



Projekto vykdytojas:  
VšĮ Vilniaus universiteto  
ligoninė Santaros klinikos

Finansuojama iš Europos  
regioninės plėtros fondo

[www.esinvesticijos.lt](http://www.esinvesticijos.lt)



Kuriame  
Lietuvos ateitį  
2014–2020 metų  
Europos Sąjungos  
fondų investicijų  
veiksmų programa

# ĮGIMTŲ MEDŽIAGŲ APYKAITOS LIGŲ METABOLINIŲ KRIZIŲ DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO METODIKA

2020–2022

**Rengėjai:**

Dr. Birutė Burnytė (Metodikos vadovė)

*Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Medicininės genetikos centro Genetinio konsultavimo ir registro skyriaus gydytoja genetikė*

*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra*

Doc. dr. Virginija Žilinskaitė

*Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų skubios medicinos, intensyvios terapijos ir anesteziologijos centro vadovė, vaikų intensyviosios terapijos gydytoja*

*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika*

Prof. Loreta Cimbalistienė

*Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Medicininės genetikos centro Genetinio konsultavimo ir registro skyriaus vyresnioji gydytoja genetikė*

*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra*

Doc. Laima Ambrozaitytė

*Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Medicininės genetikos centro Molekulinės genetikos ir citogenetikos laboratorijos vyresnioji medicinos genetikė*

*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra*

Doc. dr. Sigita Burokienė

*Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Vaikų skubios medicinos, intensyviosios terapijos ir anesteziologijos centro 1-ojo vaikų priėmimo – skubios pagalbos poskyrio konsultantė, vaikų ligų gydytoja*

Deimantė Braždžiūnaitė

*Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Medicininės genetikos centro gydytoja*

**Recenzavo:**

**Dr. Birutė Skerlienė**

*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

**Prof. Rimantas Kėvalas**

*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas*

**Lietuvos vaikų reanimacijos ir intensyviosios terapijos gydytojų draugija**

**Patvirtino:**

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto taryba  
(2022 m. kovo 22 d. posėdžio protokolas Nr. 98)

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto taryba  
(2020 m. liepos 15 d. posėdžio nutarimas Nr. (1.1) 150000-TP-9-10)

## TURINYS

1. BENDROJI DALIS .....	3
1.1. Trumpiniai.....	3
1.2. Įvadas .....	4
1.3. Ligos pavadinimo sinonimai (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS) .....	5
2. LIGOS KLINIKINIAI SIMPTOMAI.....	6
3. LABORATORINĖ LIGOS DIAGNOSTIKA .....	8
3.1. Laboratorinė diagnostika .....	8
3.2. Diferencinė diagnostika .....	9
4. LIGOS GYDYMAS.....	16
4.1. Trumpa tyrimų, atliktų gydant ligą, santrauka .....	16
4.2. Pagalba nustačius hipoglikemiją .....	17
4.3. Pagalba nustačius hiperamonemiją.....	19
4.4. Palaikomosios gydymo priemonės įvykus metabolinei krizei .....	23
4.5. Gydymo algoritmas.....	25
4.6. Metabolinės krizės eigos vertinimas .....	27
5. ATMINTINĖ PACIENTUI / TĖVAMS.....	28
6. LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	29

# 1. BENDROJI DALIS

Paveldimų medžiagų apykaitos ligų (PMAL) metabolinių krizių diagnostikos ir gydymo metodika yra įrodymais grindžiamos metodinės rekomendacijos Lietuvoje, skirtos visų specialybių gydytojams ir slaugos specialistams, prižiūrintiems pacientus, sergančius įtariama ar diagnozuota PMAL.

Autoriai apžvelgė naujausią mokslinę literatūrą, siekdami, kiek įmanoma, rekomendacijų teiginius pagrįsti klinikinių studijų duomenimis, tokių tyrimų sisteminėmis apžvalgomis ir metaanalizėmis (1 lentelė).

**1 lentelė. Įrodymais pagrįstų tyrimų reitingavimas<sup>1</sup>**

Įrodymų lygis	Rekomendacija	Rekomendacijų lygis	Rekomendacijų lygis	Literatūra
3	PMAL visada reikia įtarti atliekant diferencinę diagnostiką kūdikiams ir vaikams, kuriems pasireiškia ūmi hipoglikemija, metabolinė acidozė, encefalopatija ir traukuliai ar įtariant infekciją, ypač jei nėra terapinio atsako į antibiotikus taip, kaip tikėtasi.	C	Silpna rekomendacija	13, 14, 15
3	Diagnozuodami metabolinę krizę gydytojai turi skubiai konsultuotis su metabolinių ligų specialistu ir gydytoju genetiku.	C	Silpna rekomendacija	15
3	Hiperamonemijai gydyti rekomenduojami amoniaką sujungiantys vaistiniai preparatai ir inkstų pakaitinė terapija, jei terapinis atsakas nepakankamas.	C	Silpna rekomendacija	20, 25

## 1.1. Trumpiniai

AKS – arterinis kraujo spaudimas

ALT – alanino aminotransferazė

AST – aspartato aminotransferazė

CD – cukrinis diabetas

CNS – centrinė nervų sistema

DKA – diabetinė ketoacidozė

GIG – gliukozės infuzijos greitis

KFK – kreatinfosfokinazė

KSSĖL – klevų sirupo šlapime liga

KT – kompiuterinė tomografija

N – norma

OA – organoacidurijos

PMAL – paveldimos medžiagų apykaitos ligos

RROS – riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimai

SE – smegenų edema

SKM – staigi kūdikių mirtis

ŠRB – šarmų ir rūgščių balansas

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis

ŠSS – šlapalo sintezės sutrikimai

↑ – padidėjimas

↓ – sumažėjimas

## 1.2. Įvadas

PMAL dažnis svyruoja nuo 1 iš 800 iki 1 iš 2 500 gimusiųjų<sup>2</sup>. Apie 100 PMAL pasireiškia naujagimiams. Daugelis jų paveldimos autosominiu recesyviniu būdu, jų priežastys – genų mutacijos, dėl kurių pakinta baltymų sudėtis, sutrinka fermentų funkcija<sup>3</sup>. PMAL dažnai pasireiškia ūmiomis, grėsmę gyvybei keliančiomis būklėmis (metabolinėmis krizėmis)<sup>4</sup>, kurios turi būti atpažįstamos anksti, o bendras rezultatas priklauso nuo nedelsiant pradėto tinkamo gydymo. Mažiausiai 46 PMAL gali būti staigios kūdikių mirties (SKM) priežastis<sup>5</sup>. Staigi mirtis ištinka dėl šlapalo sintezės sutrikimų, šakotų aminorūgščių šoninių grupių organoacidurijų, įvairių riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimų. Šioms PMAL būdinga ūminė intoksikacija, todėl jomis sergantys vaikai patiria didelę riziką pasireikšti metabolinei krizei tam tikru gyvenimo momentu.

Klinikiniai simptomai dažniausiai pasireiškia naujagimiams praėjus kelioms besimptomėms dienoms po gimimo, todėl gydymas turi būti pradėtas nedelsiant, net jei tiksli diagnozė dar nenustatyta. Pacientai, kai kuriems nustatyta tiksli PMAL diagnozė ir kurie gydomi tinkamai, taip pat gali patirti ūmią dekompenzaciją, nulemtą tiek endogeninių, tiek egzogeninių procesų. Naujagimiams iš pradžių gali pasireikšti nespecifiniai požymiai: kvėpavimo sutrikimas, silpnas čiulpimo refleksas, sumažėjęs raumenų tonusas, vėmimas, dehidratacija, letargija ar traukuliai. Neretai šie požymiai laikomi kitos ligos, pavyzdžiui, sepsio, simptomais. Jei išnešioti naujagimio būklė netikėtai pablogėja, atsiranda intoksikacijos simptomų, tai gali būti PMAL išraiška. Taip pat aktualu išsamiai išsiaiškinti genealogijos duomenis, ypač jei šeimoje buvo staigių kūdikių mirčių. Svarbu greitai įtarti sutrikimą, diagnozuoti jį ir pradėti gydymą. Metodinėse rekomendacijose detaliau nagrinėjama hiperamonemija, nes jos gydymui būtina priimti skubius sprendimus dėl pakaitinės inkstų terapijos, taip pat būtini ir specifiniai vaistiniai preparatai amoniakui šalinti.

Šios rekomendacijos skirtos naujagimių ir vaikų, kuriems įtariamos PMAL pasireiškia metabolinėmis krizėmis, diagnostikos ir gydymo optimizavimui. Atskirais atvejais šios metodinės rekomendacijos neturėtų pakeisti klinikinių sprendimų priėmimo, tačiau gali būti pagrįstu planu individualaus paciento diagnostikos ir gydymo galimybių aptarimui. Nors šioje metodikoje naudojamos įrodymais pagrįstos rekomendacijos, jos

pačios negali garantuoti tinkamų kiekvieno paciento diagnostikos ir gydymo rezultatų, taip pat negalima manyti, kad jos išsamiai aprėpia visas diagnostikos ir gydymo galimybes.

### **1.3. Ligos pavadinimo sinonimai (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS)**

#### **Organoacidurijos:**

- Izovalerijono acidurija (angl. *IVA*) (E71.1, ORPHA:33)
- Metilmalono acidurija (angl. *MMA*) (E71.1, ORPHA:27, ORPHA:79312, ORPHA:289916)
- Propiono acidurija (angl. *PA*) (E71.1, ORPHA:35)
- Klevų sirupo šlapime liga (angl. *MSUD*) (E71.0, ORPHA:511)
- 3-metilkrotonil-KoA karboksilazės stoka (angl. *3-MCCD*) (E71.1, ORPHA:6)
- Metilmalono acidurija ir homocistinurija (angl. *MMA*) (E72.1, ORPHA:26)
- 3-hidroksi 3-metil gliutaro acidurija (angl. *3-HMG*) (E71.1, ORPHA:20)
- $\beta$ -ketotiolazės stoka (angl. *BKTD*) (E71.1, ORPHA:134)
- I tipo gliutaro acidurija (angl. *GAI*) (E72.3, ORPHA:25)

#### **Riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimas:**

- Trifunkcinio baltymo stoka (angl. *TFPD*) (E71.3, ORPHA:746)
- Ilgųjų grandinių 3-hidroksiacyl-KoA dehidrogenazės stoka (angl. *LCHAD*) (E71.3, ORPHA:5)
- Labai ilgų grandinių acil-KoA dehidrogenazės stoka (angl. *VLCHAD*) (E71.3, ORPHA:26793)
- Karnitino palmitoiltransferazės I stoka (angl. *CPTI*) (E71.3, ORPHA:156)
- Karnitino palmitoiltransferazės II stoka (angl. *CPTII*) (E71.3, ORPHA:157)
- Karnitino acilkarnitino translokazės stoka (angl. *CACT*) (E71.3, ORPHA:159)
- Dauginė acil-KoA dehidrogenazės stoka (angl. *MADD*) (dar vadinama II tipo gliutaro acidurija) (E71.3, ORPHA:26791)

#### **Šlapalo sintezės sutrikimai:**

- Karbamoilfosfato sintetazės stoka (angl. *CPS I*) (E72.2, ORPHA:147)
- Ornitino transkarbamoilazės stoka (angl. *OTC*) (E72.2, ORPHA:664)
- Argininosukcinato liazės stoka (angl. *ASLD*) (E72.2, ORPHA:23)
- Citrulinemija, I tipas (angl. *ASSD*) (E72.2, ORPHA:247525)
- N-acetilglutamato sintazės stoka (angl. *NAGSD*) (E72.2, ORPHA:927)
- Hiperornitinemija-hiperamonemija-homocitrulinemija (angl. *HHH*) (E72.2, ORPHA:415)
- Argininemija (angl. *ARGID*) (E72.2, ORPHA:90)

## 2. LIGOS KLINIKINIAI SIMPTOMAI

Esant ūmiai būklei, kuriai būdingas daugiasistemiškas pasireiškimas, turėtų būti įtariama PMAL. Pirminiai ūmios metabolinės dekomensacijos požymiai gali būti:

- vėmimas ir apetito nebuvimas, pasunkėjęs maitinimas;
- vangumas, letargija, kuri gali progresuoti iki komos;
- traukuliai, ypač be atsako į gydymą;
- retas, gilus kvėpavimas, galintis progresuoti iki apnėjos;
- hipotermija (susijusi su liga, nėra specifiška tam tikram medžiagų apykaitos būdai).

Šiuos simptomus dažniausiai gali sukelti karščiavimas, baltymų perteklius, badavimas ir kai kurie vaistiniai preparatai.

Vienoje apžvalgoje iš 53 pacientų, kurie atvyko į skubios pagalbos skyrių ir kuriems vėliau diagnozuota PMAL, 85 proc. pasireiškė neurologiniai požymiai ar simptomai, 58 proc. pasireiškė virškinimo trakto požymiai ar simptomai, o 51 proc. pasireiškė ir neurologiniai, ir virškinimo trakto požymiai ir (arba) simptomai<sup>6</sup>. Neurologiniai simptomai pasireiškė hipotonija, letargija, koma, traukuliais ir psichomotorinės raidos vėlavimu. Virškinimo trakto simptomai pasireiškė vėmimu ir kepenų funkcijos sutrikimu.

**Virškinimo traktas** – pasikartojantys vėmimo ir dehidratacijos epizodai (ypač jei tai susiję su baltymų ar specifinių angliavandenių vartojimu) yra aminorūgščių apykaitos, organoacidurijų ir šlapalo sintezės sutrikimų požymiai. Taip pat gali būti prasta pacientų mityba ir (arba) augimas. Augimo atsilikimas gali būti nuo sunkaus iki lengvo, priklausomai nuo specifinio metabolinio sutrikimo ir jo sunkumo.

Maitinimo problemų taip pat yra įvairių – nuo įprasto maitinimosi iki bet kurio iš šių požymių:

- silpnas čiulpimas;
- retas maitinimasis dėl letargijos;
- dažnesnis maitinimas dėl hipoglikemijos;
- trumpesnis maitinimo laikas ir suvalgomas mažesnis kiekis dėl hipotonijos.

**Vangumas, mieguistumas ir koma** – gali išsivystyti esant organoacidurijoms, aminorūgščių apykaitos, šlapalo sintezės, riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimams, mitochondrinėms ligoms ir angliavandenių apykaitos sutrikimams (dažniausiai esant ūmiai ar epizodinei dekomensacijai). Priklausomai nuo konkretaus sutrikimo, pacientai prieš ūmią metabolinę dekomensaciją gali būti visiškai neurologiškai stabilūs arba gali turėti ilgalaikę vėluojančios raidos istoriją.

Smegenų edema gali išsivystyti sergantiems kai kuriomis PMAL, ypač klevų sirupo šlapime liga ir sutrikimais, susijusiais su reikšminga hiperamonemija ir sunkia hipoglikemija.

**Kvėpavimas** – greitą ar gilų kvėpavimą gali lemti medžiagų apykaitos sutrikimai. Esant šlapalo sintezės sutrikimams, hiperamonemija stimuliuoja kvėpavimo centrą sukeldama hiperventiliaciją, dėl kurios vystosi kvėpuojamoji alkalozė. Esant organoacidurijoms, sutrikusi medžiagų apykaita lemia metabolinę acidozę, o ši

sukelia tachipnėją (tai būdinga esant ne metabolinės kilmės acidozei). Progresuojant metabolinei dekompensacijai, gali išsivystyti reikšmingas neurologinės sistemos slopinimas, lemiantis apnėją.

**Traukuliai** – nors PMAL yra reta priepuolių priežastis vaikams, traukuliai gali pasireikšti beveik visose PMAL<sup>7-9</sup>. Šie priepuoliai dažniausiai susiję su metaboline dekompensacija. Traukuliai gali būti vienintelis požymis esant nuo piridoksino priklausomiems traukuliams dėl alfa-aminoadipinio semialdehido (alfa-AASA) dehidrogenazės stokos<sup>10-12</sup>. Kitų PMAL metu traukuliai būna antriniai dėl hipoglikemijos ar toksinių metabolitų kaupimosi esant tarpinio metabolizmo sutrikimams. Tokie traukuliai gali būti be atsako į gydymą standartiniais prieštraukuliniais vaistais, tačiau sumažėti koregavus pirminį metabolinį sutrikimą<sup>12</sup>.

**Staigi kūdikių mirtis (SKM)** – PMAL sudaro nors ir nedidelę, bet reikšmingą dalį tarp netikėtos kūdikių mirties priežasčių. Vienoje metaanalizėje nustatytos mažiausiai 46 PMAL, susijusios su SKM ir (arba) *Reye* sindromu, iš kurių 26 gali pasireikšti jau naujagimiui<sup>5</sup>. SKM galima kūdikiams, sergantiems organoacidurijomis, aminorūgščių, šlapalo sintezės, riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimais, mitochondrinėmis ligomis.



### 3. LABORATORINĖ LIGOS DIAGNOSTIKA

#### 3.1. Laboratorinė diagnostika

Pirmiausia, įtariant PMAL, būtina atlikti bendruosius laboratorinius tyrimus, kurie turi būti atliekami visose gydymo įstaigose 24 val. per parą, 7 dienas per savaitę. Biocheminiai genetiniai, potencialiai gydomų PMAL, tyrimai turi būti atliekami per 24–48 valandas nuo mėginių pristatymo laiko į specializuotą laboratoriją. Įtariant PMAL, reikalingos įvairių sričių gydytojų specialistų konsultacijos. Pradiniai įprastiniai laboratoriniai tyrimai turėtų suteikti pakankamai informacijos, kad būtų galima nedelsiant priimti su gydymu susijusius sprendimus.

2 lentelė. Laboratoriniai tyrimai, atliekami įtariant paveldimą medžiagų apykaitos ligą

	Pastabos
<b>Pagrindiniai tyrimai*</b>	
<b>Kraujo tyrimai</b>	
Bendras kraujo tyrimas (BKT) ir leukograma	
Gliukozė, C reaktyvusis baltymas	
Kreatininas, šlapalas, šlapimo rūgštis	
Kraujo dujos ir pH, elektrolitai	Apskaičiuoti anijonų tarpą [Na – (Cl + HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )]
Amoniakas	Transportuojama ant ledo
Laktatas	Transportuojama ant ledo
AST, ALT, bilirubinas, protrombino laikas (SPA), LDH, kreatinkinazė	
Alfa-fetoproteinas, alfa-1-antitripsinas	Jei pasireiškia kepenų ligos požymiai
<b>Šlapimo tyrimai</b>	
Spalva, kvapas	
Ketonai	
Redukuojančios medžiagos	
Mioglobinas	Jei pasireiškia miopatijos požymiai
<b>Atrankiniai biocheminiai genetiniai tyrimai</b>	
<b>Kraujo tyrimai</b>	
Acilkarnitinų ir aminorūgščių tyrimas sausame kraujyje	Šiuo tyrimu taip pat nustatomas sukcinilacetonas
Kiekybinis aminorūgščių tyrimas plazmoje	
<b>Šlapimo tyrimai</b>	
Organinių rūgščių tyrimas	Šiuo tyrimu taip pat nustatomas sukcinilacetonas
Oroto rūgštis	

\*Jei įmanoma, kraujo ir šlapimo ėminiai visiems tyrimams surenkami tuo pačiu metu.

Paveldimoms medžiagų apykaitos ligoms būdingi metabolinės dekomensacijos epizodai (metabolinės krizės) dažniausiai pasireiškia šiais sutrikimais:

- rūgščių ir šarmų pusiausvyros sutrikimu;
- hiperamonemija;
- hipoglikemija;
- kraujo formulės pokyčiais, pasireiškiančiais dėl kaulų čiulpų slopinimo.

Metabolinė krizė, kai PMAL pacientui dar nediagnozuota, diagnozuojama pagal klinikinius požymius ir bazinių laboratorinių tyrimų rezultatus, taip pat atliktus amoniako koncentracijos, laktato kraujyje, ketonų šlapime tyrimus. Kraujo ir šlapimo ėminiai biocheminiams genetiniams tyrimams turi būti paimti per pirmąją apžiūrą įtariant metabolinę krizę, net jei ateityje diagnozė ir nepasitvirtins, nes po metabolinės krizės skiriant gydymą tyrimų rezultatai gali būti normalūs<sup>13</sup>.

Sisteminėje apžvalgoje, kurioje analizuotos SKM priežastys, pateikta išvada, kad aminorūgščių ir acilkarnitinų tyrimas kraujo plazmoje ir (arba) sausame kraujyje ir šlapime turėtų būti pomirtinės diagnostikos dalis, kartu su DNR išskyrimu ir pageidautina, kad būtų surinkta tiriamoji medžiaga funkciniam tyrimams (pvz., odos biopatas fibroblastų kultūrai). Metabolitų tyrimų ir DNR sekoskaitos metodų derinys svarbus greitai PMAL diagnostikai<sup>5</sup>.

Paveldimos medžiagų apykaitos ligos diagnozė pavirtinama atlikus molekulinis genetinius tyrimus. Molekuliniai genetiniai tyrimai atliekami tiriant deoksiribonukleorūgštį (DNR), išskirtą iš periferinių kraujo ląstelių, audinių, kultivuotų ląstelių arba sauso kraujo ėminių. Molekuliniais genetiniais tyrimais atskirais atvejais gali būti tiriama ir ribonukleorūgštis (RNR). Genomo variantams, lemiantiems PMAL, identifikuoti taikomi metodai: tiesioginės nukleotidų sekos nustatymo (*Sanger* ar naujos kartos sekoskaita), lyginamoji genomo hibridizacija, dauginė liguojamų zondų amplifikacija, kiekybinė polimerazės grandininė reakcija ir kiti.

## 3.2. Diferencinė diagnostika

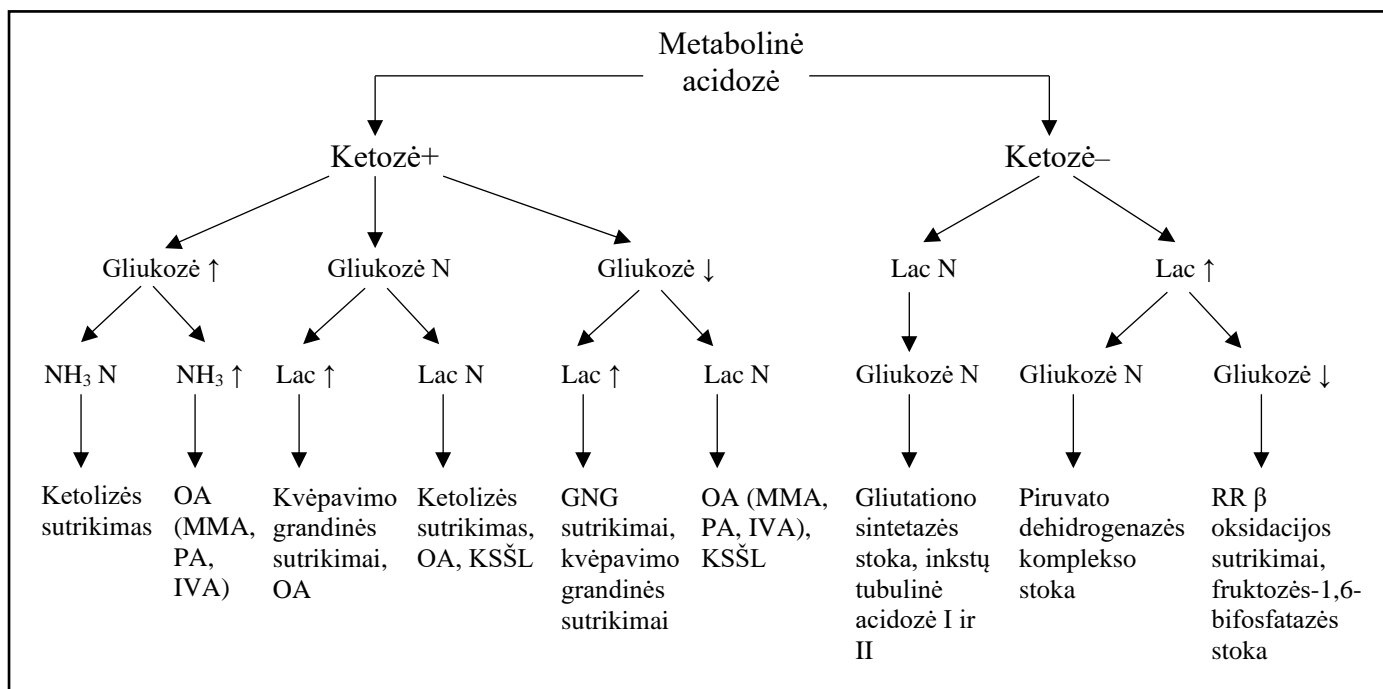
3 lentelė. Biocheminiai laboratoriniai rodikliai, nustatomi sergant skirtingomis PMAL

Rodiklis	KŠŠL	OA	ŠSS	Angliavandenių apykaitos sutrikimas	RROS	Mitochondrinės ligos
Metabolinė acidozė	±	++	–	±	±	±
Kvėpuojamoji alkalozė	–	–	+	–	–	–
Hiperamonemija	±	+	++	–	±	–
Hipoglikemija	±	±	–	+	+	±
Ketonai šlapime*	+/↑	↑	±	+/↑	–	+/↑
Laktatas	±	±	–	+	±	++

Paaškinimai: ± kartais nustatoma; + dažniausiai nustatoma; ++ visada nustatoma; – dažniausiai nenustatoma; +/↑ dažniausiai nustatoma / padidėjimas; ↑ padidėjimas; \* ketonai naujagimio šlapime visada yra patologijos požymis.

**Metabolinė acidozė**, padidėjęs anijonų tarpas dažniausiai pasireiškia esant organoacidurijoms. Metabolinė acidozė taip pat gali pasireikšti esant aminorūgščių, piruvato apykaitos, mitochondrinių ligų ir angliavandenių apykaitos sutrikimams<sup>14, 15</sup>. Metabolinę acidozę esant šioms sutrikimams paprastai lydi padidėjęs (>16) anijonų tarpas. Anijonų tarpas padidėja dėl nenormalių metabolitų, tokių kaip ketorūgštys, laktatas arba organinės rūgštys, kurių neįmanoma metabolizuoti, kaupimosi. Laktatacidozė, kurią sukelia sutrikęs oksidacinis fosforilinimas, yra dažna esant mitochondrijų, glikogeno kaupimosi ir gliukoneogenezės sutrikimams.

Nustačius metabolinę acidozę, svarbu kartu įvertinti ketonus šlapime, gliukozės ir laktato kiekį kraujyje. Metabolinės acidozės diferencinė diagnostika pateikta 1 schemeje.



**1 schema.** Metabolinės acidozės diferencinė diagnostika<sup>16</sup>. NH<sub>3</sub> – amoniakas; Lac – laktatas; OA – organoacidurija; MMA – metilmalono acidurija; PA – propiono acidurija; IVA – izovalerijono acidurija; KSŠL – klevų sirupo šlapime liga; GNG – gliukoneogenezė; RR – riebalų rūgštys.

Ryškiausia acidozė būdinga organoacidurijoms, o laktatacidozė – piruvato dehidrogenazės komplekso (PDHC) stokai ir kvėpavimo grandinės sutrikimams. Sutrikus šlapalo sintezei, kraujo pH gali būti įvairus.

**Kvėpuojamoji alkalozė** leidžia įtarti hiperamonemiją, kuri būdinga šlapalo sintezės sutrikimams. Ūmios metabolinės krizės dėl šlapalo sintezės sutrikimo metu iki 50 proc. naujagimių pasireiškia kvėpuojamoji alkalozė, todėl reikėtų nedelsiant išmatuoti amoniaką<sup>17</sup>. Kvėpuojamoji alkalozė greitai pereina į metabolinę acidozę.

**Hiperamonemija** – būdingas šlapalo sintezės sutrikimų ir organoacidurijų požymis. Taip pat ji gali pasireikšti sergant kai kuriais aminorūgščių metabolizmo sutrikimais, pavyzdžiui, lizinuriniu nepakantumu baltymams, ir riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimais. Amoniako padidėjimas retai nustatomas sergant mitochondrinėmis ligomis. Didžiausia amoniako koncentracija paprastai nustatoma esant šlapalo sintezės sutrikimams, tačiau ji gali būti normali ar nedaug padidėjusi, jei paciento būklė nėra ūmi.

Klinikiniai hiperamonemijos požymiai nespecifiniai, gali pasireikšti tachipnėja, traukuliais, encefalopatija bet kokio amžiaus pacientui, kuriuos sukelia įvairūs kataboliniai procesai, baltymų perteklius. Normalus amoniako kiekis kraujyje pagal amžių skiriasi: neišnešiotų naujagimių gali siekti 150  $\mu\text{mol/l}$ , išnešiotų naujagimių 100  $\mu\text{mol/l}$ , kūdikių ir vaikų 40  $\mu\text{mol/l}$ . Koncentracija  $\geq 120$   $\mu\text{mol/l}$  naujagimiams ir  $\geq 80$   $\mu\text{mol/l}$  vyresniems vaikams yra neurotoksinė, todėl reikia nedelsiant imtis terapinių priemonių jai sumažinti. Neatidėliotinas amoniako koncentracijos tyrimas esant ūmiai būklei yra labai svarbus, nes paciento ūmios būklės gydymo rezultatas koreliuoja su hiperamonemijos trukme<sup>18</sup>.

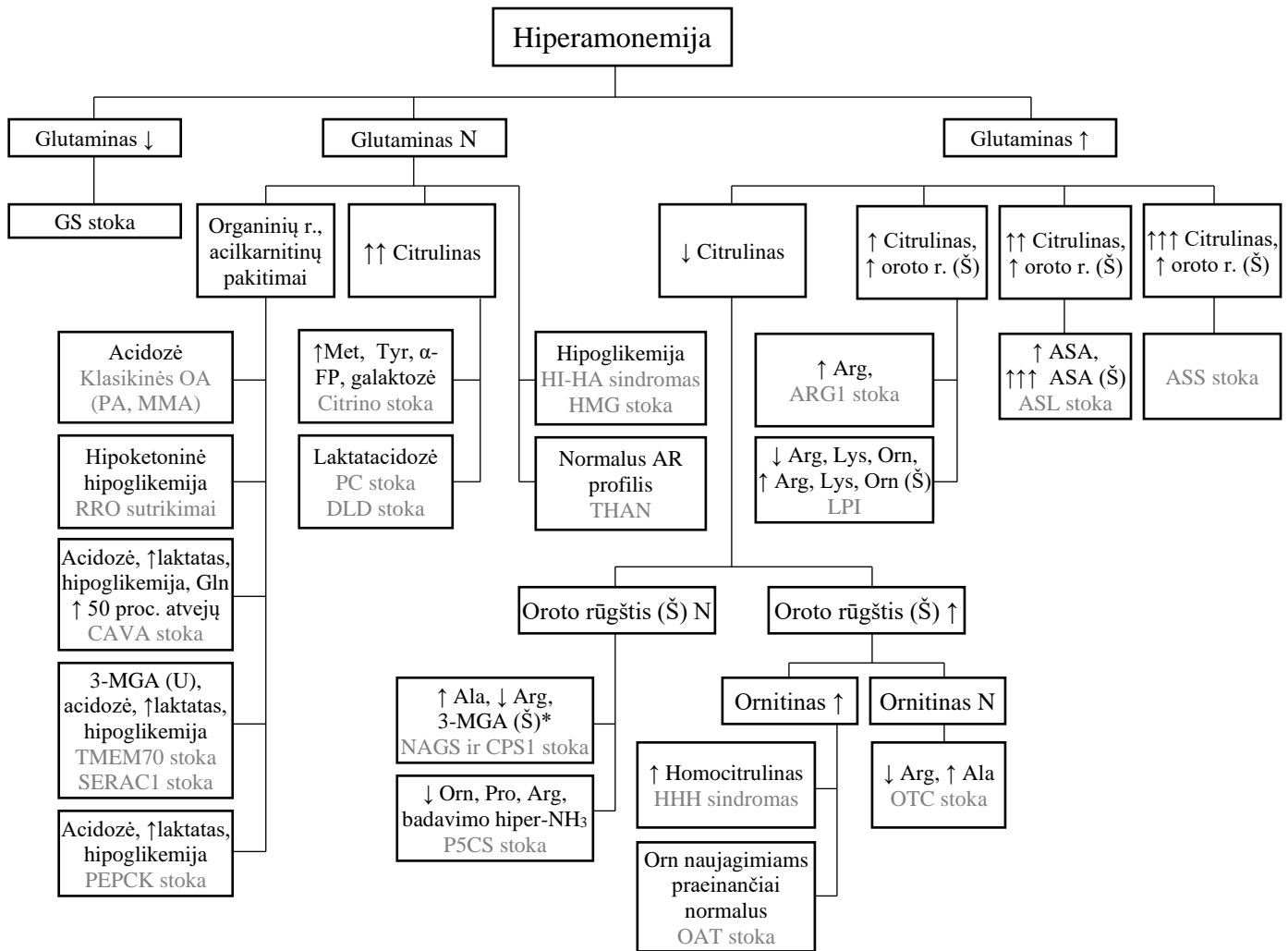
Šlapalo sintezės sutrikimų ir daugelio organoacidurijų atveju amoniako koncentracija labai aukšta (500–2000  $\mu\text{mol/l}$ )<sup>19</sup>, todėl nustatčius amoniako koncentraciją kraujyje galima įtarti šias dvi ligų grupes. Antrinė hiperamonemija dėl kitos patologijos (ne PMAL) gali siekti 100–300  $\mu\text{mol/l}$ . Amoniako koncentracijai kraujyje įvertinti labai svarbu teisingai paimti kraują:

- rekomenduojama, jei įmanoma, nenaudoti spaudžiamojo varžto imant kraują iš venos, pagalvoti apie mėginį iš arterinio kraujo, o kapiliarinis kraujas netinka;
- paėmus kraują – transportuoti ant ledo skubos tvarka į laboratoriją;
- esant abejotiniems rezultatams ar nustatčius amoniaką iki 200  $\mu\text{mol/l}$ , tyrimą reikia pakartoti.

Be pagrindinių tyrimų (kraujo dujų ir šarmų rūgščių būklės, gliukozės, ketonų šlapime, transaminazių), kai kurie papildomi tyrimai padeda nustatyti galutinę diagnozę: aminorūgštys kraujo plazmoje, acilkarnitinai sauso kraujo ėminyje ar plazmoje, organinės rūgštys, įskaitant oroto rūgštį, šlapime. Apie ką reikėtų pagalvoti radus padidėjusį amoniako kiekį kraujyje:

- abejotinas amoniako tyrimo atsakymas (mėginio hemolizė, netransportuotas ant ledo, per vėlai pristatytas į laboratoriją);
- kepenų funkcijos nepakankamumas, dėl kitos, su PMAL nesusijusios, kepenų ligos;
- metabolinė liga: šlapalo sintezės sutrikimai, organoacidurijos, riebalų rūgščių  $\beta$  oksidacijos sutrikimai;
- tranzityvioji (praeinanti) naujagimių hiperamonemija.

Dažniausių metabolinių ligų sukelta hiperamonemija ir jų laboratorinė diferencinė diagnostika pateikta 2 schemoje ir 4 lentelėje.



**2 schema.** Naujagimių hiperamonemijos diagnostinis algoritmas<sup>20</sup>. Analitės tirtos plazmoje, išskyrus atvejus, kai nurodytas šlapimas (Š).  $\alpha$ -FP –  $\alpha$ -fetoproteinas; Ala – alaninas; ASA – argininosukcininė rūgštis; ASL – arginino sukcinato liazė; Arg – argininas; ARG1 – arginazė 1; ASS – arginino sukcinato sintetazė; CAVA – anglies anhidrazė Va; CPS – karbamoilfosfato sintetazė; DLD – dihidrolipoamido dehidrogenazė; Gln – glutaminas; GS – glutamino sintetazė; HHH – hiperornitinemija-hiperamonemija-homocitrulinemija; HI-HA – hiperinsulinizmas-hiperamonemija; HMG – 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA liazė; LPI – lizinurinis nepakantumas baltymams; 3-MGA – 3-metilglutakoninė rūgštis; MMA – metilmalono acidurija; NAGS – N-acetilglutamato sintetazė; OAT – ornitino aminotransferazė; Orn – ornitinas; OTC – ornitino transkarbamilazė; PA – propiono acidurija; PC – piruvato karboksilazė; PEPCK – fosfoenolpiruvato karboksikinazė; P5CS –  $\Delta^1$ -pirolino-5-karboksilato sintetazė; Pro – prolinas; RRO – riebalų rūgščių oksidacija; SERAC1 – aktyvų serino domeną turintis baltymas 1; Š – šlapimas; THAN – praeinanti naujagimių hiperamonemija; TMEM70 – transmembraninis baltymas 70; Tyr – tirozinas; \* – 3-MGA buvo nustatyta tik keliems CPS1D pacientams, bet kol kas nė vienam NAGSD pacientui.

**4 lentelė. Laboratoriniai tyrimai, svarbūs nustatant hiperamonemiją ir diferencijuojant metabolinę**

**ligą**

Tyrimas	Šlapalo sintezės sutrikimai	Organoacidurijos	Riebalų rūgščių β oksidacijos sutrikimai
Kraujo dujos	Kvėpuojamoji alkalozė (simptomų pradžioje)	Metabolinė acidozė	Metabolinė acidozė
Transaminazės	Aktyvumas padidėjęs	Aktyvumas padidėjęs	Aktyvumas padidėjęs
Gliukozė	Normoglikemija	Normoglikemija (retai hipo- ar hiperglikemija)	Hipoglikemija
Kreatinkinazė	Norma	Norma	Tam tikrais atvejais aktyvumas padidėjęs
Ketonai šlapime	+/-	+++	Nėra
Acilkarnitinai	Normalūs	Propionilkarnitinas ↑ (propiono acidurija ir metilmalono acidurija) Izovalerilkarnitinas ↑ (izovalerijonino acidurija)	Specifiniai pakitimai
Aminorūgštys	Kartais specifiniai pakitimai	Nėra specifinių pakitimų	Norma
Organinės rūgštys	Normalios (kai kuriais atvejais oroto acidurija)	Specifiniai pakitimai	Tam tikrais atvejais dikarboksilinė acidurija

Ankstyva diagnostika ir greita gydymo pradžia svarbi ilgalaikiai prognozei.

**Hipoglikemija** paprastai pasireiškia esant ketogenezės sutrikimams, riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimams, gliukoneogenezės sutrikimams, taip pat sergant kai kuriomis glikogeno kaupimo ligomis, paveldimu fruktozės netoleravimu ir kitomis PMAL. Be to, nustatant gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimą, reikėtų atmesti septicemijos, ūminės sisteminės ligos, tikimybę, o naujagimiui hipoglikemija galima esant mažam gestaciniam amžiui ar motinos cukriniam diabetui.

Nustatant hipoglikemiją, pirmiausia reikėtų įtarti ūminę bakterinę ligą, o naujagimiui hipoglikemija galima esant mažam gestaciniam amžiui ar motinos cukriniam diabetui. Hipoglikemijos priežastys pateiktos 5 lentelėje.

### 5 lentelė. Hipoglikemijos priežastys

Padidėjęs gliukozės sunaudojimas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperinsulinizmas</li> <li>• Hipoglikeminių vaistų paskyrimas</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Dauginė trauma (politrauma)</li> </ul>
Sutrikusi hormonų sekrecija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augimo hormono stoka</li> <li>• Antinksčių nepakankamumas</li> </ul>
Medžiagų apykaitos sutrikimai	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paveldimos ligos – angliavandenių, aminorūgščių ar riebalų rūgščių apykaitos sutrikimai</li> <li>• Įgyti sutrikimai – kepenų ligos, alkoholis, salicilatai</li> </ul>
Maisto medžiagų trūkumas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badavimas</li> <li>• Hipoglikeminė ketoacidozė (ketoninė hipoglikemija)</li> </ul>

Dažniausia paveldima hipoglikemijos priežastis yra įgimtas hiperinsulinizmas. Kūdikius dažniausiai išstinka ketoninė hipoglikemija. Hipoglikemijos priežastiai nustatyti svarbus laikas nuo paskutinio valgymo ir hipoglikemijos atsiradimo. Šis ryšys parodytas 6 lentelėje.

### 6 lentelė. Ryšys tarp paskutinio valgymo laiko ir hipoglikemijos atsiradimo

Laikas, val.						
	0	4	8	12	16	32
Hipoglikemijos priežastis	Hiperinsulinizmas	Glikogeno kaupimo ligos	Fruktozės-1,6-bifosfatazės stoka Riebalų rūgščių β oksidacijos sutrikimai Augimo hormono stoka Ketoninė hipoglikemija			

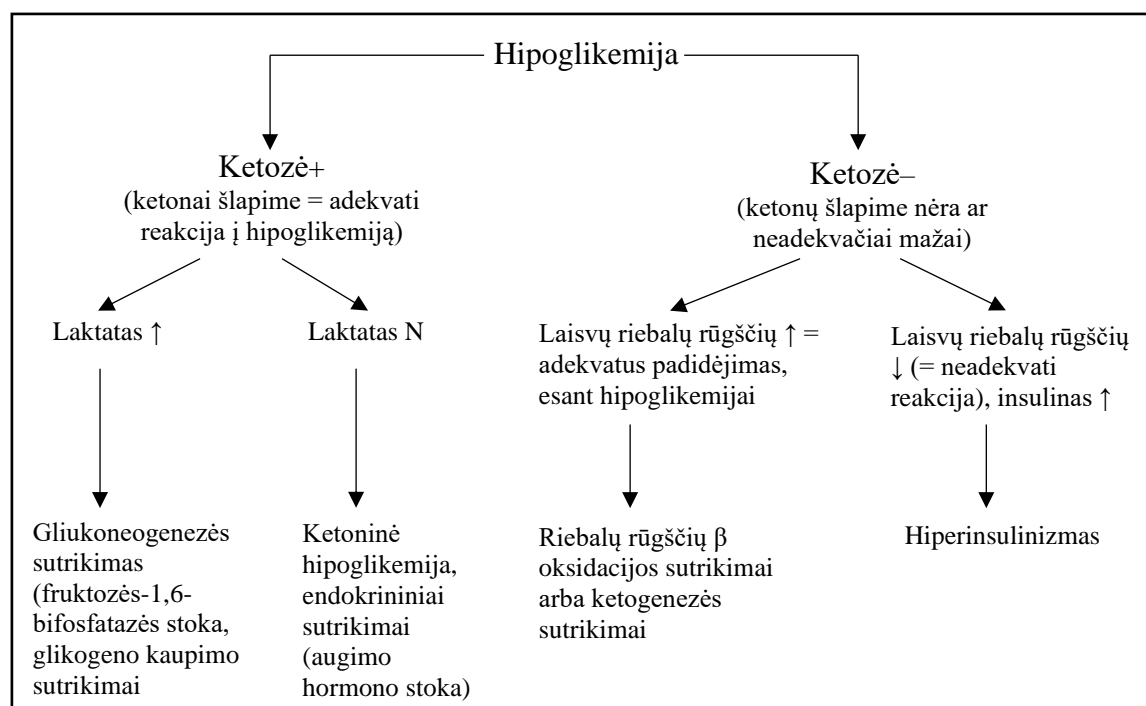
Nustatant hipoglikemijos priežastis, svarbūs kiti klinikiniai radiniai ir paciento amžius:

- hepatomegalija būdinga glikogeno kaupimo ligoms, gali būti nustatoma esant riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimams;
- esant ilgų grandinių riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimams, kliniškai gali pasireikšti kardiomiopatija ir (arba) miopatija;
- kai hipoglikemija nustatoma paratrofiškam naujagimiui, reikia įtarti įgimtą hiperinsulinizmą;
- padidintas gliukozės poreikis taip pat rodo esant įgimtą hiperinsulinizmą;
- augimo hormono stoką gali lydėti mikrosomija;
- ketoninės hipoglikemijos priežastis gali būti nebrandi gliukoneogenezė; liga pasireiškia po užsitęsusio badavimo arba sergant infekcine liga, kai sumažėja maisto suvartojimas; ketoninė hipoglikemija

būdinga mažiems vaikams; augant pacientui gliukoneogenezė subręsta ir vyresniems nei 8 metų vaikams ketoninė hipoglikemija jau nebūdinga.

- hipoketoninė hipoglikemija būdinga riebalų rūgščių oksidacijos sutrikimams.

Hipoglikemijos, pasireiškiančios esant PMAL, diferencinė diagnostika pateikta 3 schemeje.



**3 schema.** Hipoglikemijos diferencinė diagnostika. Pastaba: laisvos riebalų rūgštys tiriamos ne visose laboratorijose.

Nustačius hipoglikemiją ir įtarus paveldimą medžiagų apykaitos sutrikimą, papildomai atliekami šie tyrimai: β-hidroksisviesto rūgštis kraujyje (jei yra galimybė) ir (arba) ketonai šlapime, laktatas, insulinas, laisvos riebalų rūgštys (jei yra galimybė), acilkarnitinais sauso kraujo ėminyje.

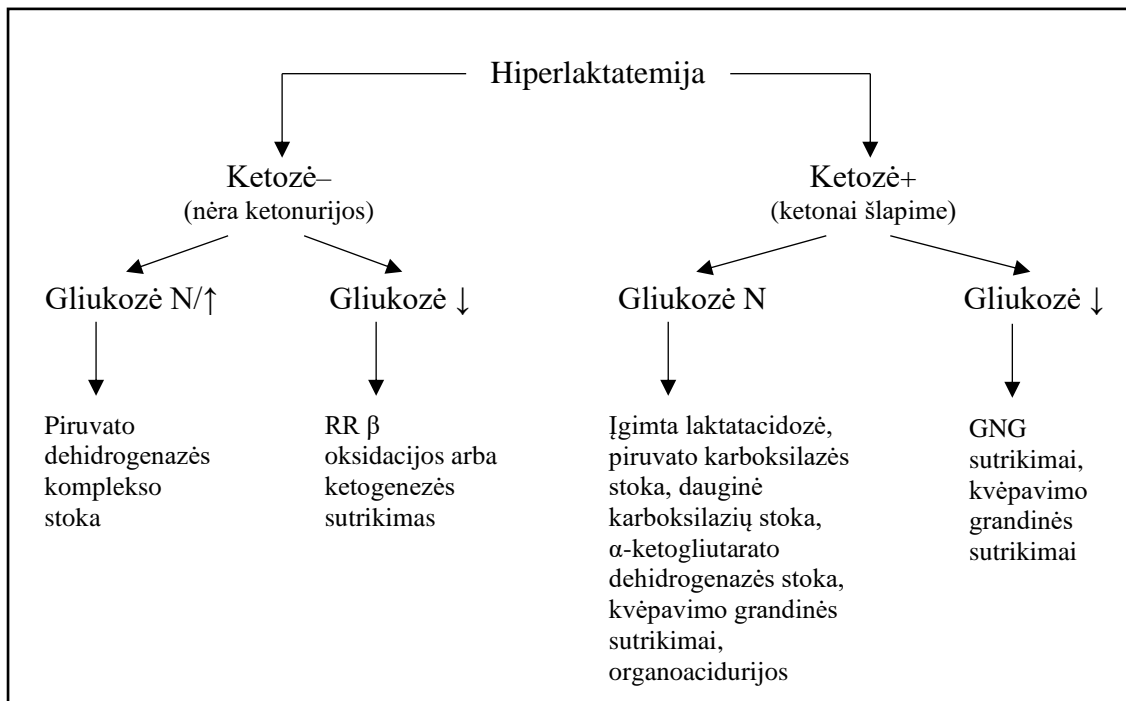
Gliukagono testas yra diagnostškai svarbus nustatant I tipo glikogeno apykaitos sutrikimus (I tipo gliukogenozę): sergant I tipo gliukogenoze, gliukagonas ne padidina gliukozės kiekį kraujyje esant hipoglikemijai, o sukelia reikšmingą hiperlaktatemiją.

**Elektrolitai** reikalingi apskaičiuojant anijonų tarpą. Metabolinė acidozė su padidėjusiu anijonų tarpu dažniausiai nustatoma organoacidurijų atvejais. Rodikliai svarbūs taikant intensyvią infuzinę terapiją, kurios tikslas yra palaikyti Na kiekį > 138 mmol/l, K > 3,5 mmol/l.

**Laktato kiekis kraujyje** didėja esant šokui, asfiksijai, širdies ligoms. Taip pat reikėtų įvertinti, kaip atlikta venos punkcija, ar pakankama periferinė kraujotaka. Jei laktato kiekis padidėjęs be aiškios priežasties, reikėtų įtarti metabolinę ligą. Žymi hiperlaktatemija būdinga esant piruvato dehidrogenazės komplekso (PDHC) stokai ir kvėpavimo grandinės sutrikimams.



Ištikus metabolinei krizei nustačius padidėjusį laktato kiekį kraujyje, kartu vertinami ketonai šlapime ir gliukozės kiekis kraujyje. Hiperlaktatemijos diferencinė diagnostika pateikiama 4 schemeje.



**4 schema.** Hiperlaktatemijos diferencinė diagnostika. RR – riebalų rūgštys; GNG – gliukoneogenezė.

**Kepenų funkcijos rodikliai** (ALT, AST, bilirubinas, koagulograma) tiriami, jei nustatoma gelta, kraujavimas, hepatomegalija ar kiti kepenų nepakankamumo požymiai. Neaiškios etiologijos kepenų funkcijos sutrikimo atvejais reikėtų nepainioti su PMAL. Paveldimas fruktozės netoleravimas, galaktozemija dažniausiai pasireiškia sutrikusia kepenų funkcija ir koagulopatija. Tirozinemijai būdinga cholestazinė gelta ir ūmus kepenų funkcijos nepakankamumas.

**Šlapimo rūgštis** tiriama, kai yra badavimo sukelta hipoglikemija, ketoacidozė, raumenų silpnumas (pvz., glikogeno kaupimo ligos).

**LDH, kreatinkinazė, mioglobinas šlapime** tiriama pacientams, kurie skundžiasi raumenų silpnumu, stingimu, mėšlungiu, raumenų atrofija, fizinio krūvio netoleravimu. Padidėjimas gali būti rbdomiolizės rodiklis.

## 4. LIGOS GYDYMAS

### 4.1. Trumpa tyrimų, atliktų gydant ligą, santrauka

Kūdikiai ir vaikai, kuriems pasireiškia ūmi metabolinė būklė, turi būti nedelsiant gydomi siekiant išvengti tolesnio būklės blogėjimo ir ilgalaikių pasekmių. Patvirtinta, kad, padidėjus amoniako kiekiui ir esant ilgesnei hiperamonemijos trukmei, padidėja neurologinio pažeidimo rizika. Tinkamas ir neatidėliotinas gydymas, prieš

patvirtinant diagnozę, gali išgelbėti gyvybę ir padėti išvengti ar sumažinti ilgalaikes neurologines pasekmes<sup>11, 14, 21</sup>. Neseniai atnaujintos šlapalo sintezės sutrikimų gairės siūlo įvertinti atsaką į amoniako šalinimo terapiją prieš pradėdant inkstų pakaitinę terapiją<sup>20</sup>, tačiau atsako laipsnis, kuriam esant nereikėtų pakaitinės inkstų terapijos, nėra aiškus. Nepaisant intensyvaus gydymo, naujagimių, kuriems diagnozuota ūmine intoksikacija pasireiškianti PMAL, mirtingumas yra aukštas. Vieno retrospektyvinio tyrimo patirtis neparodė reikšmingų su naujagimių hiperamonemija susijusių mirštamumo pokyčių, kurie išlieka dideli, nepaisant pagerėjusios inkstų pakaitinės terapijos ir intensyvios terapijos<sup>22</sup>.

Laukiant diagnozės patvirtinimo, skiriamas reikalingas gydymas ir intervencijos. Tai apima plaučių ventiliacijos, kraujotakos ir reikiamo skysčių kiekio (rehidracijos, mineralų ir (arba) elektrolitų korekcijos) palaikymą, besikaupiančių metabolitų šalinimą ir katabolizmo prevenciją (skatinant anabolizmą). Be to, prieš patvirtinant diagnozę ir, kai kuriais atvejais, patvirtinus diagnozę, gali būti skiriami atitinkami kofaktoriai (pvz., piridoksinas)<sup>23</sup>.

Specifinis gydymas dažniausiai pradėdamas gavus biocheminių genetinių tyrimų rezultatus. Gydymo planas turėtų būti sudaromas konsultuojantis su gydytoju genetiku ar metabolinių ligų specialistu<sup>15</sup> iki tikslios diagnozės patvirtinimo. Nustačius PMAL diagnozę, skiriamas dietinis gydymas specialios paskirties medicinos pagalbos priemone dietai (mitybos mišinys), pagal konkrečios PMAL gydymo rekomendacijas.

Veiksmų planas ir jų vykdymas įtarus PAML, pasireiškiančią ūmine metaboline krize, pateiktas 5 etapų pagalbos algoritme 4.5 poskyryje 9 lentelėje. Pacientai, kuriems įtariama metabolinė krizė dėl PMAL, turi būti gydomi specializuotame centre, kuriame diagnozuojamos ir gydomos PMAL ir vykdoma ilgalaikė pacientų stebėseną.

## 4.2. Pagalba nustačius hipoglikemiją

Nedelsiant gydant vaiką, kuriam pasireiškia hipoglikemija, turi būti greitai normalizuota gliukozės koncentracija plazmoje skiriant geriamus angliavandenius ir (arba) parenterinę gliukozės infuziją. Praktikoje gliukozės kiekis plazmoje 3,0 mmol/l gali būti ribinė vertė, kada reikėtų pradėti gydymą<sup>24</sup>. Jei vaiko sąmonės būklė yra tinkama ir galima greitai paimti kraujo mėginį, diagnostiniai tyrimai turi būti atliekami prieš pradėdant gydyti.

### Būtinai mėginiai

- **Kraujas** – kai hipoglikemija įtariama remiantis simptomais ir kapiliarinio kraujo gliukozės tyrimu, būklė turėtų būti patvirtinta atliekant plazmos gliukozės tyrimą iš veninio kraujo. Kai gliukozės koncentracija yra < 2,8 mmol/l, papildomai turėtų būti surenkami mėginiai hormonų tyrimams, nes tai būtina aiškinantis specifinę hipoglikemijos etiologiją. Turi būti nustatomi ir ketonai (beta-

hidroksibutiratas – BOHB) kraujyje. Jei įtariamas sulfonilkarbamido suvartojimas, turėtų būti atliekami specifiniai toksikologiniai tyrimai.

- **Šlapimas** – pirmasis šlapimas, išsiskyres esant hipoglikemijai ar iš karto po jos priepuolio, turi būti surinktas ir jame ištirti ketonai bei organinės rūgštys.

## Gydymas gliukoze

- **Sąmoningas pacientas** – jei vaikas yra sąmoningas ir bendradarbiaujantis, turėtų būti duodama gerti / valgyti 15 g (arba 0,2 g/kg kūdikiams) greitai veikiančių angliavandenių (sulčių, gliukozės gelio, gliukozės tablečių). Pereiti prie intraveninės intervencijos rekomenduojama, jeigu enterinis gydymas yra be atsako ir būklė negerėja.
- **Pacientas su sutrikusia sąmonės būkle** – jeigu vaikas yra nesąmoningas ar jam nėra saugu pačiam gerti / valgyti angliavandenius, turi būti skiriama gliukozės infuzija:
  - **Pradinis boliusas** – 2–3 ml/kg 10 proc. gliukozės (0,2–0,3 g/kg kūno svorio). Jei po 15–20 minučių gliukozės koncentracija nepadidėja, boliusą skirti pakartotinai. Didesnės gliukozės koncentracijos nerekomenduojamos kaip pradinis boliusas, nes tai greitai sukelia hiperglikemiją ir vėlesnį insulino antplūdį, nulemiantį tolesnę hipoglikemiją.
  - **Gliukozės infuzija** – po pradinio boliuso turėtų būti pradėta gliukozės infuzija siekiant išvengti hipoglikemijos pasikartojimo. Kūdikiams gliukozės infuzijos greitis (GIG) turėtų būtų 5–6 mg/kg/min. (įprastai 10 proc. gliukozės). Vyresnių vaikų gliukozės poreikis yra mažesnis, todėl infuzija gali būti pradėta greičiu 2–3 mg/kg/min. (įprastai 5 proc. gliukozės). GIG turėtų būti padidintas po 0,5–1 mg/kg/min., jei plazmos gliukozė išlieka < 3,9 mmol/L. Infuzijos greitis bus tinkamas, jei bent 2 valandas gliukozės kiekis kraujyje bus > 5 mmol/l.
    - $GIG = (\text{gliukozės koncentracija procentais} \times \text{infuzijos greitis [mL/val]}) \div (6 \times \text{svoris [kg]})$ 
      - Kūdikiui infuzuojant 10 proc. gliukoze FSP greičiu (4 ml/kg/val.), GIG atitiktų 6,5 mg/kg/min.
      - Vaikui > 10 kg infuzuojant 5 proc. gliukoze FSP greičiu, GIG atitiktų 2,5 mg/kg/min.

**Gliukagonas** – jeigu vaiko sąmonė sutrikusi ir nėra galimybės atlikti intraveninę infuziją, gali būti naudojamas gliukagonas. Rekomenduojama dozė yra 1 mg į raumenį (nepriklausomai nuo kūno svorio).

Gliukagonas yra efektyvus tik pacientams, kuriems įtariama insulino sukelta hipoglikemija. Tai apima vaikus, kuriems būdingas hiperinsulinizmas, slaptas insulino naudojimas ar sulfonilkarbamido vartojimas<sup>24</sup>. Gliukagonas nėra efektyvus esant kitoms hipoglikemijos formoms.

**Monitoravimas** – plazmos gliukozės koncentracija turėtų būti vertinama kas 15–20 min., kol pasieks > 3,9 mmol/L. Tada koncentracija gali būti vertinama kas valandą; užtikrinus koncentracijos stabilumą, vertinimas gali būti atliekamas rečiau – kas 3–4 valandas. Hipoglikemijai gydyti skiriamas toks gliukozės kiekis, kad jos koncentracija kraujyje būtų apie 5,5 μmol/l. Ilgalakis gydymas priklauso nuo metabolinio

sutrikimo. Esant hiperinsulinizmui, gali tekti infuzuoti didesnes nei 10 proc. gliukozės koncentracijas, tačiau reikėtų punktuoti centrinę veną.

### 4.3. Pagalba nustačius hiperamonemiją

Ilgalaikiam nervų sistemos vystymuisi didžiausią įtaką turi komos trukmė ir didžiausia amoniako koncentracija kraujyje. Hiperamonemija turi būti gydoma nedelsiant, todėl diagnostika ir pradinis gydymas turi vykti tuo pačiu metu, neatidėliojant gydymo, kol bus gauti papildomų tyrimų rezultatai. Gydymo principai:

- stabilizuoti paciento būklę pagal ABC taisyklę;
- nutraukti baltymų vartojimą (nutraukti maitinimą);
- skatinti anabolizmą, pradėti gliukozės infuzijas:
  - 10 proc. gliukozės tirpalo infuzija 5 ml/kg/val. (8 mg/kg/min), palaikant gliukozės koncentraciją kraujyje 4–8 mmol/l, kartu su elektrolitų tirpalais iki reikiamo infuzijos greičio;
  - pradėti insulino infuziją 0,05 U/kg/val., jei gliukozės koncentracija > 15 mmol/l. Nenutraukti gliukozės infuzijos;
  - tikslas – sustabdyti katabolizmą, o tai gali būti pasiekta tik skiriant didesnę kalorijų kiekį;
- amoniako koncentracijos mažinimas. Jei amoniakas > 150 μmol/l kūdikiams ar > 100 μmol/l vyresniems vaikams, apsvarstyti amoniaką sujungiančių medikamentų skyrimo klausimą;
- susisiekti su paveldimų medžiagų apykaitos ligų specialistu;
- pradėti gydymą pagal gaires, pateiktas 7 lentelėje ir vaistinių preparatų dozės 8 lentelėje;
- pacientai, kuriems diagnozuota PMAL, namuose pradeda gydymą pagal ligos ūminės būklės gydymo rekomendacijas.

7 lentelė. Ūminės hiperamonemijos gydymas stacionare<sup>20, 25</sup>

Amoniakas (μmol/l)	Pacientas, kuriam tiksli diagnozė nenustatyta	Pacientui diagnozuota MMA/PA	Pacientui diagnozuotas šlapalo sintezės sutrikimas	Pastabos
Nedaug padidėjęs	Nutraukti baltymų vartojimą; 10 proc. gliukozės tirpalo infuzija IV dozėmis pagal amžių, ± insulinas <sup>1</sup> ; amoniako koncentraciją tirti kas 3 val.	Nutraukti baltymų vartojimą; 10 proc. gliukozės tirpalo infuzija IV dozėmis pagal amžių, ± insulinas <sup>1</sup> ; L-karnitinas 200 mg/kg/d; amoniako koncentraciją tirti kas 3 val.	Nutraukti baltymų vartojimą; 10 proc. gliukozės tirpalo infuzija IV dozėmis pagal amžių, ± insulinas <sup>1</sup> ; amoniako koncentraciją tirti kas 3 val.; tęsti gydymą paciento turimais vaistiniais preparatais arba pridėti amoniaką surišančių vaistų.	Nutraukti baltymų vartojimą ilgiausiai 24 val. Vengti hemotransfuzijų kaip katabolizmo priežasties. Hiperglikemija gali būti ypač pavojinga (hiperosmoliariškumas). Jei yra hiperglikemija ir laktatas (>3 mmol/l), mažinti gliukozės infuzijos greitį, o ne padidinti insulino kiekį. Vengti hipotoninių tirpalų. Pridėti natrio ir kalio pagal elektrolitų rezultatus. Vengti pasikartojančių vaistų boliusų skyrimo. Kelios išimtyms skiriant natrio benzoatą organoacidurijoms gydyti. Stebėti fosfatų kiekį ir papildyti anksti, ypač atliekant hemodializę.
100–250*	Veiksmai kaip išvardinta prieš tai; pradėti medikamentinį gydymą argininu IV, natrio benzoatu ir natrio fenilbutiratu (žr. 8 lentelę); pradėti karbamilgliutamata, karnitiną, vitaminą B12 ir biotiną (žr. 8 lentelę).	Veiksmai kaip išvardinta prieš tai; pradėti gydymą natrio benzoatu (žr. 8 lentelę); spręsti dėl karbamilgliutamato skyrimo (žr. 8 lentelę).	Tęsti gydymą argininu (tęsti arba pridėti citrulino mitochondrijų šlapalo sintezės sutrikimams) ir natrio benzoatu ± natrio fenilbutiratu/ natrio fenilacetatu, dozę didinti arba skirti IV; dieta be baltymų (10 g angliavandenių iš gliukozės polimero ir 4 g lipidų = ~ 76 kcal/100 ml).	
250–500	Veiksmai kaip išvardinta prieš tai; pasiruošti ekstrakorporinei detoksikacijai, jei pasireiškia encefalopatija ir (arba) anksti padidėjo amoniako koncentracija kraujyje arba labai anksti prasidėjus ligai (1 arba 2 diena); pradėti ekstrakorporinę detoksikaciją, jei amoniako	Veiksmai kaip išvardinta prieš tai; priklausomai nuo paciento amžiaus ir anamnezės, spręsti dėl ekstrakorporinės detoksikacijos.	Veiksmai kaip išvardinta prieš tai, tačiau visi vaistai skiriami IV; ruoštis hemodiafiltracijai, jei pasireiškia žymi encefalopatija ir (arba) anksti didelė amoniako koncentracija ar ankstyva ligos pradžia (1–2 dienos); pradėti hemodiafiltraciją, jei amoniako	

Amoniakas (µmol/l)	Pacientas, kuriam tiksli diagnozė nenustatyta	Pacientui diagnozuota MMA/PA	Pacientui diagnozuotas šlapalo sintezės sutrikimas	Pastabos
	koncentracija nemažėja per 3–6 val.		koncentracija nekinta per 3–6 val.	
500–1 000	Veiksmai kaip išvardinta prieš tai; nedelsiant pradėti ekstrakorporinę detoksikaciją.	Veiksmai kaip išvardinta prieš tai.	Veiksmai kaip išvardinta prieš tai; pradėti hemodiafiltraciją nedelsiant.	
>1 000	Įvertinkite, ar tęsti specifinį gydymą, ar pradėti paliatyviąją priežiūrą.	Veiksmai kaip išvardinta prieš tai.	Įvertinkite, ar tęsti specifinį gydymą, ar pradėti paliatyviąją priežiūrą.	

\*Naujagimiams 150–250 µmol/l; <sup>1</sup>insuliną skirti labai atsargiai, gliukozės koncentraciją tirti po 30 min. ir vėliau kas valandą, nes naujagimiai ir kūdikiai labai jautrūs egzogeniniam insulinui

**8 lentelė. Vaistinių preparatų, skiriamų ūminei hiperamonemijai gydyti, kai tiksli diagnozė nenustatyta, dozės<sup>20, 25, 26</sup>**

Vaistinis preparatas	Dozė
Gliukozė IV	0–12 mėn. – 8–10 mg/kg/min. 1–3 metai – 7–8 mg/kg/min. 4–6 metai – 6–7 mg/kg/min. 7–12 metų – 5–6 mg/kg/min. Paaugliai – 4–5 mg/kg/min.
L-karnitinas IV	100 mg/kg boliusu, tada palaikomoji dozė 100 mg/kg per parą
Vitaminas B <sub>12</sub> * IV/IR	1 mg per parą
Biotinas IV/PB	10–40 mg per parą
Natrio benzoatas (švirkšti į veną su 10 proc. gliukoze)	250 mg/kg boliusu per 90–120 min., tada palaikomoji dozė 250 mg/kg per parą
Natrio benzoatas/natrio fenilacetatas (švirkšti į veną su 10 proc. gliukoze)	250 mg/kg boliusu per 90–120 min., tada palaikomoji dozė 250–250 mg/kg per parą
Natrio fenilbutiratas (švirkšti į veną su 10 proc. gliukoze) arba <sup>#</sup>	250 mg/kg boliusu per 90–120 min., tada palaikomoji dozė 250–500 mg/kg per parą
Glicerolio fenilbutiratas PB	450–600 mg/kg per parą padalinus į tris dozes kas 8 val.
L-arginino-HCl (švirkšti į veną su 10 proc. gliukoze) <sup>1</sup>	250 (–400) mg/kg (1–2 mmol/kg) boliusu per 90–120 min., tada palaikomoji dozė 250 mg/kg per parą (1,2 mmol/kg per parą)
Karbamilgliutamatas PB	100 mg/kg vienkartinė dozė, tada 25–62,5 mg/kg kas 6 val.
L-citrulinas PB	100–200 mg/kg per parą

\*Pageidautina, kad vitaminas B<sub>12</sub> būtų hidroksikobalamino pavidalu; cianokobalaminas nėra toks efektyvus, tačiau gali būti naudojamas laikinai; <sup>#</sup>glicerolio fenilbutiratas PB 450–600 mg/kg per parą padalinus į tris dozes kas 8 val.<sup>27</sup>; <sup>1</sup>vengti įtariant argininemiją.

- Maksimalios paros dozės: natrio benzoatas 5,5 g/m<sup>2</sup> arba 12 g per parą, natrio fenilbutiratas 5,5 g/m<sup>2</sup> arba 12 g per parą, L-argininas 12 g per parą.
- Natrio fenilbutiratas turėtų būti naudojamas tik esant šlapalo sintezės sutrikimams arba kai nežinoma hiperamonemijos priežastis. Esant sunkiai ūminei dekomensacijai, natrio benzoatas ir natrio fenilbutiratas / natrio fenilacetatas turėtų būti skiriami lygiagrečiai kaip „ultima ratio“. Ne tokiais sunkiais atvejais pradėti gydyti natrio benzoatu ir, jei hiperamonemija išlieka ar pasunkėja, galima pridėti natrio fenilbutirata / natrio fenilacetata.
- Argininas turėtų būti vartojamas tik tada, kai nežinoma hiperamonemijos priežastis arba kai maža arginino koncentracija plazmoje.
- Anabolizmas skatinamas siekiant užkirsti kelią endogeniniam katabolizmui, ypač baltymų, kartu suteikiant pakankamai energijos patenkinti medžiagų apykaitos poreikius. Insulinas gali būti naudojamas anabolizmui skatinti, išlaikant normoglikemiją. Norint kontroliuoti glikemiją, reikia dažnai koreguoti insulino dozę, pradėdant nuo 0,01–0,02 vienetų/kg/val. Stabili gliukozės koncentracija kraujyje yra netiesioginis efektyvus anabolizmo žymuo, kuri leidžia nutraukti insulino skyrimą. Insulinas skiriamas atsargiai, kai laktato koncentracija >5 mmol/l.
- Lipidų emulsija turėtų būti pradėta anksti, kad būtų galima gauti papildomų kalorijų, neviršijant 2 g/kg per parą dozės. Gydant lipidais, reikia stebėti trombocitų ir trigliceridų kiekį.
- Pagerėjus klinikinei būklei ir laboratoriniams rodikliams ir ne ilgiau nei po 24 (48) val. turėtų būti pradėtas natūralaus baltymo vartojimas.
- Enterinis maitinimas turėtų būti pradėtas kuo greičiau.
- Parenterinis maitinimas gali būti skiriamas sunkiai sergantiems naujagimiams ir yra būtinas, kai enterinis maitinimas negalimas per 24–48 val.
- Parenterinis tirpalas, kuriame nėra aminorūgščių, yra tinkamas pirmąsias 24–48 valandas, vėliau baltymai turi būti pridedami naudojant standartinius aminorūgščių tirpalus (turinčius nepakeičiamų ir pakeičiamų aminorūgščių). NaCl ir KCl turėtų palaipsniui sumažėti atitinkamai iki 2 g/l ir 1,5 g/l. Aminorūgščių pridedama priklausomai nuo baltymų kiekio rekomendacijų pagal amžių, o tada titruojama atsižvelgiant į aminorūgščių tyrimo kraujo plazmoje rezultatus. Dažnai reikia papildomai vartoti geriamąjį L-izoleuciną 25–100 mg per parą.
- Ekstrakorporinė detoksikacija dažniausiai taikoma sunkiai dekomensuotiems pacientams. Nuolatinė hiperamonemija, metabolinė acidozė ir didelis elektrolitų disbalansas yra ekstrakorporinės detoksikacijos indikacijos. Reikėtų apsvarstyti ekstrakorporinę detoksikaciją ir pradėti ruošti naujagimius ir vaikus, kurių amoniako kiekis kraujyje yra didesnis nei 400–500 μmol/l. Vėlyvoje vaikystėje ar suaugusiesiems atsižvelgiant į didelį jautrumą sunkiai smegenų edemai, dializę reikia pradėti anksčiau esant mažesniai amoniako kiekiui (daugiau nei 200 μmol/l).
- Ekstrakorporinės detoksikacijos pradžia neturi būti atidėta, nebent bus priimtas sprendimas nutraukti gydymą ir pradėti paliatyviają priežiūrą.

- Ekstrakorporinės detoksikacijos metodas turi būti parenkamas atsižvelgiant į medicinos personalo patirtį ir galimybes. Jei galia, pacientus reikia skubiai pervežti į kvalifikuotus centrus.

#### 4.4. Palaikomosios gydymo priemonės įvykus metabolinei krizei

- Plaučių ventiliacijos palaikymas turi būti skiriamas pagal poreikį, kai metabolitų tiesioginis toksinis poveikis lemia kvėpavimo slopinimą ar smegenų edemą.
- Skysčių kiekio atstatymas fiziologiniu tirpalu (tačiau elektrolitų sudėtis turi būti parinkta atsižvelgiant į klinikinę būklę ir serumo elektrolitų koncentraciją) turi būti skiriamas pagal poreikį, siekiant palaikyti pakankamą cirkuliaciją. Hipotoninių skysčių skyrimas gali sukelti smegenų edemą<sup>28</sup>.
- Hipoglikemijos gydymas turi būti pradamas kuo greičiau. Jei įmanoma, prieš gydymą reikia paimti kraujo mėginius, siekiant įvertinti metaboles hipoglikemijos priežastis.
- Bikarbonatai gali būti skiriami metabolinės acidozės korekcijai. Tačiau, jei acidozė yra negydytos organoacidurijos pasekmė, mažai tikėtina, kad bikarbonato vartojimas duos reikšmingos naudos. Bikarbonatai turi būti skiriami atsargiai, nes greitas ar per didelis acidozės korekcijos laipsnis gali turėti nepageidaujamą poveikį centrinei nervų sistemai. Vengti bikarbonatų skyrimo pacientams su hiperammonemija, nes tai gali sukelti smegenų edemą ir sumažinti amoniako išsiskyrimą su šlapimu<sup>29</sup>.
- Empirinis gydymas antibiotikais skiriamas pacientams, kuriems įtariamas sepsis ar sunki bakterinė infekcija<sup>30</sup>. Negydomos tam tikros organoacidurijos gali sukelti neutropeniją ir infekciją. Taigi, nustatyta PMAL diagnozė nepaneigia sunkios gretutinės infekcijos galimybes.
- Koagulopatijai gydyti skiriamos vitamino K injekcijos į raumenis<sup>30</sup>.
- Enterinis ar parenterinis maitinimas turėtų būti sustabdytas laukiant konkrečios PMAL diagnozės patvirtinimo. Vartojant aminorūgštis, kurių metabolizmas yra sutrikęs, gali padidėti toksinių metabolitų koncentracija ir pablogėti klinikinė būklė. Besikaupiantys metabolitai šalinami nutraukiant baltymų ar specifinių angliavandenių vartojimą, kol laukiama konkrečios diagnozės patvirtinimo<sup>20, 25, 30</sup>. Priklausomai nuo ligos ir intoksikacijos sunkumo, gali prireikti papildomų priemonių (pvz., hemodiafiltracijos). Tais atvejais, kai diagnozė jau žinoma, gali būti skiriami vaistai, skirti nukreipti aminorūgštis nuo sutrikusio metabolizmo kelio (pvz., natrio benzoatas esant šlapalo sintezės sutrikimams).
- Reikšminga hiperamonemija yra pavojinga gyvybei ir turi būti nedelsiant gydoma amoniaką sujungiančiais vaistiniais preparatais ir (arba) hemodialize<sup>20, 25</sup>.
- Intreveniška skiriama dekstrozė (su elektrolitais) teikia energiją ir apsaugo nuo katabolizmo. Katabolizmui slopinti turėtų pakakti 8–10 mg gliukozės 1 kg kūno svorio per minutę. Gliukozės tirpalai, turintys iki 10 procentų gliukozės, gali būti suleidžiami per periferinį intraveninį kateterį. Centrinės venos kateteris gali būti reikalingas skiriant didesnės koncentracijos gliukozės tirpalą, jei enterinis maitinimas atidedamas daugiau nei 24 valandoms<sup>30</sup>.



- Insulinas nepertraukiama intravenine infuzija gali būti skiriamas, jei reikia skatinti anabolizmą ir palaikyti gliukozės kiekį serume 5,56–6,67 mmol/L. Įprasta insulino dozė tokiais atvejais yra 0,05 vienetai 1 kg kūno svorio per valandą. Dozė koreguojama atsižvelgiant į gliukozės kiekį kraujyje<sup>30</sup>.

Pasireiškus smegenų edemai dėl KSŠL ar hiperammonemijos, be įprastinių smegenų edemai gydyti vartojamų priemonių, reikalinga hemodiafiltracija toksinėms medžiagoms (atitinkamai leucinui ir amoniakui) šalinti.

## 4.5. Gydomo algoritmas

Apibendrintas metabolinės krizės gydymo algoritmas pateiktas 9 lentelėje.

9 lentelė. Pagalbos etapai įtarus PMAL, pasireiškiančią ūmine krize

I. Įtarti metabolinę ligą, iširti amoniako kiekį kraujyje	1. Anamnezė	<p>1. Paciento amžius, psichomotorinis vystymasis, pasikartojantys vėmimai ir dehidratacija, ketonurijos epizodai, maitinimo ypatybės.</p> <p>2. Krizę provokuojantys veiksniai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mitybos pakitimas (badavimas, ar, atvirkščiai, gausus baltymų, angliavandenių ar riebalų suvartojimas);</li> <li>• karščiavimas;</li> <li>• ūmus infekcinis ar chirurginis susirgimas;</li> <li>• trauma.</li> </ul>
	2. Klinika	<p><b>Ankstvyvas pasireiškimas:</b> naujagimiams, dažniausiai pirmą arba antrą gyvenimo parą, kylant amoniako koncentracijai kraujyje 2–3 k. virš normos reikšmės; netikėtas išnešioti naujagimio būklės pablogėjimas: naujagimis tampa vangus, letargiškas, hipotoniškas, prastai valgo, vemia, progresuojant ligai atsiranda tachipnėja, hiperventiliacija, stenėjimas, traukuliai.</p> <p><b>Vėlyvas pasireiškimas:</b> epizodiniai vėmimai ir galvos skausmai, intermituojanti ataksija, spastinė diplegija, prastas svorio augimas, miego sutrikimai, neramumas, hiperaktyvumas, traukuliai, hepatomegalija. BET neurologiniai požymiai gali ir nepasireikšti tol, kol neištinka metabolinė krizė.</p> <p><b>Metabolinė krizė:</b> prokuojantys veiksniai – padidėjęs katabolizmas (ūmi infekcija, chirurginė operacija, trauma, badavimas), padidėjęs tam tikrų maisto produktų suvartojimas (baltymų, angliavandenių ar riebalų).</p> <p><b>Pirmieji dekomensacijos požymiai:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vėmimas, progresuojantis iki dehidratacijos, šoko;</li> <li>• progresuojanti encefalopatija (vangumas, letargija, traukuliai);</li> <li>• tachipnėja, gilus kvėpavimas, galintis progresuoti iki apnėjos.</li> <li>• hipotermija.</li> </ul>
	3. Tyrimai	<p>Pagrindinius tyrimus atlikti visiems kūdikiams ir vaikams, kuriems pasireiškia neurologiniai ir (arba) virškinimo trakto simptomai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• amoniako koncentracija, kraujo dujos ir pH, gliukozė, elektrolitai, laktato kiekis kraujyje, ketonai šlapime.</li> </ul> <p>Kraujo ir šlapimo ėminiai tiek pagrindiniams, tiek papildomiems bei specifiniams biocheminiams genetiniams tyrimams.</p>
II. Skubi pagalba pagal ABC principus	<p>1. Būklės vertinimas ir korekcija pagal ABC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O<sub>2</sub> terapija;</li> <li>• trachėjos intubacija ir ventiliacija, jei kvėpavimas neadekvatus, nėra kosėjimo ir rijimo refleksų, yra smegenų įstrigimo požymių;</li> <li>• jei yra šoko požymių – izotoninių druskų tirpalų infuzija 20 ml/kg boliusas.</li> </ul> <p>2. Jei yra gili koma ar gliukozė kraujyje &lt; 3 mmol/l – 3–5 ml/kg 10 proc. gliukozės infuzija per 5–10 min.</p> <p>3. Traukulių gydymas: įtariant mitochondrines ligas, neskirti valproatų.</p>	

	4. Smegenų edemos mažinimas: vengti hipotoninių tirpalų perdozavimo, manitolis, furosemidas, barbitūratai.
<b>III. Tyrimai ir jų interpretavimas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Bendrujų tyrimų interpretavimas (žr. 3 lentelę): <ul style="list-style-type: none"> <li>amoniakas – <b>pagalba esant hiperamonemijai</b>;</li> <li>gliukozė – <b>pagalba nustatčius hipoglikemiją</b>;</li> <li><b>laktatas, šarmų rūgščių būklė</b>, ketonurija – metabolinės acidozės ir hiperlaktatemijos diferencinė diagnostika.</li> </ul> </li> <li>Specialūs tyrimai: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>gydytojo specialisto konsultacija</b> (genetiko ar metabolinių ligų specialisto);</li> <li>kraujas ir šlapimas specialioms biocheminiams genetiniams tyrimams (šie tyrimai jau galėjo būti paimti vykdant I.3 punktą).</li> </ul> </li> </ol>
<b>IV. Skubi nespecifinė terapija, taikoma įtarus metabolinę ligą</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Nutraukti baltymų ir riebalų vartojimą.</li> <li>Gliukozės su elektrolitais skyrimas ĮV: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>10 proc. gliukozės tirpalo 5 ml/kg/val.</b> + elektrolitų tirpalai iki reikiamo infuzijos greičio</li> </ul> </li> <li>Detoksikacija – amoniako sujungimas ar pašalinimas (žr. 8 lentelę)</li> <li>Anabolizmo stimuliavimas: <ul style="list-style-type: none"> <li>10 proc. gliukozės infuzija;</li> <li>insulinas 0,05–0,1 VV/kg/val, jei glikemija &gt; 10 mmol/l;</li> <li>palaikyti glikemiją 5,5–6,6 mmol/l.</li> </ul> </li> </ol> <p><b>Nespecifinio gydymo tikslai per pirmąsias gydymo valandas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mažėjantis amoniako kiekis kraujyje;</li> <li>nedidėja laktatemija;</li> <li>glikemija palaikoma 5,5–6,6 mmol/l ribose;</li> <li>Na kiekis kraujyje &gt; 138 mmol/l;</li> <li>K kiekis kraujyje &gt; 3,5 mmol/l;</li> <li>koreguojamas kraujo pH.</li> </ul>
<b>V. Gydymo pritaikymas įtariamai patologijai (žr. 10 lentelę)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Energijos palaikymas.</li> <li>Baltymų ribojimas dietoje.</li> <li>Detoksikacija.</li> <li>Vitaminų terapija.</li> </ol>

Taikant nespecifinę terapiją, gavus biocheminių genetinių tyrimų rezultatus ir po konsultacijos su gydytoju specialistu galima pritaikyti adekvatų gydymą (žr. 10 lentelę). Pagrindiniai aspektai – energijos palaikymas, baltymų ribojimas dietoje, detoksikacija, vitaminų terapija.

**10 lentelė. Gydymo pritaikymas įtariamai patologijai pagal klinikinius ir biocheminių genetinių tyrimų rezultatus**

<b>Energijos palaikymas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>tęsti gliukozės ir insulino infuziją;</li> <li>jei įtariamas baltymų katabolizmo sutrikimas – pridėti riebalų 1–3 g/kg/p;</li> <li>skysčių balanso ir svorio stebėjimas;</li> <li>kaip galima anksčiau pradėti enterinį maitinimą.</li> </ul>
<b>Baltymų ribojimas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>baltymus pradėti skirti po 24–48 val. gydymo 0,5 g/kg/p PB ar ĮV arba kai amoniakas plazmoje &lt;100 μmol/l;</li> <li>esant šlapalo sintezės sutrikimui skiriamos nepakeičiamosios aminorūgštys PB ar ĮV;</li> <li>aminorūgščių mišinys pradedamas skirti anksti esant klevų sirupo šlapime ligai;</li> <li>skiriant baltymus, būtina monitoruoti aminorūgščių kiekį plazmoje.</li> </ul>

<b>Detoksikacija</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• šlapalo sintezės sutrikimas – tęsti karbamilgliutamatają ar natrio fenilbutiratają, ar glicerolio fenilbutiratają;</li> <li>• organoacidurijos – tęsti L-karnitinają 50–100 mg/kg/p PB, IV ir karbamilgliutamatają;</li> <li>• MMA – forsuota diurezė;</li> <li>• MMA/PA – <i>metronidazolis</i>;</li> <li>• klevų sirupo šlapime liga – ekstrakorporinė detoksikacija;</li> <li>• I tipo tirozinemija – NTBC (<i>Nitisinonas</i>) 1–2mg/kg/p.</li> </ul>
<b>Vitaminų terapija</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMA – B<sub>12</sub> 1mg/p IR ar IV;</li> <li>• biotinidazės stoka – biotinas 5 mg x 3 PB;</li> <li>• glutaro acidurija II tipo – B<sub>2</sub> 5 mg x 3 PB ar IV.</li> </ul>
<b>Specifinė terapija</b>	<p>Įgimtas hiperinsulinizmas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gliukagonas 5–10 µg/kg/val. IV;</li> <li>• Diazoksidas 5 mg/kg X 3 PB (slopina insulino sekreciją kasoje).</li> </ul> <p>Laktatacidemija;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiaminas (B1) 50 mg X 3 PB, IV;</li> <li>• Riboflavinai (B2) 50 mg X 3 PB, IV;</li> <li>• Biotinas (H) 5 mg X 3 PB;</li> <li>• L-karnitinas 50–100 mg/kg/p PB, IV;</li> <li>• NaHCO<sub>3</sub> acidozės korekcijai.</li> </ul>

#### 4.6. Metabolinės krizės eigos vertinimas

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

Tyrimai kartojami:

- Amoniako kiekio – kas 3–4 val., kol bus pasiekta norma; atliekant hemodializei amoniako koncentracijos tyrimas kartojamas kas valandą.
- 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 pagal 3.2 punktą „Pagalba nustačius hipoglikemiją“). Kad neprasidėtų anabolizmo reakcijos, gydyti tik 10 proc. gliukozės tirpalu galima ne ilgiau kaip 48 valandas.

## 5. ATMINTINĖ PACIENTUI / TĖVAMS

Paveldimi medžiagų apykaitos sutrikimai pasireiškia, kai organizme trūksta tam tikrų fermentų, kurie maisto medžiagas paverčia energija. Įvykus genų pažaidoms, šių fermentų gali trūkti arba jie gali veikti netinkamai. Dėl to kraujyje ir šlapime kaupiasi kenksmingos medžiagos, kurios gali turėti įtakos sveikatai, augimui ir mokymuisi. Didžiąją laiko dalį vaikai yra sveiki, tačiau infekcijos, ilgalaikis badavimas, vėmimas ar viduriavimas gali sukelti metabolineis krizes. Ištikus metabolinėms krizėms gali sumažėti cukraus kiekis kraujyje, parūgštėti kraujas ar kauptis kenksmingos medžiagos. Jei metabolinė krizė negydoma, gali išsivystyti kvėpavimo sutrikimas, traukuliai, o kai kuriais atvejais ji gali sukelti komą ir mirtį. Tėvai turėtų atkreipti dėmesį, jei vaikas tapo išblyškęs, vangus, atsisako valgyti, vemia ar viduriuoja. Kenksmingų medžiagų kiekiui labai padidėjus, vaikas tampa mieguistas, dirglus, sutrinka sąmonė. Tai reiškia, kad vaiko smegenys yra paveiktos. Tokiu atveju reikėtų nedelsiant važiuoti į ligoninės priėmimo skyrių ar kviesti greitąją medicinos pagalbą. Ligoninėje yra visos būtinos priemonės ir galimybės metabolinei krizei diagnozuoti ir gydyti. Jei reikia vykti į ligoninę, su savimi reikia pasiimti visus vaiko mitybos mišinius, jų dozacinius samtelius, vaistus ir kitus papildus.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, et al. *The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre Evidence-Based Medicine.*; 2011.
2. Mussap M, Zaffanello M, Fanos V. Metabolomics: a challenge for detecting and monitoring inborn errors of metabolism. *Ann Transl Med.* Published online 2018. doi:10.21037/atm.2018.09.18
3. Wertheim-Tysarowska K, Gos M, Sykut-Cegielska J, Bal J. Genetic analysis in inherited metabolic disorders--from diagnosis to treatment. Own experience, current state of knowledge and perspectives. *Dev period Med.* Published online 2015.
4. Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inherit Metab Dis.* Published online 1999. doi:10.1023/A:1005556207210
5. Van Rijt WJ, Koolhaas GD, Bekhof J, et al. Inborn Errors of Metabolism That Cause Sudden Infant Death: A Systematic Review with Implications for Population Neonatal Screening Programmes. *Neonatology.* Published online 2016. doi:10.1159/000443874
6. Calvo M, Artuch R, Macià E, et al. Diagnostic approach to inborn errors of metabolism in an emergency unit. *Pediatr Emerg Care.* Published online 2000. doi:10.1097/00006565-200012000-00006
7. Ficicioglu C, Bearden D. Isolated neonatal seizures: When to suspect inborn errors of metabolism. *Pediatr Neurol.* Published online 2011. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.07.006
8. Dhamija R, Patterson MC, Wirrell EC. Epilepsy in children-when should we think neurometabolic disease? *J Child Neurol.* Published online 2012. doi:10.1177/0883073811435829
9. Gkampeta A, Pavlou E. Infantile spasms (West syndrome) in children with inborn errors of metabolism: A review of the literature. *J Child Neurol.* Published online 2012. doi:10.1177/0883073812448532
10. Bok LA, Struys E, Willemsen MAAP, Been J V., Jakobs C. Pyridoxine-dependent seizures in Dutch patients: Diagnosis by elevated urinary alpha-aminoadipic semialdehyde levels. *Arch Dis Child.* Published online 2007. doi:10.1136/adc.2006.103192
11. Leonard J V., Morris AAM. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* Published online 2006. doi:10.1080/08035250500349413
12. Gallagher RC, Van Hove JLK, Scharer G, et al. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol.* Published online 2009. doi:10.1002/ana.21568
13. Cook P, Walker V. Investigation of the child with an acute metabolic disorder. *J Clin Pathol.* Published online 2011. doi:10.1136/jcp.2009.067884
14. Lindor NM, Karnes PS. Initial Assessment of Infants and Children With Suspected Inborn Errors of Metabolism. *Mayo Clin Proc.* Published online 1995. doi:10.4065/70.10.987
15. Saudubray JM, Garcia-Cazorla À. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology,

- Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am*. Published online 2018. doi:10.1016/j.pcl.2017.11.002
16. Saudubray JM, Van Den Berghe G, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*.; 2012. doi:10.1007/978-3-642-15720-2
  17. Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis*. Published online 2014. doi:10.1186/s13023-014-0187-4
  18. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: A retrospective evaluation. *Eur J Pediatr*. Published online 2003. doi:10.1007/s00431-003-1188-9
  19. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, et al. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. Published online 2014. doi:10.1016/j.ymgme.2014.08.001
  20. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inher Metab Dis*. Published online 2019. doi:10.1002/jimd.12100
  21. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain: From neurodevelopment to neurodegenerative disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. Published online 2018. doi:10.31887/dcons.2018.20.4/jmsaudubray
  22. Ames EG, Luckritz KE, Ahmad A. A retrospective review of outcomes in the treatment of hyperammonemia with renal replacement therapy due to inborn errors of metabolism. *Pediatr Nephrol*. Published online 2020. doi:10.1007/s00467-020-04533-3
  23. Cosnahan AS, Campbell CT. Inborn errors of metabolism in pediatric epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther*. Published online 2019. doi:10.5863/1551-6776-24.5.398
  24. Worth C, Yau D, Salomon Estebanez M, et al. Complexities in the medical management of hypoglycaemia due to congenital hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Published online 2020. doi:10.1111/cen.14152
  25. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. Published online 2014. doi:10.1186/s13023-014-0130-8
  26. Blair HA. Carglumic acid in hyperammonaemia due to organic acidurias: a profile of its use in the EU. *Drugs Ther Perspect*. Published online 2019. doi:10.1007/s40267-018-00595-4
  27. Bennett EE, Hummel K, Smith AG, Longo N. Acute Presentation and Management of the Encephalopathic Child With an Undiagnosed Inborn Error of Metabolism. *J Emerg Med*. Published online 2019. doi:10.1016/j.jemermed.2018.09.037
  28. Fuhrman BP ZJ. *Pediatric Critical Care, 4th Edition*.; 2011. doi:10.1126/science.1247727
  29. Kamate M. *Metabolic Encephalopathies and Inborn Error of Metabolism*.; 2019.
  30. MacNeill EC, Walker CP. Inborn Errors of Metabolism in the Emergency Department (Undiagnosed

and Management of the Known). *Emerg Med Clin North Am.* Published online 2018.  
doi:10.1016/j.emc.2017.12.014