hiperstimulācija savukārt norāda uz primāru steroīdu ģenēzes defektu. Starp citiem IVGH metaboliem un klīniskiem efektiem, kurus tieši vai netieši nosaka kāda steroīdu biosintēzes enzīma deficīts, visbiežāk ir sastopami dzimumsteroīdu un minerālkortikoīdu biosintēzes traucējumi ar atbilstošām klīniskām konsekvencēm – dzimumdiferenciācijas traucējumiem, virsnieru garozas mazspēju un adekvāti neārstētiem IVGH slimniekiem, kuriem ir tipiski augšanas traucējumi, kam raksturīga ļoti strauja augšana agrā bērnībā, kaulu augšanas zonu ātra slēgšanās un izteikti mazs augums pieaugušā vecumā. [33; 36; 38; 43]

Būtiskākie veselības traucējumi skar IVGH slimnieka dzimumsfēras attīstību un funkciju vai arī attiecas uz dažādām sirds un asinsvadu sistēmas, bieži – vitāli svarīgām, funkcijām (perifērs kolapss, bradikardija, šoks). IVGH pamatā 90–95% gadījumu ir steroīdu 21-hidroksilāzes deficīts (21-HD), kas radies kādas *CYP21* gēna mutācijas rezultātā (ir zināmas apmēram 60 šādas mutācijas). Atkarībā no klīniskajām izpausmēm izšķir IVGH klasisko tipu (ar sālszaudes un vienkāršo virilizējošo formu) un neklasisko tipu.

Pamatojoties uz aptuveni 6,5 miljoniem jaundzimušo veiktajiem skrīninga datiem, konstatēts, ka IVGH klasiskā tipa incidence vidēji pasaulē ir ap 1 : 10 000–14 000 dzīvi dzimušu jaundzimušo.

IVGH neklasiskā tipa incidence Eiropā un Ziemeļamerikā vidēji ir ap 1 : 500–1 000 dzīvi dzimušu jaundzimušo, lai gan dažādās populācijās tā mēdz ievērojami atšķirties, dažās valstīs sasniedzot pat 1 : 100. IVGH neklasiskais tips tādējādi tiek uzskatīts par vienu no visbiežāk sastopamajām slimībām.

Neklasiskais IVGH tips (jeb vēlīnas manifestācijas IVGH) klīniski parasti manifestējas jauniešu vecumā, lai gan reizēm to izdodas atklāt arī agrā bērnībā. Šis IVGH tips nav dzīvību akūti apdraudošs, tā simptomātika pārklājas ar citu slimību simptomātiku, tādēļ tā diagnostika ir apgrūtināta. Dzīves gaitā neklasiskais IVGH tips neprogresē par klasisko IVGH tipu. Gan meitenēm, gan zēniem ar neklasisko IVGH tipu ārējie dzimumorgāni piedzimstot ir normāli veidoti. Tā kā jaundzimušiem ar neklasisko IVGH tipu simptomātikas parasti nav, tad ārstēšana nav nepieciešama.

IVGH klasiskā tipa alēles nesēji dažādās populācijās konstatēti no 1 : 250 līdz pat 1 : 50 iedzīvotājiem. Ar IVGH neklasisko tipu saistīto gēnu izplatība dažādās populācijās vēl ir maz pētīta, un attiecīgi dati nav publicēti. [33; 36; 43]

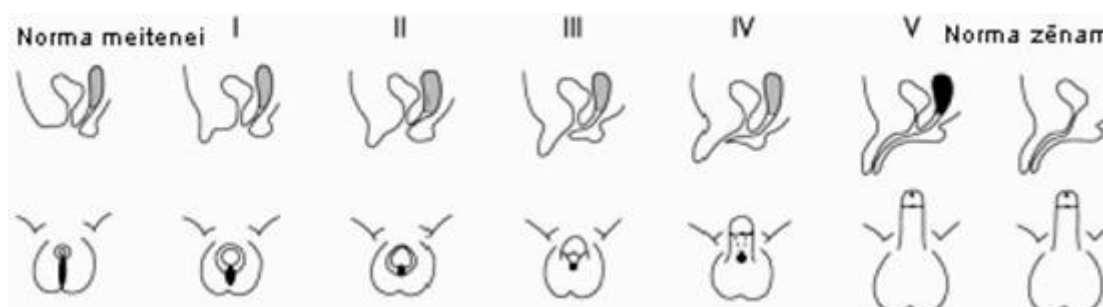
IVGH slimnieku galvenās klīniskās problēmas [12; 33; 43]:

- paaugstināts dzīvību apdraudošas virsnieru mazspējas krīzes risks;
- ūdens un elektrolītu līdzsvara traucējumi;
- nepareiza dzimumattīstība meitenēm, kas smagākos gadījumos rada grūtības noteikt bērna dzimumu;
- dzimumfunkcijas un fertilitātes problēmas vēlākā IVGH slimnieka dzīves laikā;
- neārstētiem IVGH slimniekiem – tipiski augšanas traucējumi, kam raksturīga:
 - ļoti strauja augšana agrā bērnībā;
 - kaulu augšanas zonu ātra slēgšanās;
 - izteikti mazs augums pieaugušā vecumā.

Iekšējie un ārējie dzimumorgāni abiem dzimumiem veidojas 6.–8. gestācijas nedēļā.

Dzimumdiferenciācijas traucējumi virilizācijas veidā IVGH gadījumā attīstās no 7. gestācijas nedēļas virsnieru hiperandrogenēmijas dēļ.

IVGH diagnostikā attīstība ir vērsta uz prenatalu diagnostiku, lai varētu uzsākt adekvātu terapiju prenatalajā vai neonatālajā bērna attīstības posmā. Virilizācijas pakāpes raksturošanai klīnikā lieto *Prader* 5-punktu skalu (*skat. 4.2. attēlu*).



4.2. attēls. Prader virilizācijas skalas shēma

Prader 0: Normāli sievišķie ārējie dzimumorgāni.

Prader I: Sievišķie ārējie dzimumorgāni ar palielinātu klitoru – klitoromegālija.

Prader II: Klitoromegālija ar daļēju kaunuma lūpu saplūšanu, kuras tādējādi veido piltuvveida uroģenitālo sinus; maksts un uretra atveras uz šo piltuvveidīgo veidojumu.

Prader III: Klitoromegālija sasniedz *phallus* apmērus; pilna kaunuma lūpu saplūšana, veidojot uroģenitālo sinus, uz kuru atveras maksts un uretra; uroģenitālajam sinusam ir viena ārējā atvere.

Prader IV: Ārējos dzimumorgānus veido *phallus* un pilnīgi saaugušas kaunuma lūpas, veidojot *scrotum* līdzīgu veidojumu; maksts un uretra atveras uz kopēju atveri *phallus* pamatnē.

Prader V: Ārējie dzimumorgāni pēc izskata atgādina normālus vīrišķos ārējos dzimumorgānus; maksts un uretra atveras ar kopēju atveri *phallus* galā.

5. CISTISKĀ FIBROZE, TĀS SKRĪNINGS JAUNDZIMUŠAJIEM

Cistiskā fibroze (CF) ir autosomāli recesīvi pārmantota ģenētiska slimība, ko izraisa mutācija 7. hromosomā, CF transmembrānā regulatora (CFTR) gēnā.

Šī mutācija rada CFTR disfunkciju, un sekretorā epitēlija šūnu apikālajā virsmā tiek traucēts Na un Cl jonu transports, kā rezultātā mainās sekretā elektrolītu sastāvs un mukozie sekreti sabiezē [2; 8; 16].

CF klīniskās izpausmes un biežāk sastopamās komplikācijas

Sāļi sviedri. Cilvēkiem ar CF ir paaugstināts sāls daudzums sviedros. Bērna vecāki bieži pamana slimības simptomu, jo sajūt sāļo garšu, skūpstot bērnu.

Ilgstošs klepus. Elpceļos veidojoties biežam sekretam, var novērot ilgstošu, produktīvu klepu, jo rodas iekaisums dziļajos elpceļos (hronisks bronhīts, bronhektāzes). Seko sēkšana, apgrūtināta elpošana.

Biežas elpceļu infekcijas. Biežā sekretā uzkrāšanās elpceļos rada labvēlīgu vidi baktēriju kolonizācijai, kas veicina iekaisuma rašanos, rada atkārtotus hroniska bronhīta uzliesmojumus, var recidivēt pneimonijas [13]. Laika gaitā tas noved pie ļoti smagas elpošanas nepietiekamības, kas ir biežākais nāves iemesls šiem pacientiem. Biežākie patogēni ir *S.aureus*, *H. influenzae*, *Ps. aeruginosa*, *B. cepacia* [7].

Svara un auguma atpalicība. Sakarā ar blokādi aizkuņģa dziedzera vados, ko izraisa gļotas, tievajās zarnās nonāk nepietiekams fermentu daudzums, tādēļ nenotiek uzturvielu (tauku, taukos šķīstošo vitamīnu u. c.) uzsūkšanās.

Neregulāra vēdera izeja. Nepietiekama aizkuņģa dziedzera fermentu izdale var izraisīt pastāvīgu caureju vai liela apjoma, smakojošu, taukainu izkārnījumu izdalīšanos [13]. Neregulāra vēdera izeja var būt smagu aizcietējumu veidā kopā ar pastiprinātu zarnu gāzu izdali.

Pankreatīts. Aizkuņģa dziedzera izvadu blokāde 10% gadījumu var izraisīt akūtu vai hronisku pankreatītu.

Neauglība. Praktiski visi CF pacienti vīrieši ir neauglīgi sakarā ar *vas deferens* atrēziju vai tā pilnīgu neesamību. Sievietes ar CF ir spējīgas radīt bērnus, tomēr viņas var saskarties ar apgrūtinātu bērna ieņemšanu, ko rada biezu gļotu korķa veidošanās dzemdes kaklā [7; 13].

Deguna un tā blakusdobumu iekaisums. Pastāvīga gļotu veidošanās degunā un tā blakusdobumos var radīt hronisku iekaisumu, kā sekas var būt sinusīti, adenoīdi, polipi [13].

Psihoemocionāli traucējumi, depresija, īpaši slimības beigu posmā [16; 20].

CF diagnostikas iespējas

CF diagnozi gandrīz 98% gadījumu pierāda ar sviedru provi (novērtē hlorīdu koncentrāciju sviedros) [13; 24]. CF apstiprina, ja hlorīdu daudzums sviedros ir > 60 mmol/l.

Sviedru prove jāatkārto, ja hlorīdu koncentrācija ir 40 vai 30 mmol/l (jaundzimušajiem), līdz 60 mmol/l (jo zīdaiņiem šie skaitļi liek domāt par CF).

Papildus diagnozi apstiprina arī ģenētiskie izmeklējumi uz CFTR gēna mutācijām.

CF jaundzimušo skrīnings

CF slimības gadījumā tiek noteikts imūnreaktīvais tripsinogēns (IRT).

Tripsinogēns ir inaktīvs tripsīna proenzīms, kas tiek sintezēts aizkuņģa dziedzerī un caur *ductus pancreaticus* tiek nogādāts 12-pirkstu zarnā, tālāk tievajās zarnās, kur enteropeptidāzes ietekmē pārveidojas par tripsīnu [11; 24].

Ja IRT līmenis ir augsts, tad šo testu atkārto pēc 3–4 nedēļām [30]. Tiem, kuriem atkārtoti ir paaugstināts IRT līmenis, jāplāno CF speciālista konsultācija un diagnozes apstiprināšanai sviedru prove un ģenētiskie izmeklējumi uz CFTR mutācijām.

Jāzina, ka ir iespējamās situācijas, kad ir palielināts IRT līmenis, kas nav saistīts ar CF, piemēram:

- bērniem ar 13. un 18. hromosomas trisomiju;
- perinatāls stress;
- priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem;
- bērniem ar ēdināšanas problēmām;
- smagi noritējušu dzemdību gadījumā;
- iedzimtas infekcijas;
- nieru mazspēja;
- zarnu atrēzija. [7; 13]

Īpašos gadījumos rezultāts CF pacientam var būt negatīvs, piemēram, mekonija ileusa gadījumā. [8]

CF terapijas iespējas

Terapijas apjoms ir individuāls katram pacientam atkarībā no slimības izpausmēm un smaguma pakāpes.

Respiratoro simptomu dēļ CF pacientiem pastāvīgi inhalācijās tiek nozīmēti salbutamols, nātrija hlorīda šķīdums (no 0,9% līdz 5,85%), alfa dornāze; ja ir hroniska pseidomonu infekcija – antibiotiku inhalācijas, ilgstošai pretiekaisuma terapijai – azitromicīns pēc noteiktas shēmas [2; 7; 13; 20; 21].

Gremošanas trakta traucējumu izpausmes tiek koriģētas ar aizkuņģa enzīmu aizvietojošiem medikamentiem, laksatīviem preparātiem, tiek pievienoti taukos šķīstoši vitamīni; procesā iesaistoties aknām, tiek nozīmēta ursodezoksiholskābe, gastroezofagālā atvīlna slimības gadījumā – protonu sūkņa inhibitori [7; 20; 21].

CF izpausmes LOR orgānos tiek koriģētas, skalojot ar hipertonusu nātrija hlorīda šķīdumu, nazālajiem steroīdiem [13].

CF pacientam fizioterapija ir galvenais un primārais elpceļu slimības profilaktiskais pasākums, kurš jāiekļauj katra pacienta ikdienas režīmā [7; 13; 20; 21].

Liela nozīmē ir pilnvērtīgam uzturam, kas var atšķirties gan dažādos bērna vecuma periodos, gan atkarībā no slimības gaitas.

CF pacientu aprūpe, multidisciplināras komandas darba nozīme

Lai sasniegtu labus rezultātus, ļoti svarīga pacientu aprūpē ir multidisciplināras komandas – CF speciālistu, ambulatorās aprūpes speciālistu – darbs un slimnieku un viņu ģimenes locekļu līdzdarbība. Latvijā CF pacientu aprūpi nodrošina multidisciplināra CF komanda BKUS Reto slimību centrā: pneimonologs, gastroenterologs, uztura speciālists, fizioterapeits, psihologs, specializēta CF medmāsa [2].

Pacientam ar multidisciplināro CF komandu jātiekas regulāri katrus 2–3 mēnešus atkarībā no slimības smaguma, pirmajā dzīves gadā katru mēnesi, lai varētu izvērtēt veselības stāvokli un sniegt detalizētas rekomendācijas par ikdienas terapijas apjomu, uzliesmojumu ārstēšanu, nepieciešamo profilaksi un vakcināciju.

6. BIOTINIDĀZES DEFICĪTS, TĀS SKRĪNINGS JAUNDZIMUŠAJIEM

Biotinidāzes deficīts ir iedzimta vielmaiņas slimība, kas izpaužas biotīna metabolisma traucējumu dēļ. Slimība iedzimst autosomāli recesīvā ceļā, un tas nozīmē, ka izmainītām jābūt abām gēnu kopijām, mantotām katrai no sava vecāka. Gēnu mutācijas dēļ netiek sintezēts pareizi funkcionējošs enzīms (biotinidāze), tādēļ organisma šūnās nenonāk biotīns (B7 vitamīns) un attīstās klīniskie simptomi. [44]

Klīniskā aina

Biotīna deficīta simptomu spektrs ir plašs un parasti nespecifisks. Simptomi dziļa biotinidāzes deficīta gadījumā var sākt izpausties no vienas nedēļas vecuma, bet ir aprakstīti gadījumi, kad pirmie simptomi parādās tikai pusaudžu vecumā. Visbiežāk izpausmes sākas 3–4 mēnešu vecumā.

Parasti zīdaiņiem ar šo slimību novēro krampju lēkmes un ģeneralizētu muskuļu vājumu – hipotoniju. Krampju lēkmes biežāk ir miokloniskas, bet aprakstīti gadījumi arī ar *grand mal*, kā arī fokālām lēkmēm un zīdaiņu spazmām. Vecākiem bērniem novēro muguras smadzeņu iesaisti – spastisku parēzi un mielopātiju [45], kā arī ataksiju un attīstības aizturi. Zinātniskajā literatūrā aprakstīts, ka izmaiņas MRI un CT atradnē ir vērojamas, bet tās ir nespecifiskas.

Nedaudz specifiskāks symptoms biotinidāzes deficītam ir ādas iesaiste – izsitumi, alopēcija un rekurentas virālas un sēnīšu infekcijas. Bērniem ar neārstētu biotinidāzes deficītu var attīstīties arī sensoneirāla vājdzirdība, kas var neuzlaboties pēc terapijas uzsākšanas.

Dažiem pacientiem ar šo sindromu novēro hiperventilāciju, laringeālu stridoru, kā arī apnojas epizodes, ir aprakstīti arī zīdaiņu pēkšņas nāves gadījumi.

Slimības ārstēšana un uzraudzība

Bērniem, kuri netiek diagnosticēti jaundzimušo skrīningā un kuriem netiek uzsākta laicīga terapija, var attīstīties metabola krīze – acidoze ar hiperamonēmiju, ko nepieciešams koriģēt ar hidratāciju, bikarbonātu ievadi. Ja šādā situācijā bērnam tiek ievadīts multivitamīnu šķidrums, stāvoklis var strauji uzlaboties.

Diagnosticētam pacientam ir jāsaņem terapija ar biotīnu. Terapijas rezultātā simptomi parasti strauji izzūd, tomēr, ja diagnostika ir bijusi novēlota, daži simptomi var saglabāties. Bieži vien ielaistos gadījumos saglabājas sensoneirāla vājdzirdība, jo nervu bojājums ir neatgriezenisks, pacientam var būt nepieciešams kohleārais implants. Tāpat, ja ir noticis nopietns smadzeņu bojājums, bērnam var saglabāties attīstības aizture, pacientam nepieciešama fizioterapija un cita veida rehabilitācija.

Terapija ar biotīnu jāturpina visu dzīvi. Ja pacients ir laicīgi diagnosticēts un terapija ir uzsākta laicīgi, cilvēks dzīvo pilnvērtīgu dzīvi un netiek novērotas atšķirības no kontroles populācijas.

7. GALAKTOZĒMIJA, TĀS SKRĪNIGS JAUNDZIMUŠAJIEM

7.1. Klasiskā galaktozēmija

Galaktozēmija ir reta iedzimta vielmaiņas slimība, kas izpaužas galaktozes metabolisma traucējumu dēļ. Slimība iedzimst autosomāli recesīvā ceļā, kas nozīmē, ka izmainītām jābūt abām gēnu kopijām, mantotām katrai no sava vecāka. Gēnu mutācijas dēļ netiek sintezēts pareizi funkcionējošs enzīms (galaktozes-1 fosfāts), tādēļ galaktoze netiek sašķelta un organismā uzkrājas toksiskās vielas – galaktoze, galaktotiols un galaktozes-1-fosfāts, kā rezultātā tiek bojātas organisma šūnas.

Klīniskā aina

Parasti pirmās klīniskās izpausmes parādās pirmo dzīves dienu laikā, pēc barošanas ar laktozi saturošu maisījumu vai mātes pienu. Pacientiem 89% gadījumu novēro hepatocelulāru bojājumu, kas var izpausties ar dzelti, hepatomegāliju, paaugstinātiem aknu enzīmu rādītājiem, koagulācijas traucējumiem un ascītu. Tāpat lielai daļai (76%) jaundzimušo ar šo slimību novēro ēdiena nepanesību, kas var izpausties ar vemšanu, šķidru vēdera izeju un sliktu ēšanu [40]. Pārējos slimības simptomus novēro retāk – neattīstība, miegainība. Bīstama komplikācija bērniem ar klasisko galaktozēmiju ir sepse, kuru visbiežāk izraisa *Escherichia coli* infekcija. Ja bērnam laicīgi tiek atcelta galaktozi saturošas pārtikas uzņemšana, visas smagās komplikācijas koriģējas, aknas atjaunojas. Ja terapija netiek uzsākta, turpina progresēt sepse un aknu mazspēja, var būt letāls iznākums.

Slimības ārstēšana un uzraudzība

Pacienti ar klasisko galaktozēmiju turpina ievērot bezgalaktozes diētu visu atlikušo mūžu. Viena no klīniskajām izpausmēm ir katarakta, kas, piemērojot korektu terapiju, var izzust, bet var būt gadījumi, kad nepieciešama ķirurģiska kataraktas korekcija.

Gandrīz visiem pacientiem ar klasisko galaktozēmiju, lai gan bijusi laicīga diagnostika un korekti ievērota diēta, ir runas, it īpaši ekspresīvās valodas, attīstības traucējumi, tādēļ pacientiem agrīni nepieciešama logopēda palīdzība [42].

Lielākajai daļai sieviešu ar klasisko galaktozēmiju priekšlaicīgi izsīkst olnīcas. Tādēļ visas sievietes, kurām ir galaktozēmija, primāras vai sekundāras amenorejas gadījumā jāizmeklē un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk hormonu aizvietojošā terapija [15].

Kopumā bērni ar klasisko galaktozēmiju dzīvo pilnvērtīgu dzīvi.

7.2. Citu tipu galaktozēmijas

Vēl izšķir klīnisko variantu galaktozēmiju un bioķīmisko variantu galaktozēmiju.

Klīnisko variantu galaktozēmijai simptomi ir līdzīgi klasiskajai galaktozēmijai, bet šo slimības formu var nepamanīt, ja tiek noteikts tikai kopējais galaktozes līmenis. Atšķirībā no klasiskās galaktozēmijas šai galaktozēmijai netiek novērotas ilglaicīgās sekas – valodas attīstības aizture un priekšlaicīga olnīcu izaugsme. Ar šo slimību parasti slimo Āfrikas izcelsmes iedzīvotāji.

Bioķīmisko variantu galaktozēmijas jeb *Durate* tipa galaktozēmijas gadījumā ir daļējs enzīma deficīts, bieži vien simptomi šajā variantā neizpaužas vispār. Retos gadījumos var novērot piena nepanesības simptomus – dzelti, vemšanu, kas ātri var izzust, ja tiek uzsākta diēta. Vairākos pētījumos tiek apgalvots, ka šim slimības variantam nav klīniskas nozīmes un simptomiem ir jāmeklē cits cēlonis. [6]

8. UZTURA TERAPIJA PACIENTIEM AR SKRĪNINGĀ IEKĻAUTĀM UN DIAGNOSTICĒTĀM PATOLOĢIJĀM

Dažām skrīningā iekļautām un diagnosticētām patoloģijām ir pieejama uztura terapija. Uztura terapija var būt gan galvenā ārstēšanas metode, gan arī atbalstošās terapijas metode.

Kā galvenā ārstēšanas metode uztura terapija ir lietojama iedzimtās aminoskābju vielmaiņas slimības – fenilketonūrijas (FKU) – un iedzimtās ogļhidrātu vielmaiņas slimības – galaktozēmijas – gadījumā. Cistiskās fibrozes gadījumā uztura terapija kalpo kā viena no atbalstošām terapijām.

Fenilketonūrija

Iedzimtās aminoskābju vielmaiņas slimības fenilketonūrijas gadījumā ir jāievēro stingra diēta ar samazinātu fenilalanīna (FA) saturu. Fenilalanīns ir neaizvietojamā aminoskābe, ko cilvēka organismam obligāti jāuzņem ar pārtiku.

Pacientiem ar FKU ir traucēta *Phe* vielmaiņa, kā rezultātā *Phe* uzkrājas asinīs un, ejot cauri hematoencefalītiskām barjerām, izraisa neatgriezenisku CNS bojājumu. FKU terapijas pamatā ir ļoti stingra dabīgā fenilalanīna ierobežošana uzturā (skat. 8.1. tabulu). [41]

8.1. tabula

Pieļaujamais fenilalanīna daudzums uzturā atkarībā no pacienta vecuma

Vecums	Fenilalanīna daudzums diennaktī (mg/kg)
Līdz 2 mēn.	60
2–3 mēn.	50
3–6 mēn.	50–45
6 mēn. – 1 gads	45–40
1–1 ½ gadi	35–30
1 ½ –3 gadi	30–25
Vairāk nekā 3 gadi	25–15

Lai nodrošinātu normālu bērna augšanu un attīstību, paralēli stingrai fenilalanīna ierobežojošai diētai pacientiem nepieciešams uzņemt speciālo L-aminoskābju maisījumu, kas satur visas neaizvietojamās aminoskābes (t. sk. tirozīnu, kas netiek sintezēts FKU gadījumā). Specializētā fenilalanīna nesaturošo aminoskābju maisījuma lietošana ir FKU uztura terapijas neatņemama sastāvdaļa visas dzīves garumā. [37]

FKU diētas pamatprincips darbojas pēc luksofora sistēmas, t.i., produkti ir iedalīti trīs grupās:

- sarkanā grupa – produkti ar augstu olbaltumvielu saturu, kuru lietošana uzturā ir aizliegta (piemēram, gaļa, zivis, jūras veltes, olas baltums, piena produkti, rieksti, sēklas, pākšaugi, graudaugi, aspartāms, želatīns);
- dzeltenā grupa – produkti ar samērā augstu olbaltumvielu saturu, kuru lietošana uzturā ir stingri kontrolējama (kartupeļi, brokoļi, ziedkāposti, krējums, kefīrs, olas dzeltenums);
- zaļā grupa – produkti ar zemu olbaltumvielu saturu, kuru lietošana uzturā ir atļauta samērā brīvi (cita veida augļi, dārzeņi, ogas, taukvielas, cukurs, specializētā fenilalanīna nesaturošā diētiskā pārtika). [37]

FKU gadījumā diēta jāuzsāk optimāli desmit dienu laikā no bērna piedzimšanas brīža. Jaundzimušajiem bērniem, kuriem ir diagnosticēta FKU, nekavējoties ir jāuzsāk ārstēšana ar specializēto fenilalanīnu nesaturošo aminoskābju maisījumu. Pirmajās ārstēšanas dienās jaundzimušais saņems tikai aminoskābju maisījumu, lai ātrāk samazinātu *Phe* koncentrāciju asinīs, taču pēc 3–5 dienām kopš terapijas uzsākšanas zīdāinis varēs turpināt saņemt gan speciālo fenilalanīnu nesaturošo aminoskābju maisījumu, gan mātes pienu. Ja krūts barošana nav iespējama, tad jāuzsāk barošana ar mākslīgo piena maisījumu. [41]

FKU gadījumā diēterapijas pamatā ir:

- dabīga *Phe* ierobežotā uzņemšana, balstoties uz pacienta individuālo toleranci;
- *Phe* nesaturošie L-aminoskābju maisījumi;
- specializētā diētiskā pārtika, kas nesatur fenilalanīnu;
- vitamīnu un minerālvielu papildu uzņemšana pēc individuālās nepieciešamības;
- esenciālās taukskābes;
- diēta uz visu mūžu.

Galaktozēmija

Galaktozēmijas jeb iedzimtās ogļhidrātu slimības galvenā ārstēšanas metode ir stingra bezgalaktozes diēta. Galaktoze ir monosaharīds, kas ietilpst disaharīda laktozes sastāvā. Galaktozēmijas gadījumā ir traucēta enzīma galaktozes-6-fosfāta darbība, kā rezultātā organisms nespēj sašķelt galaktozi un tā uzkrājas organismā. [26]

Galaktoze ir sastopama visu dzīvnieku piena sastāvā, t. sk. krūts pienā, tāpēc, tikko ir aizdomas par galaktozēmiju, nekavējoties ir jāpārtrauc krūts barošana vai barošana ar jebkādu citu galaktozi saturošu piena maisījumu [23]. Galaktozēmijas gadījumā jaundzimušo var barot ar sojas piena maisījumu vai specializētu bezgalaktozes piena maisījumu.

Pacientiem ar galaktozēmiju bezgalaktozes diēta ir jāievēro visas dzīves garumā. Viņi nedrīkst lietot uzturā galvenokārt galaktozi un laktozi saturošus produktus, piemēram, govs, aitas vai kazas pienu un piena produktus (piemēram, skābo vai saldo krējumu, jogurtu, sieru vai biezpienu), un pienu saturošus produktus (piemēram, maizi, cepumus, piena šokolādi) [42]. Vienīgais piena produkts, ko drīkst lietot uzturā pacienti ar galaktozēmiju, ir ļoti labi nogatavināts cietais siers. Nogatavināšanas termiņam jābūt ne mazākam par 12 mēnešiem, kad fermentācijas process ir norisinājies līdz galam un esošā laktoze (t. sk. galaktoze) ir pilnībā pārstrādāta. [29]

Galaktozēmijas gadījumā mēdz arī ieteikt ierobežot produktus, kas satur galaktozīdus un nukleoproteīnus (piemēram, pākšaugus, kakao pupiņas, soju). Taču trūkst pierādījumu, kas pamatotu, ka tik stingra diēta nodrošina klīniski labāku slimības gaitu, tieši otrādi, pacientiem biežāk zūd līdzestība un diēta biežāk tiek pārkāpta.

Cistiskā fibroze

Cistiskās fibrozes gadījumā uztura terapija kalpo kā neatņemama terapijas metode. Uztura terapijas mērķis CF gadījumā ir veicināt normālu augšanu un attīstību visas dzīves garumā. Pacientiem ar CF ir vitāli svarīgi uzturēt optimālu barojumu, jo tas ir būtisks slimības gaitas faktors. [2]

Pacientiem ar CF ir pielīdinātas prasības pēc enerģijas un uzturvielām. Vidēji pacientiem ar CF ir jāuzņem par 120–150% vairāk enerģijas un uzturvielu nekā vidēji veseram bērnam attiecīgajā vecumā. Lai nodrošinātu bērnu ar tādu kaloriju un uzturvielu daudzumu, ēdienam ir nepieciešams papildus pievienot taukvielas.

CF gadījumā nepieciešamo uzturvielu sadalījums ir šāds:

- ogļhidrāti – 45–55%;
- olbaltumvielas – 15%;
- tauki – 30–40%.

Dažreiz pacientiem sagādā grūtības uzņemt nepieciešamo kaloriju daudzumu ar pārtiku, tāpēc papildus var tikt lietota diētiskā pārtika ar palielinātu uzturvērtību. Situācijās, kad svara dinamika ir negatīva, var būt nepieciešams pielietot agresīvu uztura terapiju, uzsākot enterālo barošanu ar specializēto diētisko pārtiku. [18]

CF ir raksturīgi elektrolītu līdzsvara traucējumi. CF pacientiem mēdz būt hiponatriēmija, tāpēc viena no uztura terapijas metodēm ir pietiekama vārāmās sāls uzņemšana ar diētu.

Ņemot vērā to, ka CF gadījumā 90% pacientu ir aizkuņģa dziedzera mazspēja, pacientiem nepieciešams uzsākt enzīmaizvietojošo terapiju. Enzīmaizvietojošo terapiju nepieciešams uzņemt pirms katras taukus saturošās maltītes. Enzīmaizvietojošās terapijas deva var būt mainīga; aprēķināts, ka nepieciešams uzņemt vidēji 10 000 DV uz katriem 3–5 gramu tauku

[39]. Adekvāta enzīmaizvietojošā terapija uzlabo uzturvielu uzsūkšanos, tādā veidā uzlabojot pacienta uzturi.

Enzīmaizvietojošā terapija nav jālieto, ja tiek uzņemti tikai ogļhidrātus saturoši produkti, piemēram, cukurs, medus, augļi, augļu sulas, marmelāde vai ievārījums, baltmaize.

Izņemot hiperkaloriju uzturu un enzīmaizvietojošo terapiju, pacientiem ar CF ir jāuzņem taukos šķīstošie vitamīni (A, E, D, K), jo aizkuņģa dziedzera mazspējas dēļ šo vitamīnu uzsūkšanās ir traucēta [18; 39].

IZMANTOTĀS LITERATŪRAS UN AVOTU SARAKSTS

1. Ministru kabineta noteikumi Nr. 611 "Dzemdību palīdzības nodrošināšanas kārtība".
2. Švābe, V., Aleksejeva, E., Berķe, L. (2014). *Klīniskās rekomendācijas bērniem ar cistisko fibrozi*. Rīga. Pieejams:
https://www.bkus.lv/sites/default/files/editor/cf_kliniskas_rekomendacijas.pdf
3. Andersson, M., Karumbunathan, V., Zimmermann, M. B. (2012). Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr.* 142: 744–750.
4. Blau, N., van Spronsen, F. J., Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *Lancet.* 376(9750): 1417–1427. doi:10.1016/S0140-6736(10)60961-0
5. Bosch, A. M., Burlina, A., Cunningham, A., et al. (2015). Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis.* 10: 80. Published 2015 Jun 18.
doi:10.1186/s13023-015-0294-x
6. Carlock, G., Fischer, S. T., Lynch, M. E. et al. (2019). Developmental outcomes in Duarte galactosemia. *Pediatrics*, 143.
7. Castellani, C. et al. (2018). ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis.* 17: 153–178.
8. Castellani, C.L., Southern, K. W., Brownlee, K. et al. (2009). European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros.* 8(3): 153–173.
9. Cerbone, M., Bravaccio, C., ..., Salerno, M. (2011). Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 164: 591–597.
10. Chaler, E. A., Fiorenzano, R., ... Belgorosky, A. (2012). Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. *Clin Chem Lab Med.* 50: 885–890.
11. Chen, Jian-Min, Radisky, E. S., Férec, C. (2013). *Human Trypsins, Handbook of Proteolytic Enzymes*, Chapter 576. Academic Press. ISBN: 9780123822192.
12. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. (2018). *J Clin Endocrinol Metab.* 103: 1–46.
13. DeSimone, E., Tilleman, J., Giles, M. E., Moussa, B. (2018). Cystic fibrosis: Update on treatment guidelines and new recommendations. *US Pharm.* 43(5): 16–21.
14. Ergür, A. T., Taner, Y., ..., Sancak, T. (2012). Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 4: 21–24.
15. Frederick, A. B., Zinsli, A. M., Carlock, G. et al. (2018). Presentation, progression, and predictors of ovarian insufficiency in classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis.* 41: 785.
16. Jamieson, N., Fitzgerald, D. A. et al. (2014). Children's experiences of cystic fibrosis: A systematic review of qualitative studies. *Pediatrics*.
17. Kamp, van der, H. J., Oudshoorn, C. G., Elvers, B. H., Baarle, van, M., Otten, B. J., Wit, J. M. (2005). Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for

congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 90: 3904–3907.

18. Khan, S., Karnik, A., Medical nutrition therapy for pulmonary disease. *Krause's Food & the Nutrition Care Process*. Elsevier Inc, 681 p.
19. Leger, J. et al. (2014). European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *JCEM* [e- publikācija]. Pieejams <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4207909/>
20. Lewis, D. (2016). Helping patients with cystic fibrosis live longer. *J Fam Pract.* 65(3): 188–194.
21. Lewis, D. (2015). Role of the family physician in the management of cystic fibrosis. *Am Fam Physician.* Jun 15; 91(12): 822–824.
22. Lichter-Konecki, U., Vockley, J. (2019). Phenylketonuria: Current treatments and future developments. *Drugs.* 79(5): 495–500. doi:10.1007/s40265-019-01079-z
23. Mahan, L. Kathleen. (2017). Nutrition in the life cycle. *Krause's Food & the Nutrition Care Process*. Elsevier Inc, 282 p.
24. Munck, A. et al. (2015). Cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *Journal of Cystic Fibrosis*, (14)6, 706–713.
25. National Committee for Clinical Laboratory Standards. (1997). Blood collection on filter paper for neonatal screening programs, approved standard, 3rd ed. NCCLS Document LA4-A3, Vol. 17, No. 16.
26. Ogata, B., Trahms, C. (2017). Medical nutrition therapy for genetic metabolic disorders. *Krause's Food & the Nutrition Care Process*. Elsevier Inc, 890 p.
27. Phyllis, W. et al. (2018). Congenital adrenal hyperplasia guideline resources. *JCEM*, [e- publikācija]. Pieejams: <https://www.endocrine.org/guidelines-and-clinical-practice/clinical-practice-guidelines/congenital-adrenal-hyperplasia-guideline-resources>[skatīts 28.02.2019.]
28. Pokrovskaja, T., Jones, J., Shaikh, M. G., Smith, S., Donaldson, M. D. (2016). How well does the capillary thyroid-stimulating hormone test for newborn thyroid screening predict the venous free thyroxine level? *Arch Dis Child.* 101: 539.
29. Portnoi, P. A., MacDonald, A. (2016). The lactose and galactose content of cheese suitable for galactosaemia: New Analysis. *JIMD Reports.* 29: 85–87. doi: 10.1007/8904_2015_520
30. Price, J. F. (2006). Newborn screening for cystic fibrosis: do we need a second IRT? *Arch Dis Child*, Mar; 91(3), 209–210.
31. Proceedings of a Conference on a National Model for Standardization of Neonatal Hypothyroid Screening Programs. (1979, August 21–22). Department of Health, Education and Welfare Public Health Service. Centers for Disease Control (Atlanta, Georgia).

32. Regier, D. S., Greene, C. L. (1993). Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: Adam, M. P., Ardinger, H. H., Pagon, R. A., et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
33. Reisch, N., Arlt, W., Krone, N. (2011). Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr.* 76: 73–85.
34. Ross, L. F. (2008). Newborn screening for cystic fibrosis: A lesson in public health disparities. *J Pediatr.* Sep; 153(3): 308–313.
35. Rouse, B., Azen, C. (2004). Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr.* 144(2): 235–239.
36. Sarafoglou, K., Banks, K., Gaviglio, A., Hietala, A., McCann, M., Thomas, W. (2012). Comparison of one-tier and two-tier newborn screening metrics for congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics.* 130(5): e1261–1268. doi: [10.1542/peds.2012-1219](https://doi.org/10.1542/peds.2012-1219)
37. Shaw, V. (2015). *Clinical Paediatric Dietetics*. John Wiley & Sons, Ltd.
38. Speiser, P. W., Azziz, R., Baskin, L. S., Ghizzoni, L., Hensle, T. W., Merke, D. P. (2010). Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 95: 4133–4160.
39. Turck, D., Braegger, C. P. ... , Wilschansk. (2016). M. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004>
40. Waggoner, D. D., Buist, N. R., Donnell, G. N. (1990). Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis.* 13: 802–818. [PubMed] [Reference list]
41. Wegberg, van, A. M., MacDonald, A., et al. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 12, 162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2
42. Welling, L., Bernstein, L. E., ..., Bosch, A. M. (2017). International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 40(2): 171–176. doi:10.1007/s10545-016-9990-5
43. White, P. C. (2009). Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia *Nat Rev Endocrinol*, 5: 490–498.
44. Wolf, B. (2016). First microdeletion involving only the biotinidase gene that can cause biotinidase deficiency: A lesson for clinical practice. *Mol Genet Metab Rep.* 6: 74–76.
45. Wolf, B. (2015). Biotinidase deficiency should be considered in individuals exhibiting myelopathy with or without and vision loss. *Mol Genet Metab.* 116: 113–118.
46. Zori, R., Ahring, K., Burton, B., et al. (2019). Long-term comparative effectiveness of pegvaliase versus standard of care comparators in adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 128(1–2): 92–101. doi:10.1016/j.ymgme.2019.07.018