

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
ĀRSTNIECĪBAS PROGRAMMA
IEKŠĶĪGO SLIMĪBU KATEDRA

Reto endokrīno slimību sastopamība stacionēto pacientu populācijā

DIPLOMDARBS

Autors: Karina Levina

Studenta apliecības Nr.: kl11065

Vadītājs: Dr. med., prof., Valdis Pīrāgs

RĪGA, 2017

SATURA RĀDĪTĀJS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS.....	3
KOPSAVILKUMS.....	4
SUMMARY	6
IEVADS	8
LITERATŪRAS APSKATS	10
1. Kas ir retās slimības?.....	10
2. Reto slimību raksturojums.....	10
3. Reto slimību epidemioloģija.....	11
4. Reto slimību vēsture	14
5. Plāns reto slimību jomā	15
6. Reto slimību cēloņi.....	16
6.1 Ģenētiskie cēloņi.....	16
6.2 Infekciozie aģenti	17
6.3 Toksiskie aģenti.....	17
6.4 Citi cēloņi.....	18
7. Reto slimību profilakse.....	18
8. Diagnostika.....	20
9. Ārstēšana	21
10. Pacientu organizācijas	24
11. Ārstu loma.....	24
12. Orphanet	24
METODES UN MATERIĀLI	26
REZULTĀTI.....	27
DISKUSIJA.....	43
SECINĀJUMI	46
PATEICĪBAS.....	47
LITERATŪRAS SARAKSTS	48
PIELIKUMS.....	52

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

PSKUS – Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca

BKUS – Bērnu Klīniskā universitātes slimnīca

HIV - cilvēka imūndeficīta vīruss

AIDS - Iegūts imūndeficīta sindroms

PVO - Pasaules Veselības organizācija (PVO)

SSK-10 - Starptautiskais slimību klasifikators

LR – Latvijas Republika

ES – Eiropas Savienība

EURORDIS - Eiropas Reto slimību organizācija

ASV – Amerikas Savienotās Valstis

NIH - Veselības Nacionālais Institūts

NORD – Reto Slimību Nacionālā Organizācija

KOPSAVILKUMS

Problēmas būtība. Retās slimības ir dzīvību apdraudošas vai hroniski novājinājošas slimības, kam raksturīga zema izplatība bet augsta komplikētības pakāpe. Eiropas Savienībā, kā arī Latvijā, slimība tiek uzskatīta par retu, ja tā skar ne vairāk kā 5 no 10 000 (1 no 2000) cilvēkiem. Šobrīd Latvijā ir aptuveni 2 miljoni iedzīvotāju, tātad mūsu valstī absolūtos skaitļos retas slimības skaitās tās, ar kurām slimo ne vairāk kā 1000 cilvēki.

Sakarā ar to, ka Latvijā nepastāv vienotas reto slimību uzskaites sistēmas, tai skaitā reto endokrīno slimību reģistra, netiek veikta šādu pacientu uzskaitē kā arī sastopamības un diagnosticēšanas tendences analīze, un līdz ar to visticamāk Latvijā ir daudz nediagnosticēto reto endokrīno slimību gadījumu.

Darba mērķis. Analizēt reto endokrīno slimību pacientu skaitu un plūsmu PSKUS piecu gadu laika periodā un noteikt, kāda sastopamība ir retām endokrīnām slimībām stacionēto pacientu populācijā.

Materiāli un metodes. Retrospektīvs aprakstošs pētījums tika veikts Latvijas Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā (PSKUS) Endokrinoloģijas centrā. Tika izveidots reto endokrīno slimību saraksts no www.orpha.net. No 163 diagnozēm tika atlasīti 154 pacienti ar 30 retām endokrīnām slimībām par laika posmu no 2011.-2015. gadam.

Dati par pacientiem ar retām endokrīnām slimībām tika analizēti pēc vecuma, dzimuma, sastopamības, stacionēšanas ilguma un gada. Iegūtie dati apkopoti un statistiski apstrādāti, izmantojot Microsoft Office Excel 2013 un IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics 22 programmu.

Rezultāti. No 154 pacientiem ar retām endokrīnām slimībām sievietes sastādīja 113 (73%) savukārt vīrieši 41 (27%). Vidējais pacientu vecums bija 54 gadi. Un tika konstatēts, ka retas endokrīnas slimības ir sastopamas plašā vecuma diapazonā no 19 līdz 90 gadiem. Konstatēts arī, ka stacionēto pacientu vecums nav saistīts ar dzimumu un pēc stacionēšanas ilguma vīriešu un sieviešu grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,101$).

No 163 retām endokrīnām slimībām tika konstatētas 30 retas endokrīnas slimības stacionēto pacientu populācijā par 2011.-2015. gada laika periodu. Sastopamākā slimība bija akromegālija (35 pacienti, 22,7%), otrā sastopamākā slimība bija folikulārā vairogdziedzera karcinoma (20 pacienti, 13,0 %) un trešā sastopamākā slimība feohromocitoma (16 pacienti, 10,4%). Secināts, ka ap 75 pacientu ar akromegāliju, ap 16 pacientu ar vairogdziedzera

folikulāru karcinomu un liels skaits (ap 284 pacientiem) ar feohromocitomu var būt uzskaitīti citās slimnīcās vai arī nav diagnosticēti vispār.

Sieviešu kopa prevalē pār vīriešu kopu visvairāk uz akromegālijas un folikulārās vairogdziedzera karcinomas rēķina. Sieviešu skaits ar akromegāliju bija 27 pacientes (23,7%), vīriešu skaits ar akromegāliju bija 8 pacienti (7,0%). Folikulāra vairogdziedzera karcinoma sastopama 18 sievietēm (15,8%) un 2 vīriešiem (1,8%).

2014. - 2015. gadā bija vērojams stacionēto pacientu pieaugums vairāk kā 2 reizes salīdzinot ar iepriekšējiem trim gadiem. Tas ir izskaidrojams pamatā ar akromegālijas lielāku pacientu stacionēšanas skaitu 2014. un 2015. gadā (attiecīgi 21 un 14 pacienti).

Secinājumi. PSKUS 2014.–2015. gadā konstatēts reto endokrīno slimību stacionēto pacientu pieaugums pamatā uz akromegālijas pacientu skaita pieaugumu.

Retas endokrīnas slimības ir vairāk sastopamas sievietēm un plašā vecuma diapazonā.

No visām retām endokrīnām slimībām PSKUS stacionētiem pacientiem prevalē akromegālijas, folikulāras vairogdziedzera karcinomas, feohromocitomas pacienti.

Latvijā vēl ir daudz nediagnosticētu retu endokrīno slimību pacientu.

Atslēgvārdi: retās slimības, endokrīnās slimības, sastopamība, izplatība

SUMMARY

Core problem. Rare diseases are life-threatening or chronically debilitating diseases with a low prevalence but a high level of complexity. In European Union as well as in Latvia disease is considered rare if it affects 5 out of 10000 (1 out of 2000) people. There are approximately 2 million people living in Latvia at the moment, in this way disease in our country is considered rare if less than 1000 people are affected by the disease.

Due to fact that there is no unified rare disease accounting system in Latvia, as well as rare endocrine disease register, such patients as well as their disease incidence and diagnosis trends analysis are unrecorded. With this said most probably there are numerous undiagnosed rare endocrine disease cases in Latvia.

Aim of the work. Analyze rare endocrine disease patient amount and flow in PSKUS in a five year period. Determine the incidence of rare endocrine disease among stationed patients.

Materials and methods. Retrospective descriptive study was performed at Latvian Pauls Stradins Clinical University hospital (PSKUS) endocrine center. Rare endocrine disease list was made using www.orpha.net. In 2011 – 2015 time period 154 patients of 163 diagnosis with 30 rare endocrine diseases were selected.

Patient's data suffering from rare endocrine diseases was analyzed by age, gender, incidence, duration of hospitalization and year of hospitalization. Obtained data was grouped and statistically processed using Microsoft Office Excel 2013 and IBM Statistical Package for social science (SPSS) statistics 22 program.

Results. 113 (73%) of 154 rare endocrine disease patients were women meanwhile 41 (27%) were male. The average patient's age was 54 years. It was determined that rare endocrine diseases occur in a wide age range between 19 and 90 years old. It was noted that stationed patient's age is not correlated with their gender and duration of hospitalization. Men's and women's groups statistically do not differ ($p=0,101$).

30 out of 163 rare endocrine diseases were diagnosed among patient's population in a 2011 - 2015 year period. Most common disease was acromegaly (35 patients, 22,7%), second common disease was follicular thyroid cancer (20 patients, 13,0%), third disease was pheochromocytoma (16 patients, 10,4%). It was concluded that about 75 patients with acromegaly, 16 patients with follicular thyroid cancer and numerous patients (about 284

patients) suffering from pheochromocytoma could be treated in other hospitals or were not diagnosed at all.

Acromegaly and follicular thyroid cancer prevale in women's group. Amount of women suffering from acromegaly was 27 (23,7%) meanwhile men with acromegaly were 8 patients (7,0%). 18 women (15,8%) and 2 men (1,8%) had follicular thyroid cancer.

During 2014 – 2015 amount of stationed patients doubled in comparison with three previous years. It could be explained with acromegaly stationed patient increase in 2014 and 2015 (21 and 14 patients).

Conclusions. PSKUS 2014 – 2015 detected amount of rare endocrine disease among stationed patients growth based on acromegaly patients increase.

Rare endocrine diseases are more common among women in a broad age range.

Acromegaly, follicular thyroid cancer, pheochromocytoma prevale out of all rare endocrine diseases among stationed patients in PSKUS.

There are many undiagnosed patients with rare endocrine diseases in Latvia

Key words: rare diseases, endocrine diseases, incidence, prevalence

IEVADS

Retās slimības ir dzīvību apdraudošas vai hroniski novājinošas slimības, kam raksturīga zema izplatība bet augsta komplikētības pakāpe (Orphanet 2009). Termins „retās slimības” medicīniskajā literatūrā parādījās 20. gadsimta 70-tajos gados, kad tika aprakstītas, iedzimtas vielmaiņas saslimšanas. Turpmāk analizējot, pētot, apkopojot informāciju, tika konstatēts, ka retās slimības iekļauj arī iedzimtas vielmaiņas slimības, ģenētiski noteiktas slimības, kā arī ievērojamu skaitu hematoloģisku, onkoloģisku slimību, infekcijas un citas reti sastopamas slimības.

Eiropas Savienībā, kā arī Latvijā, slimība tiek uzskatīta par retu, ja tā skar ne vairāk kā 5 no 10 000 (1 no 2000) cilvēkiem (Orphanet 2009). Šobrīd Latvijā ir aptuveni 2 miljoni iedzīvotāju, tātad mūsu valstī absolūtos skaitļos retas slimības skaitās tās, ar kurām slimo ne vairāk kā 1000 cilvēki. Sakarā ar to, ka Latvijā nepastāv vienotas reto slimību uzskaites sistēmas, tai skaitā reto endokrīno slimību reģistra, netiek veikta šādu pacientu uzskaitē kā arī sastopamības un diagnosticēšanas tendences analīze, un līdz ar to visticamāk Latvijā ir daudz nediagnosticēto reto endokrīno slimību gadījumu. Apkopota informācija par retajām slimībām palīdzētu plānot reto slimību pacientu ārstēšanu, diagnostiku un rehabilitāciju.

Neskatoties uz uzskaites trūkumu arvien aktuālāka kļūst reto slimību tēma. Vairāk tiek veikti pētījumi un zinātniski atklājumi reto slimību jomā (Sīmanis 2014). Pēdējā laikā Eiropas Savienība un tās institūcijas pievērš lielu uzmanību retām slimībām. Tiek radīti vairāki dokumenti, kuros norādīts, kas un kā jādara ES līmenī un katrā valstī atsevišķi (Lejnieks un Skuja 2014).

2013. gadā Latvijā Veselības ministrija apstiprināja Nacionālo plānu reto slimību jomā. Pateicoties tam, palielinājās aktivitāte reto slimību jomā. Tika izveidota reto slimību mājaslapa latviešu valodā, tika publicētas Orphanet portālā rekomendācijas iedzimto anomāliju primārajā profilaksē, panākta reto slimību medikamentozas ārstēšanas iespēja bērniem arī pēc 18 gadu vecuma BKUS, veselības aprūpes sistēmas speciālistu informētības līmenis par retajām slimībām ir paaugstinājies, par ko liecina 2016. gadā rīkotā Pirmā Latvijas reto slimību konference (Muciņš 2013).

Darba mērķis

Analizēt reto endokrīno slimību pacientu skaitu un plūsmu PSKUS piecu gadu laika periodā un noteikt, kāda sastopamība ir retām endokrīnām slimībām stacionēto pacientu populācijā.

Darba uzdevumi

1. Izveidot reto endokrīno slimību sarakstu.
2. Atlasīt pacientus ar retām endokrīnam slimībām un noteikt reto endokrīno slimību sastopamību PSKUS.
3. Veikt statistisko datu analīzi par retajām slimībām.
4. Novērtēt atlasīto reto endokrīno slimību pacientu skaita izmaiņas Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā par 2011.-2015. gada laika periodu un veikt statistisko datu apstrādi un analīzi par pēdējiem pieciem gadiem.
5. Noteikt teorētiski iespējamo pacientu skaitu Latvijā, balstoties uz Eiropas statistikas datiem, prognozēt nediagnosticēto pacientu skaitu.
6. Veikt secinājumus turpmākai tēmas aktualizēšanai.

LITERATŪRAS APSKATS

1. Kas ir retās slimības?

Retās slimības ir skaidri definējamās Eiropas Savienības un Latvijas dokumentos kā dzīvību apdraudošas, hroniski novājinājošas slimības, kas ir reti sastopamas un ar augstu komplikētības pakāpi (Reto slimību alianse 2017).

”Retās slimības” ir slimības, kas, salīdzinot ar vispārējo populāciju, skar nelielu cilvēku skaitu un to specifiku nosaka šo slimību retā izplatība (Orphanet 2009).

Bieži vien retās slimības sauc par „orfānām slimībām” un medikamentus, kurus lieto retu slimību ārstēšanai sauc par „Orfānām zālēm”.

Svešvārds „orfāns” tulkojumā no angļu valodas – bārenis. Tātad retās slimības var saukt arī par „bāreņu slimībām” un attiecīgi medikamentus par „bāreņu zālēm”.

Šāds nosaukums atspoguļo reto slimību situāciju pasaulē. „Bārenis”, pēc Latvijas Republikas Bērnu tiesību aizsardzības likuma ir bērns, kurš ir palicis bez vecākiem un līdz ar to šādiem bērniem bieži ir sliktāka aprūpe un audzināšana. Tāpēc viņiem ir nepieciešama speciāla, organizēta pieeja un palīdzība. Reto slimību cilvēki ir neaizsargāti un vientuļi kā ”bāreņi”. Salīdzinot ar citām plaši sastopamām slimībām, retās slimības ir sarežģītākas, grūtāk diagnosticējamās un tām nav prioritāte veselības aprūpē, kā rezultātā to slimniekiem ir nekvalitatīva veselības aprūpe un neatbilstoša attieksme (Sīmanis 2014).

2. Reto slimību raksturojums

Retās slimības nepieciešams skatīt gan veselības, gan sociālās aprūpes kontekstā, jo saslimšana ar tām būtiski izmaina pacientu dzīves kvalitāti, radot smagus un hroniskus veselības traucējumus. Saslimšanas pirmās pazīmes var parādīties jebkurā cilvēka dzīves posmā (Muciņš 2013).

Reto slimību lielākajai daļai (80%) ir identificēta ģenētiska izcelsme. Pie reto slimību citiem cēloņiem ir pieskaitāmi: ārējās vides faktoru iedarbība, infekcijas (baktērijas vai vīrusi) un alerģijas. Daudzos gadījumos ir grūti konstatēt slimības izcelsmi, piemēram, autoimūnu slimību, reti sastopamu ļaundabīgo audzēju, deģeneratīvu un proliferatīvu slimību gadījumā. Joprojām daudzu reto slimību cēloņi ir nezināmi (Sīmanis 2014).

Daudzām retām slimībām ir hroniska, progresējoša un deģeneratīva gaita, kas pasliktina slimnieku dzīves kvalitāti, radot sāpes un ciešanas, kā arī apgrūtina dzīvi slimnieku ģimenes locekļiem.

Pēc Eiropas reto slimību organizācijas (EURORDIS) datiem 75% no 6000-8000 reto slimību skar bērnus, no tiem gandrīz trešdaļa ir jaunāki par pieciem gadiem, un pēc reto slimību aprakstiem 30% pacientu nomirst līdz piecu gadu vecumam. Retās slimības bieži konstatē tūlīt pēc piedzimšanas vai bērnībā, piemēram, osteogenesis imperfecta, tirozinēmija, galaktozēmija, neurofibromatoze, Viljamsa sindroms, mukoviscidoze, hondrodisplāzijas vai Reta sindroms.

Tomēr daudzām retām slimībām pirmie simptomi var parādīties tikai pieauguša cilvēka vecumā, piemēram, Hantingtona slimība, Krona slimība, amiotrofiskā laterālā skleroze, Kapoši sarkoma, vairogdziedzera ļaundabīgs audzējs, Šarko-Marī-Tūta slimība.

Šobrīd nav iespējams pilnībā izārstēt lielāko daļu no retām slimībām, bet dažas retās slimības var sekmīgi ārstēt, uzlabot pacientu dzīves kvalitāti un pagarināt dzīvildzi, pielietojot specifisku medikamentozu ārstēšanu, medicīnisko aprūpi, uzlabojot dzīvesveidu vai ievērojot konkrētu diētu (Lejnieks un Skuja 2014).

3. Reto slimību epidemioloģija

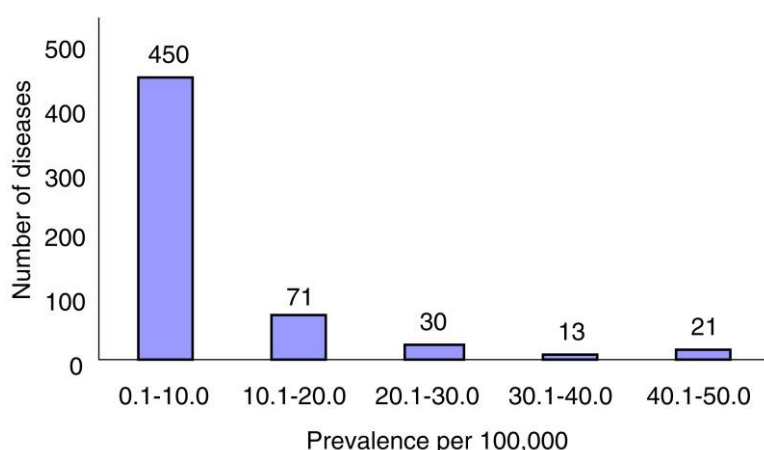
Reto slimību definēšana un skaitīšana nav vienkāršs process. Ir grūti iegūt galīgo diagnozi, kā arī pastāv ierobežojumi atskaites un uzskaites sistēmā. Turklāt valstis ir pieņēmušas dažādas reto slimību definīcijas, un pētnieki pastāvīgi identificē jaunas slimības vai atklāj slimību variantus. Tāpēc reto slimību epidemioloģija, tostarp prevalences noteikšana (skarto cilvēku skaits vienā laikā), incidences noteikšana (jauno gadījumu skaits konkrētajā gadā), un slimību raksturojuma identificēšana (piemēram, vecuma sadale) populācijā nav precīza.

Turklāt daži stāvokļi, kas sākotnēji tika klasificēti kā reti, gala rezultātā neatbilst šai kategorijai. Piemēram, kad Amerikas Savienotajās Valstīs parādījās AIDS, tas tika definēts kā reta slimība, kas skar mazāk kā 200000 indivīdus. Infekcijai izplatoties, uzlabojoties diagnostikas iespējām, uzlabojoties datu vākšanas sistēmai, kā arī efektīvas ārstēšanas izstrādāšana, kas samazināja mirstību, kopējais personu skaits ar AIDS pieauga gandrīz līdz 470,000 uz 2007. gadu, un personu skaits ar HIV infekciju pārsniedza 1,1 milj. Epidemioloģisko pētījumu mērķi retu slimību jomā ietver izplatīšanas noteikšanu populācijas līmenī un palīdz noteikt faktorus, kas var izraisīt vai veicināt slimību attīstību. Pamata epidemioloģiskie pētījumi aprēķina sastopamību un izplatību. Iedzimtiem traucējumiem statistika ziņo dzimušo īpatsvaru (piemēram, 1 uz 5000), ko skārusi šī saslimšana. Analīze var ietvert sadalījumu pēc vecuma, dzimuma, rases vai etniskas piederības, dzīvesvietas un citiem faktoriem, kas var kalpot cēloņsakarību turpmākai izmeklēšanai.

Piešķirot finansējumu biomedicīnas pētījumiem, valdība izskata epidemioloģisko informāciju par izplatību, saistībā ar zinātnes, ētikas, politiskiem, ekonomiskiem, un citiem faktoriem. Bieži tiek finansēti izdevumi vairāk sastopamām retām slimībām, tādām kā, olnīcu vēzis, neurofibromatoze un sirpjveida anēmija.

Daudzi epidemioloģiskie dati nāk no atsevišķiem reto slimību pētījumiem. Pētījumi tiek sponsorēti no dažādiem avotiem un tiek izmantotas dažādas metodes un dati. Dati par incidenci un prevalenci var nākt no dzimšanas apliecības vai miršanas apliecības; slimnīcas izrakstiem, apdrošināšanas gadījumiem, kā arī no citām datu bāzēm; pacientu reģistriem; novērošanas pētījumiem; citām skrīninga programmām (Field and Boat 2010).

Daudzos reto slimību gadījumos, ar kuriem sastopas epidemioloģiskie pētījumi, ir Pasaules Veselības organizācijas (PVO) Starptautiskā slimību klasifikatorā (SSK) specifisko kodu trūkums. Piemēram, problēma ar specifisko kodu trūkumu: viens SSK-10 kods (E75.2) aptver Fabrī slimību, Gošē slimību, Krabbe slimību, Niemann-Pick slimību, metahromatisku leukodistrofiju, sulfatāzes deficītu (Endokrīno un vielmaiņas slimību kodus var apskatīt šeit: <http://thcc.or.th/ICD-10TM/ge70.htm>). Izmaiņas kodēšanas sistēmā ir gaidāmas pēc 2015. gada. Lielākā daļa reto slimību kodēšanas sagatavošana tika izstrādāta Orphanet portālā. Orphanet portāls ir arī prevalences datu avots (Field and Boat 2010). Tāpēc, ka dati par slimību gadījumiem ierobežojas ar ziņojumiem par saslimšanu, nav laba novērtējuma par cilvēku skaitu ar retām slimībām. Tā 1989. gadā ASV valdība ziņoja, ka 10 līdz 20 miljoniem amerikāņiem ir reta slimība (Field and Boat 2010); attiecīgie ziņojumi 2009.gadā par 25-30 miljoniem cilvēku ar retām slimībām (ORDR 2009). Ziņojumiem nebija analīzes un avotu.



3.1 attēls. Reto slimību skaits pēc prevalences 50/100,000.

Pēc 3.1 attēla redzams, ka reto slimību prevalences lielākā daļa (pēc Orphanet datiem) atrodas no 0.1 līdz 10.0 gadījumiem uz 100.000 cilvēku.

Slimību prevalenci teritorijā var izteikt gadījumu skaitā, procentos, vai cilvēku proporcijā noteiktā dienā, kad ir diagnosticēta slimība.

Eiropas Savienībā, kā arī Latvijā, slimība tiek uzskatīta par retu, ja tā skar ne vairāk kā 5 no 10 000 (1 no 2000) cilvēkiem. Šobrīd Latvijā ir aptuveni 2 miljoni iedzīvotāju, tātad mūsu valstī absolūtos skaitļos retas slimības skaitās tās, ar kurām slimo ne vairāk kā 1000 cilvēki. saskaņā ar vidējiem statistikas indikatoriem Tādēļ ir skaidri un gaiši redzams, ka ne katram ārstam rodas iespēja sastapties ar cilvēkiem, kuri slimo ar retām slimībām, bet jāatceras, ka ja vēlies kaut ko ieraudzīt, tad tās ir aktīvi jāmeklē (Lejnieks un Skuja 2014).

Slimību izplatība pasaulē nav vienmērīga, un līdz ar to reto slimību kritēriji atšķiras dažādās valstīs, un pasaules reģionos, piemēram, Latvijā kāda slimība tiek uzskatīta par retu (talasēmija), bet ir izplatīta citā valstī (Turcijā), kur tā nav uzskatāma par reto slimību.

Reto slimību skaitliskais kritērijs pasaules valstīs ir dažāds, kur konkrētā situācija ir attēlota tabulā.

3.1. tabula. Retas slimības skaitliskais kritērijs dažādās pasaules valstīs

Valsts / Reģions	Slimnieku skaits (ne vairāk kā)
Eiropas Savienība	1:2000
Krievija	1:10000
ASV	1:1300
Japāna	1:2500
Austrālija	1:15000

No augstāk izvietotās tabulas redzam, ka slimnieku skaits katrā valstī ir ļoti dažāds. Mazākais slimnieku skaits ar retām slimībām ir sastopams Austrālijā, kurā viens saslimšanas gadījums ir pret piecpadsmit tūkstošiem iedzīvotāju, savukārt, lielākais slimnieku skaits ir sastopams Amerikas Savienotajās Valstīs, kurā viens slimnieks ir uz vienu tūkstoti trīs simtiem iedzīvotāju.

Uz šo brīdi, pēc Eiropas Parlamenta un Padomes reto slimību rīcības programmas datiem, ir zināms, ka pasaulē reto slimību diagnožu skaits ir robežās no 5000 –8000, ar kurām dzīves laikā saslimst no 6 līdz 8% iedzīvotāju. Tāpat, saskaņā ar aprēķiniem, ar tām kopumā slimo 27-36 miljoni Eiropas Savienības iedzīvotāju, no kuriem līdz pat 160 000, ir Latvijas iedzīvotāju. Piemēram, ir apzināti 250 cilvēki ar iedzimtiem asins recēšanas traucējumiem pēc Latvijas Hemofilijas biedrības un ap 51 pulmonālās arteriālās hipertensijas cilvēks pēc Pulmonālās hipertensijas biedrības datiem (Muciņš 2013).

Tas ir diezgan liels pacientu skaits, kurus var skart kāda reta saslimšana, bet no tiem pēc LR Veselības ministrijas darba grupas uzskatiem, varētu būt 2-3 tūkstoši kuriem ir nepieciešama specifiska ārstēšana un aprūpe, bet pārējiem cilvēkiem nav reto slimību izpausmju un viņi jūtas veseli (Reto slimību alianse 2017).

Piemēram, Latvijas Hemofilijas biedrība ir atzīmējusi ap 250 cilvēku ar iedzimtiem asins recēšanas traucējumiem Latvijā, un visiem ir nepieciešama valsts apmaksāta ārstēšana (Sīmanis 2014).

4. Reto slimību vēsture

Retās slimības eksistē jau ļoti sen, bet šī tēma ir aktualizējusies tikai nesenā pagātnē. Reto slimību terminu literatūrā sāka lietot 20. gadsimta septiņdesmitajos gados, aprakstot iedzimtas vielmaiņas saslimšanas un atzīmējot šo slimību daudzveidību un vienojošas pazīmes.(Lejnieks un Skuja 2014).

1983. gadā ASV, 1993. gadā Japānā, 1997. gadā Austrālijā tiek pieņemts Orfāno zāļu likums.

1999. gada 29. aprīlī Eiropas Parlamenta un Padome pieņēma lēmumu Nr.1295/1999/EK, ar kuru nosaka Kopienas valstu rīcības programmu reto slimību, to skaitā ģenētisko slimību, jomā.

1999. gada 16. decembrī Eiropas Parlaments un Eiropas Padome pieņēma regulu (EC) Nr.141/2000 par zālēm reto slimību ārstēšanai.

2000. gada 27. aprīlī Eiropas Komisija pieņēma regulu (EC) Nr. 847/2000, nosakot kritērijus, lai zālēm piešķirtu zāļu reti sastopamu slimību ārstēšanai statusu, un jēdzienu "līdzīgas zāles" un "klīniskais pārākums" definīcijas.

2008. gada 11. novembrī Eiropas Komisija paziņoja, ka retām slimībām ir jābūt Eiropas mērogā risināmiem uzdevumiem. Tajā pašā gadā Eiropas institūcija izveidoja Reto

slimību dienu, ko organizēja EURORDIS (Eiropas Reto slimību organizācija). Katru gadu pēdējā februāra dienā (29. februārī garajos gados vai 28. februārī citos gados) notiek Reto slimību diena, kuras mērķis ir pievērst uzmanību retajām slimībām (Lejnieks un Skuja 2014).

2009. gada 8. jūnijā Čehijas prezidentūras laikā Latvija ir akceptējusi Eiropas Savienības Padomes ieteikumu dalībvalstīm par rīcību reto slimību jomā (2009/C 151/02), tai skaitā reto slimību definīciju (Muciņš 2013). Šajā ieteikumā noteikts, ka dalībvalstīm jāpievērš uzmanība reto slimību definēšanai, kodificēšanai, uzskaitīšanai, izpētei un līdz 2013.gada beigām jāizstrādā un jāpieņem nacionālais, vispārējs un integrēts plāns vai stratēģija par retajām slimībām, lai dalībvalstu veselības aprūpes sistēma un sociālā sistēma vadītu un strukturētu visus saistītos pasākumus reto slimību jomā, lai pēc iespējas nodrošinātu pacientiem ar retām slimībām efektīvu aprūpi, diagnostiku, specifisku ārstēšanu ar efektīvām zālēm.

2010. gada novembrī saskaņā ar LR Veselības ministrijas rīkojumu Nr.229 no 15.11.2010, tika izveidota darba grupa, kurai bija jāizstrādā stratēģisku plānu reto slimību jomā Latvijā, un 20.06.2013. gadā Veselības ministrija ar rīkojumu Nr.110 apstiprināja „Plānu reto slimību jomā 2013.-2015. gadam” (Sīmanis 2014).

5. Plāns reto slimību jomā

Nacionālā plāna reto slimību jomā 2013.-2015. gadam galvenie stratēģiskie virzieni:

1. Apkopot informāciju par retajām slimībām.
2. Izveidot reto slimību interneta mājaslapu.
3. Reto slimību pacientu reģistra izveide.

Galvenā problēma aprūpes plānošanā un organizācijā ir vienotas klasifikācijas trūkums. Ir grūti izsekot reto slimību pacientiem. Tiek plānots izveidot jaunu Starptautisko Slimību klasifikatoru SSK-11, kur būs iekļautas arī retās slimības. Līdz tam spēkā ir organizācijas Orphanet piedāvātā klasifikācija Orpha kods. Pēc plāna jau 2014. gadā vajadzēja būt izstrādātam reto slimību sarakstam.

Pašlaik reto slimību kodēšanā izmanto SSK-10 klasifikatoru, kur ir neliela daļa no reto slimību diagnozēm. Ārstiem ir nepietiekamas zināšanas par reto slimību klasificēšanu, līdz ar to slimībām netiek pievērsta pietiekama uzmanība. Viens no galvenajiem mērķiem ir pilnveidot Reto slimību sarakstu. Latvijā ar to nodarbojas Slimību profilakses un kontroles

dienests. Jāapsver iespēja izmantot Orphanet reto slimību saraksta kodus, gan SSK-10 kodus, gan Orpha kodus, aizpildot medicīniskus dokumentus. Tas ļautu iegūt datus par reto slimību sastopamību, ārstēšanu, un citu informāciju (Muciņš 2013).

6. Reto slimību cēloņi

Zinot ģenētisko, infekciozo vai citus slimību iemeslus ne vienmēr nozīmē, ka pētnieki saprot slimības mehānismu. Piemēram, daudz kas vēl jānoskaidro par Von Hippel-Lindau sindromu, kaut mutācijas VHL gēnā ir identificētas kā cēlonis, un cits gēns ir iesaistīts fenotipiskās variācijās (Woodward and Maher 2006). Turklāt biežāk sastopamām retām slimībām, piemēram, cistiskai fibrozei un sirpjveida šūnu anēmijai ir zināmi cēloņi un samērā labi saprot mehānismus, bet trūkst apmierinošas ārstēšanas vai profilaktiskas stratēģijas. Tomēr, cēloņa identificēšana ir nozīmīgs solis, veidojot zināšanas bāzi profilaksei un efektīvai ārstēšanai.

Dažiem retiem stāvokļiem var būt vairāki iespējamie cēloņi. Piemēram, dažas aplastiskas anēmijas formas, kuras tiek diagnosticētas aptuveni 500-1000 cilvēkiem ASV katru gadu, ir pārmantotas (piemēram, Fankoni anēmija). Tomēr biežāk, šī slimība tiek iegūta, toksisko vielu iedarbības rezultātā (piemēram, benzols, hloramfenikols), infekcijas (piemēram, hepatīts, herpes vīruss), staru vai ķīmijterapijas, vai citu slimību (piemēram, reimatoīdais artrīts) rezultātā (NHLBI 2009).

Dažām retām slimībām, kas bija raksturoti pirms vairākiem gadiem, joprojām nav noteikta cēloņa. Piemēram, nav zināms cēlonis Gorhama slimībai, kas ir ļoti reta kaulu slimība, kas ir aprakstīta zem vairākiem desmitiem dažādiem nosaukumiem (LGDA 2009). No citiem piemēriem var minēt reto vaskulītu cēloņu pētīšanu, kur ir iesaistīts Vaskulīta pētīšanas konsorcijs (angl. Vasculitis Research Consortium) (VCRC 2010).

6.1 Ģenētiskie cēloņi

Reto slimību eksperti kopumā piekrīt, ka lielai daļai no retajām slimībām (80 procenti) ir ģenētiskā izcelsme. Daudzām slimībām cēlonis ir defekts vienā gēnā, piemēram, alfa1-antitripsīna deficīts (kas var radīt nopietnas plaušu vai aknu slimības) un Frīdreiha ataksija (neiroloģiski traucējumi, kas var būt asociētas ar sirds un citām problēmām). Vairākas mutācijas vienā gēnā var izraisīt dažāda smaguma slimības. Fankoni anēmijai ir vairāki varianti, kurus izraisa defekti dažādos gēnos (D'Andrea 2010).

Reti ģenētiskie stāvokļi bieži vien ir iedzimti, bet var rasties arī sporādisku vai neparedzētu mutāciju rezultātā. Piemēram, aptuveni viena ceturtdaļa no Marfāna sindroma

gadījumiem var būt sporādisku mutāciju dēļ, kura notiek nejauši vesela vecāka spermā vai olšūnā (Dietz 2009).

6.2 Infekciozie aģenti

Dažām retām slimībām ir infekcijas cēloņi. Neskatoties uz to retumu, dažas infekcijas, kā trakumsērga un botulisms ir samērā plaši aprakstīti. Citi ir neskaidri, piemēram, *Naegleria fowleri*. Medicīnas žurnāli reizēm izceļ ārkārtīgi retus infekcijas gadījumus, piemēram, Lemierre sindromu, kas bieži ir letāla slimība (izraisītājs *Fusobacterium necrophorum*), kas bija, gandrīz likvidēta, parādoties antibiotikām. (Lu et al 2009).

Dažas infekcijas (piemēram, ko izraisa *Balamuthia mandrillaris* un *Chromobacterium violaceum*) tiek uzskatītas kā retas pasaulē (de Siqueira et al 2005; Schuster et al 2009). Citi, tomēr ir reti sastopami attīstītās valstīs, bet biežāk mazattīstītajās valstīs. Piemēram, tuberkuloze, bija izplatīta attīstītās valstīs kā ASV, pirms tika atklāti efektīvi preventīvie pasākumi un ārstēšana.

Pētījumi liecina, ka ģenētiskie faktori var ietekmēt uzņēmību pret infekcijas izraisītājiem, vai nu palielinot jutīgumu vai radot aizsargājošo efektu. Piemēram, pētījumi liecina, ka, sirpjveida šūnas pazīme veicina izturību pret malāriju. Citi gēni var ietekmēt jutību uz malāriju (Faik et al 2009) un jutību uz lepru (Zhang et al 2009).

6.3 Toksiskie aģenti

Dažas retas slimības vai stāvokļi ir toksisko vielu iedarbības rezultātā, tostarp vielas, kas parādās kā piesārņojuma produkti. Amerikas Savienotajās Valstīs ir arsēna un dzīvsudraba saindēšanās, mezotelioma (vēzis, ko izraisa azbesta iedarbību), eozinofīlijas-mialģijas sindroms, kas ir saistīts ar triptofāna piesārņojumu.

Visticamāk ir daudz vairāk dažāda veida saindēšanās, kas var definēt kā retu slimību, nekā ir iekļauts sarakstā Nacionālajā Veselības Institutā (angl. NIH). Ir konstatēti ziņojumi par retām kadmija, hroma, fosfīna saindēšanām ASV, bet neviens no viņiem nav minēts kā reta slimība (Field and Boat 2010).

Nav uzskaitītas retas saindēšanās, ko izraisa dažādi jūras toksīni, kuri var kontaminēt jūras veltes (Sobel et al 2005). Tāpat amatoksīna saindēšanās, reta un bieži letāla slimība, ko izraisa zaļā mušmire (*Amanita phalloides*), arī nav uzskaitītas. Aptuveni 50 gadījumi tiek diagnosticēti katru gadu Amerikas Savienotajās Valstīs (Coombs 2009).

Dažas zāles saņēma orfāno apzīmējumu un tika apstiprinātas reto saindēšanās ārstēšanai. Piemēram, FDA (Food and Drug Administration) ir apstiprinājusi zāles akūtai saindēšanās ar cianīdu (hidroksokobalamīns). Tika apstiprināts viens medikaments čūskas kodienu ārstēšanai (Krotalida polivents serums) (Field and Boat 2010).

6.4 Citi cēloņi

Retām slimībām var būt dažādi citi iemesli. Piemēram, stāvokļi, ko rada uzturvielu trūkums kā Beri-beri slimība, kas ir tiamīna trūkuma dēļ, un ir reti sastopama ASV, un traumas kā sirds satricinājums, kad rodas kambaru fibrilācija un pēkšņa nāve (Maron et al 2010).

Dažas retas slimības rodas citu slimību toksiskas ārstēšanas dēļ. Retu slimību saraksts ietver starojuma izraisītu meningiomu, kas ir rets centrālās nervu sistēmas audzējs. Sekundārs vēzis staru terapijas un ķīmijterapijas dēļ. Progresīva multifokāla encefalopātija (reta smadzeņu infekcija, kas ir diagnosticēta multiplās sklerozes pacientiem, kas ir lietojuši Tysabri medikamentu) (FDA 2010). Ir apstiprināti daži orfānpreparāti vēža terapijas un citu stāvokļu blakņu ārstēšanai (deferazirokss, lai ārstētu hronisku dzelzs pārslodzi no biežām asins pārliešanām) (Field and Boat 2010).

7. Reto slimību profilakse

Reto slimību profilaksei var izmantot dažādas pieejas. Dažas preventīvas stratēģijas ir samērā vienkāršas, bet efektīvas, kamēr citas ir sarežģītas un nogurdinošas.

Ļoti svarīga ir savlaicīga reto slimību atklāšana un profilakse. Tāpēc ir nepieciešams ieviest un paplašināt sijājošo diagnostiku ārstējamām vai novēršamām slimībām.

7.1 Primāra profilakse

Primārā profilakse cenšas novērst vai samazināt riska faktorus, kas izraisa slimības. Profilakse ir galvenā no infekcijas kontroles programmas. Primārās profilakses pasākumi ietver imunizāciju, roku mazgāšanu un citus sanitārus pasākumus, lai kontrolētu gan izplatītas, gan retas infekcijas. Šie pasākumi, it īpaši imunizācija, padarīja dažas infekcijas (piemēram, vējbakas un masalas) par reti sastopamām. Citas valsts un privātās programmas cenšas samazināt toksisku vielu (azbesta un dzīvsudraba) ietekmi uz iedzīvotājiem. Pasākumi ietver aizliegumus vai stingru kontroli par toksisku aģentu lietošanas un attīrīšanas programmām (Field and Boat 2010).

Cits primārās profilakses piemērs ir folskābes nozīmēšana sievietēm reproduktīvā vecumā, lai novērstu nervu caurulītes defektus bērniem. Nervu caurulītes defekti tiek uzskaitīti kā reti un raksturojas ar spina bifida un anencefāliju. Vēl viens piemērs ar preparātu talidomīdu, kas ir zināms kopš 1950. gada kā pretvemšanas līdzeklis grūtniecēm. Medikaments rādīja iedzimtus defektus bērniem, kuru mātes ir, lietojušas šo preparātu. Tagad šis medikaments ir apstiprināts divu retu stāvokļu ārstēšanai (multiplā mieloma un mezglainā leprozā eritēma) (Davies et al 2001).

Daži reto slimību preventīvie pasākumi reizēm ir saistīti ar intīmiem lēmumiem attiecībā uz laulību un bērna piedzimšanu. Dažiem nopietniem ģenētiskiem stāvokļiem, piemēram, Tai-Saksa slimībai, talasēmijai, cistiskai fibrozei, un ģimenes disautonomijai, ir izstrādātas skrīninga un konsultatīvas programmas, lai identificētu un konsultētu personas, kam ir šī gēna nēsāšana (Kaback et al 1993; Scott 2010, Lerner 2009; Zlotogora 2009). Augsta riska pāriem iesaka izvairīties no laulības ar personu, kam ir tādas pašas slimības gēna nēsāšana, vai iesaka lietot kontracepcijas metodes, lai izvairīties no grūtniecības, vai veikt in vitro apaugļošanu ar embrija skrīningu, vai veikt pirmsdzemdību skrīningu ar iespējamu grūtniecības pārtraukšanu vai slima bērna piedzimšanas plānošanu. Pēc ģenētiskās testēšanas un konsultatīvās programmas ieviešanas, sastopamība ar Tai-Saksa slimību ASV un Kanādā samazinājās par 90% no 1970. Gada līdz 1992. gadam (Kaback et al 1993). Tā pat ar ģimenes disautonomiju, kuras incidence ASV ir samazinājusies no 10 gadījumiem uz 1 gadījumu gadā (Lerner 2009). Bet pastāv risks, ka tiks mazāk pētītas ārstēšanas iespējas cilvēkiem, kam jau ir reta slimība.

7.2 Sekundāra profilakse

Sekundāras profilakses stratēģijas ietver skrīningu vai pārbaudes, lai savlaicīgi konstatētu patoloģiskus stāvokļus, un uzsākt ārstēšanu, pirms ir parādījušies simptomi vai komplikācijas. Pastāv jaundzimušo skrīninga programmas, kur izmanto bioķīmiskas vai ģenētiskas asins analīzes. 2005. gadā, Amerikā tika ieteikts skrīnings 29 nopietnām retām slimībām (Watson et al 2006). Šie ieteikumi tika apstiprināti zīdaiņu un bērnu pārmantotiem traucējumiem un ģenētiskām slimībām. Traucējumi dalās piecās lielās kategorijās: organiskās skābes vielmaiņas traucējumi, taukskābju oksidācijas traucējumi, aminoskābju vielmaiņas traucējumiem, hemoglobīnopātijas un citi traucējumi.

Svarīgi ir konstatēt slimību pēc iespējas agrāk, piemēram, 1. tipa tirozinēmijas gadījumā, ja slimība ir konstatēta novēloti tad jau agrīni bērnam var attīstīties aknu ciroze vai hepatocelulāra karcinoma (Field and Boat 2010).

Šobrīd Latvijā darbojas divu retu slimību skrīnings. Ar to palīdzību var atklāt iedzimtu slimību – fenilketonūriju un iedzimtu hipotireozi. Pašlaik reto ģenētisko slimību izmeklēšanai var veikt valsts apmaksātus prenatalos un postnatālos izmeklējumus. Ir pieejama citoģenētiska analīze, ģenētiska bioķīmiska analīze, DNS diagnostika. Papildus var arī izmeklēt uz cistisku fibrozi, hereditāru hemohromatozi, Vilsona slimību, Žilbera sindromu, Alfa-1 antitripsīna nepietiekamību. Nepieciešamības gadījumā reto slimību DNS diagnostiku var veikt Eiropas valstīs Latvijā ir vienīgā ģenētikas klīnika ir BKUS, kas sniedz ģenētisko testēšanu visiem pacientiem ar iespējamu ģenētisku retu slimību (Muciņš 2013).

8. Diagnostika

Daudziem pacientiem diagnozes uzstādīšana aizņem ilgu laiku. 1980. gada beigās aptaujā par retajām slimībām no 800 pacientiem gandrīz katrs trešais ziņoja, ka uzstādīt diagnozi aizņēma no 1 līdz 5 gadiem, un viens no septiņiem ziņoja, ka bija nepieciešami 6 vai vairāk gadu. Eiropas aptaujā par astoņām retām slimībām (ieskaitot cistisko fibrozi, Dišēna muskuļu distrofiju un Marfāna sindromu) tika aptaujāti 6000 cilvēki (Faurisson 2004). 40 procenti respondentu apgalvoja, ka viņu pirmā diagnoze bija nepareiza, un 25 procenti ziņoja, ka diagnozes uzstādīšanas laiks aizņēma no 5 līdz 30 gadiem. Precīza un savlaicīga, agrīna diagnostika ir īpaši svarīga un var būtiski ietekmēt slimības gaitu.

Pacientiem, kuru stāvokļi nepakļāvās diagnosticēšanai, tika izveidota 2008. gadā Veselības Nacionālā Institūta (NIH) nediagnosticētu slimību programma. No 2008. gada maija līdz 2009. gada decembrim programma saņēma vairāk nekā 2300 pieprasījumus un vairāk nekā 900 medicīnas ierakstus, un pieņēma 190 pacientus izmeklēšanai (Henig 2009).

Daudzu retu slimību diagnosticēšana vēsturiski bija ierobežota ar neprecīzu, apgrūtinošu vai dārgu testu. Klīniskā specializācija arī veicina to, ciktāl speciālisti koncentrējas uz pacienta simptomiem. Piemēram, pacientiem ar cistisko fibrozi ir skarti vairāki orgāni, un slimību var diagnosticēt pulmonologi, gastroenterologi, alergologi vai terapeiti.

Kad pacienti meklē medicīnisko palīdzību, sākotnējie diagnostikas posmi joprojām iekļauj fizisku izmeklēšanu, anamnēzes vākšanu, laboratorās analīzes. Parasti ārsti meklē biežāk sastopamas slimības un kad ir izslēgti iespējamie varianti, tad domā par retām slimībām. Bet diagnostiku sarežģī netipiska parastas slimības gaita, vai vēl vairāk apgrūtina netipiska retas slimības aina.

Lai gan ģenētiskie testi ir ļoti svarīgi retu slimību diagnosticēšanā, šo testu nozīmēšana ir atkarīga no klīnicista spējas atpazīt stāvokļus, kuriem ģenētiska testēšana varētu būt pamatota. Tagad ir pieejami 1500 testi, lai novērtētu, vai personai ir konkrēta gēna nēsāšana (NCBI 2009). Kaut gan testu skaits pieaug, tomēr ievērojami mazāks kļūst ģenētiski retu slimību skaits.

Ģenētiskā konsultēšana ieteicama indivīdiem un ģimenēm pēc retas ģenētiskas slimības diagnostikas, lai palīdzētu labāk saprast traucējuma dabu, sastādīt plānu nākotnei.

Daudzas organizācijas, kas izglīto un palīdz pacientiem ar retām slimībām, cenšas arī izglītot ārstus. Mērķis ir palielināt retu slimību atpazīšanas spējas ārstiem un paplašināt diferenciālas diagnozes loku. Piemēram, cistiskās fibrozes fonds izstrādāja kritērijus, lai palīdzētu standartizēt pieeju diagnozēm (Rosenstein and Cutting 1998).

9. Ārstēšana

Parasti visas diskusijas par reto slimību ārstēšanu ir koncentrētas ap vienu stāvokli vai slimību (piemēram, Nimanna-Pika slimība) vai ap savstarpēji saistītiem stāvokļiem (piemēram, lizosomālie traucējumi). NORD metodiskie materiāli reto slimību jomā ietver īsus pārskatus par reto slimību ārstēšanu. Atsevišķi ir pieejamas mācību grāmatas, interneta resursi par visdažādākajām infekcijām, tai skaitā par retajām; citi resursi satur padomus par retu saindēšanās ārstēšanu. Daudzas retas slimības ir atklātas salīdzinoši nesen, tāpēc pētnieki vēl nav identificējuši to cēloņus un mehānismus, lai pētītu ārstēšanas un profilakses pasākumus.

Jābūt iespējai Latvijas reto slimību pacientiem konsultēties ar ES valstu speciālistiem un kopīgi risināt jautājumus un pēc nepieciešamības ārstēties kaimiņvalstīs. Pašlaik Latvijā ir iespējams iegūt reto slimību finansējumu bērniem, savukārt pieaugušajiem šī situācija ar aprūpi ir dramatiskāka.

9.1 tabula. Piemēri reto slimību ārstēšanai.

Terapeitiskā kategorija	Terapijas piemērs	Reta slimība
Proteīnu terapija	Enzīmu aizstāvjoša terapija	Gošē slimība
Vielmaiņas terapija	Nātrija fenilbutirāts	Urīnvielas cikla traucējumi

Uztura terapija	Fenilalanīna ierobežojoša diēta	Fenilketonūrija
Adaptācija videi	Izvairīšanās no saules gaismas	Kseroderma pigmentosa
Medicīniskās procedūras	Flebotomija	Hemohromatoze
Orgānu transplantācija	Kombinēta aknu-nieru transplantācija	Dišēna muskuļu distorfija

9.1 tabula ilustrē retu slimību ārstēšanas diapazonu - no operācijas līdz diētai. (Field and Boat 2010).

Vēl viens veids, kā analizēt reto slimību ārstēšanu, ir ārstēšanas efektivitātes diapazons, kas ir sagaidāma, lietojot dažādas terapijas. Terapija var būt kuratīva, slimību modificējoša vai simptomu vai funkciju modificējoša.

9.1 Kuratīva terapija

Reto slimību kuratīva ārstēšana pati par sevi ir reta. Neatliekamā ārstēšana var būt veiksmīga retām infekcijām (piemēram, *Tropheryma whipplei*) vai atsevišķos retos saindēšanās gadījumos (piemēram, no čūskas kodiena vai cianīda). D vitamīna terapija parasti izārstē rahītu (X-saistīts hipofosfatēmiskais rahīts).

Dažus retus anatomiskus defektus var izlabot (būtībā izārstēt) ar operāciju, piemēram, aortas koarktāciju. Noteikti stāvokļi, kā lielo artēriju transpozīcija vai Fallo tetrāde, prasa nepārtrauktu medicīnisko palīdzību (Field and Boat 2010).

Orgānu transplantācija tiek uzskatīta par kuratīvu terapiju dažām retām slimībām, piemēram, sirds transplantācijas operācija hipoplastiskas kreisās sirds sindroma gadījumā. Rūpīgi atlasītām pacientu grupām ar Viskota-Oldriča (Wiscott-Aldrich) sindromu, paroksizmālu hemoglobīnūriju, kaulu smadzeņu transplantācija vai cilmsūnu transplantācija no nabassaites asinīm, ja ir sekmīgi veikta, uzskatīta par kuratīvu metodi (Filopovich et al 2014;. Brodsky 2009). Lai gan šādas procedūras ir kuratīvas, bet nāk ar ievērojamiem īstermiņa un ilgtermiņa veselības riskiem (piemēram, imūnsupresīvo medikamentu izmantošana). Turklāt transplantācija dažreiz glābj dzīvību, bet neizārstē. Piemēram, ar nabas saites cilmsūnu transplantāciju var saglabāt dzīvību bērniem ar zīdaiņa Krabbe slimību, bet paliks lielas neiroloģiskas problēmas (Duffner et al 2009).

9.2 Slimību modificējoša terapija

Slimību modificējošā terapija, ir vērsta uz slimības patoloģiju, lai novērstu tās progresēšanu vai ierobežotu kaitējumu, ko tā rada. Piemēram, pie galaktozēmijas (galaktozes metabolisma traucējumi) piena produktu ierobežojums uzreiz pēc diagnozes uzstādīšanas var palīdzēt novērst slimības nopietnas izpausmes. Bet tomēr, var parādīties runas un valodas problēmas (Lai et al 2008). Nieru transplantācija ir dzīvībai svarīga, bet nav kuratīva metode cilvēkiem, kuriem ir nefropātiska cistinoze. Savlaicīgi uzsākot slimību modificējošo ārstēšanu ar cisteamīnu var ievērojami aizkavēt komplikācijas (Kleta 2004).

Daudzām slimības modificējošām terapijām, ārstēšanas efekts ir īslaicīgs, un tā pastāvīgi ir jāatkārto. Kā piemēru var minēt enzīmu aizvietošanas terapiju Gošē slimībai. Slimniekiem pastāvīgi jālieto bioloģiski izveidots produkts, kurš darbojas trūkstošā fermenta vietā (Schmitz et al 2007).

Racionāls zāļu dizains ir īpaši paredzēts, lai izstrādātu jaunas zāles, pamatojoties uz zināšanām slimību bioloģijā. Šī stratēģija dod cerību daudzām retām slimībām, kurām nav slimību modificējošas terapijas. Esošās ārstēšanas metodes ir vērstas uz simptomu ārstēšanu un komplikāciju profilaksi.

9.3 Simptomātiska terapija

Simptomātiska ārstēšana ir ļoti svarīga pacienta labklājībai daudzu hronisku retu slimību gadījumā, īpaši tad ja izārstēt slimību nav iespējams. Mokoši simptomi ietver sāpes, sliktu dūšu, urīnpūšļa vai zarnu disfunkciju, niezi, reiboni, kustības ierobežojumus un runas traucējumus. Ārstēšana ir vērsta arī uz citu slimību vai komplikāciju ārstēšanu, piemēram, infekcijas ārstēšana (bronhīts vai pneimonija, ko izraisa cistiskā fibroze, vai primāra ciliāra diskinezija), anēmijas ārstēšana (piemēram, kas ir saistīta ar iedzimtu sferocitozi).

Lai samazinātu simptomus, un saglabātu, vai uzlabotu fizisko, intelektuālo un emocionālo stāvokli, ārsti var pielietot dažādas ārstnieciskās metodes. Tie var būt medikamenti, uztura aģenti, ķirurģiskas procedūras, psihoterapija, fiziskā un darba terapija, medicīniskās ierīces.

Reto slimību pacientiem un viņu ģimenēm svarīgs ir psiholoģisks, garīgs un praktisks atbalsts. Ģenētiskā konsultēšana ir svarīga, personām un ģimenēm, kuri saskaras ar jaunu ģenētisku traucējumu diagnozi. Tā kā daudzi reti traucējumi ir fatāli, ir svarīga paliatīva aprūpe (Field and Boat 2010).

10. Pacientu organizācijas

Pacients visvairāk ir, ieinteresēts savā veselībā, iegūt labāko ārstēšanu un aprūpi. Bet viena atsevišķa pacienta balss nevar risināt visas problēmas. Tāpēc, ir svarīgas pacientu organizācijas, kuras cīnās par veselības aprūpi, zāļu pieejamību un ziņo par sevi sabiedrībai.

Latvijā eksistē šādas konkrēto slimību organizācijas:

- Reto slimību biedrība „Caladius”. Darbojas reto slimību pacientu labā, veicina valsts un sabiedrības informētību par retām slimībām, to diagnostiku un ārstēšanu.
- Latvijas hemofilijas slimnieku biedrība. Pārstāv iedzimto asins recēšanas traucējumu slimniekus un tuviniekus.
- Latvijas Pulmonālās hipertensijas biedrība. Pārstāv pacientus ar pulmonālo arteriālo hipertensiju, tuviniekus un speciālistus.
- Cilvēku ar īpašām vajadzībām biedrība MOTUS VITA. Pārstāv un atbalsta cilvēkus ar īpašām vajadzībām, neiromuskulārām slimībām.
- Latvijas cistiskās fibrozes biedrība (Sīmanis 2014).

11. Ārstu loma

Būtiska loma ir ārstiem, visiem speciālistiem, kas ir iesaistīti pacientu aprūpē, ārstēšanā. Svarīga ir ārstu zināšanas līmenis un informētība par retajām slimībām. Pēc ārvalstu pieredzes ir nepieciešams metabolo slimību speciālists, bet Latvijā nav pieejama šādu speciālistu sertificēšana un apmācība (Muciņš 2013).

Ārstu pienākumi ir pilnveidot savas zināšanas par retajām slimībām un to ārstēšanu, gūt pieredzi un pielietot savas zināšanas praksē, jāpiedāvā pacientam visus iespējamus diagnostikas un ārstēšanas variantus un pēc nepieciešamības konsultēties ar kolēģiem un ārvalstu kolēģiem (Sīmanis 2014).

12. Orphanet

Nozīmīgākais informācijas avots Eiropas Savienībā par retajām slimībām ir Orphanet portāls. Orphanet datubāzē ir informācija par vairāk nekā 6 000 slimībām, kā arī informācija par specializētiem pakalpojumiem visā Eiropā.

Orphanet portālā ir pieejama liela informācija par retām slimībām. Var atrast reto slimību sarakstu ar SSK-10 kodiem un Orpha kodiem, kā arī Eiropas incidenci un prevalenci. Ir pieejams retu slimību zāļu saraksts, neatliekamās palīdzības un anestēzijas vadlīnijas un metodiskie materiāli. Var atrast jaunākas ziņas par retām slimībām un pētījumiem.

Nākotnē Orphanet varētu kalpot kā galvenais koordinators nacionālo plānu un stratēģiju izstrādei reto slimību jomā (Sīmanis 2014).

METODES UN MATERIĀLI

Pacienti un materiāli

Retrospektīvs aprakstošs pētījums tika veikts Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS) Endokrinoloģijas centrā laika posmā no 2016.07 līdz 2017.05. Tika atlasīti 154 pacienti ar retām endokrīnām slimībām par 2011.-2015. gada laika posmu.

Pētījuma veikšanai tika saņemta Latvijas Universitātes Eksperimentālās un klīniskās medicīnas institūta (LU EKMI) ētikas komisijas atļauja un PSKUS Zinātniskā institūta akadēmiskā pētījuma atļauja (pielikumā).

Metodes

Pētījuma sākumā tika atlasītas reto endokrīno slimību diagnozes no www.orpha.net no visām retām slimībām. Atlasot diagnozes tika ievēroti kritēriji: endokrīnās sistēmas patoloģijas esamība; pacientu dzīves ilgums ar retu slimību patoloģiju, respektīvi pētījumā tika atlasītas un iekļautas pieaugušo slimības, kuras varētu sastapt PSKUS; incidence un prevalence; SSK-10 kods. Sarakstā nebija iekļautas bērnu retās endokrīnās slimības ar īsu dzīves ilgumu. Kopumā tika atlasītas 163 reto endokrīno slimību diagnozes un izveidots reto endokrīno slimību saraksts ar Eiropas prevalenci, un teorētisko prevalenci Latvijā (1.pielikums). Pacientu atlasīšana slimnīcā sākas pēc SSK-10 koda, tad iegūtais pacientu skaits tika pārbaudīts datorprogrammā, „Ārstu birojs” vai ir pareizi iekodēta slimība, un palikušie neskaidrie gadījumi tika apskatīti slimnīcas vēstures arhīvā. No 163 diagnozēm PSKUS tika atlasīti 154 pacienti ar 30 retām endokrīnām slimībām par 2011.-2015. gada laika periodu.

Datu analīze

Dati par pacientiem ar retām endokrīnām slimībām tika analizēti pēc vecuma, dzimuma, sastopamības, stacionēšanas ilguma un gada.

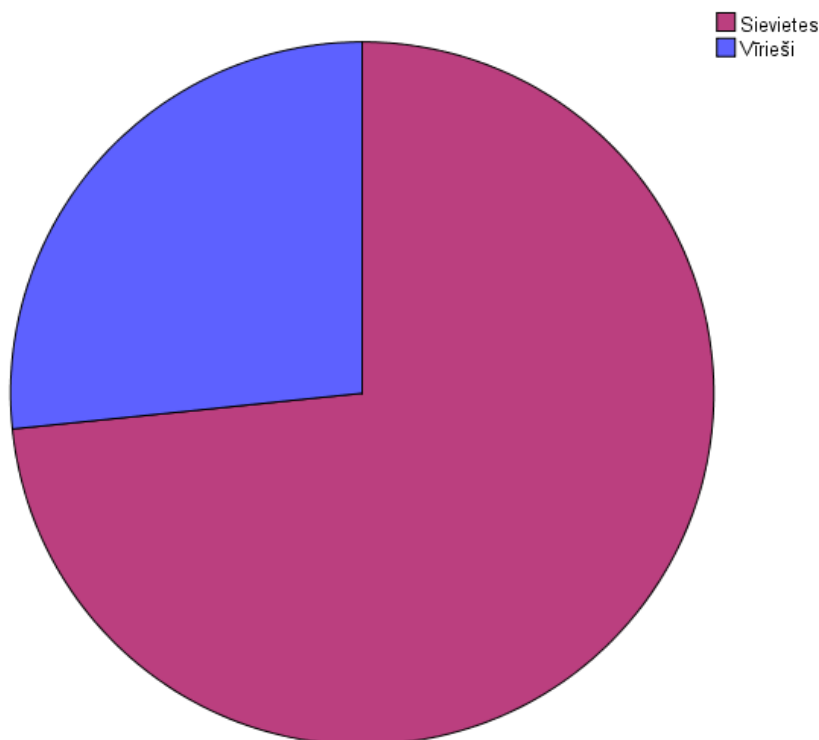
Tika izmantotas salīdzinošas, aprakstošas, analītiskas pētniecības metodes. Iegūtie rezultāti tika atspoguļoti absolūtos skaitļos, procentos, vidējās vērtībās (SD).

Par statistiski ticamiem rezultātiem tika uzskatīti tādi, kuru P vērtība $< 0,05$. P vērtība $> 0,05$ tika uzskatīta par statistiski nenozīmīgu rezultātu.

Iegūtie dati apkopoti un statistiski apstrādāti, izmantojot Microsoft Office Excel 2010 un IBM SPSS Statistics 22 programmu.

REZULTĀTI

Kopējais pētījamo pacientu skaits bija 154 cilvēki ar retajām endokrīnām slimībām. Kā redzams 1.attēlā no 154 stacionētiem pacientiem, sieviešu skaits sastādīja 113 (73%) un vīriešu skaits bija 41 (27%). Var secināt, ka saslimstība ar retām endokrīnām slimībām ir vairāk izplatīta sieviešu populācijā, nekā vīriešu populācijā. Izmantojot binomiālo testu, tika secināts, ka abu dzimumu proporcijas statistiski ticami atšķiras ($p < 0,05$).

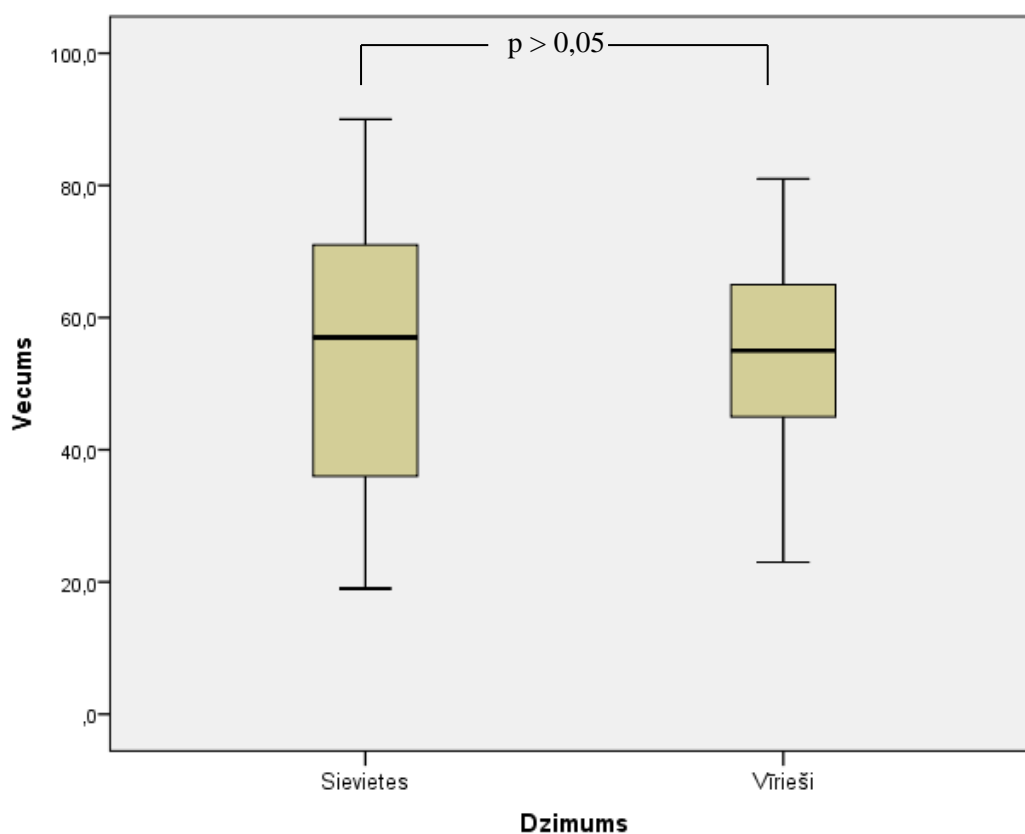


1.attēls. Pacientu sadalījums pēc dzimuma.

Vidējais pacientu vecums (SD) ir 54,2 (18,0) gadi. Minimālais vecums bija 19 gadi, bet maksimālais vecums bija 90 gadi (1.tabula). Kā redzam, retas endokrīnas slimības ir sastopamas plaša vecuma diapazonā. Vecuma amplitūda 71 gadi. Vecuma mediāna ir 56 gadi (50% pacientu ir vecumā no 19 līdz 56 gadiem). Biežāk sastopamais pacientu vecums ir 48 gadi. Sieviešu vidējais vecums (SD) bija 54,7 (18,6), minimālais vecums 19 gadi, maksimālais 90 gadi. Vīriešu vidējais vecums (SD) bija 52,9 (16,2), minimālais vecums 23 gadi un maksimālais 81 gads. Pacientu vecuma asimetrijas koeficients ir -0,104. Tātad, sadalījums ir ar negatīvo asimetriju un tas nozīmē, ka vairāk slimo vecāka gadagājuma pacienti.

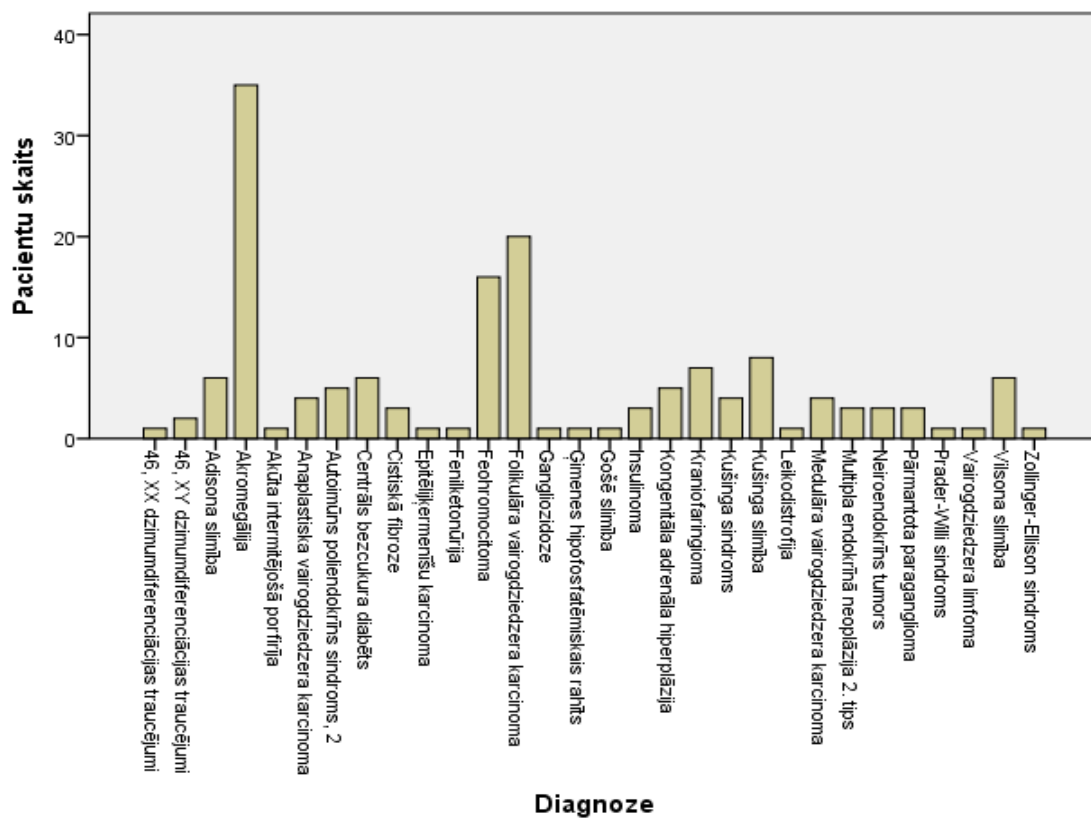
1.tabula. Pacientu vecuma raksturojums.

Pacientu skaits	Vidējais vecums (gados)	Minimālais vecums (gados)	Maksimālais vecums (gados)
154	54	19	90



2.attēls. Vecuma sadalījums pēc dzimuma.

Pārbaudām, vai vecuma radītāji atšķiras sieviešu un vīriešu vidū. Analizējot divus neatkarīgus parametrus kā dzimumu un vecumu, pielietojam Manna-Vitnija neparametrisko U-testu. Sieviešu vecuma mediāna ir 57 gadi, vīriešu vecuma mediāna ir 55 gadi. Izrādās, ka vecuma mediānu starpība starp dzimumiem nav statistiski ticami atšķirīga ($p = 0,891$). Nepastāv sakarība starp vecumu un dzimumu.



3.attēls. Pacientu sadalījums pēc diagnozes.

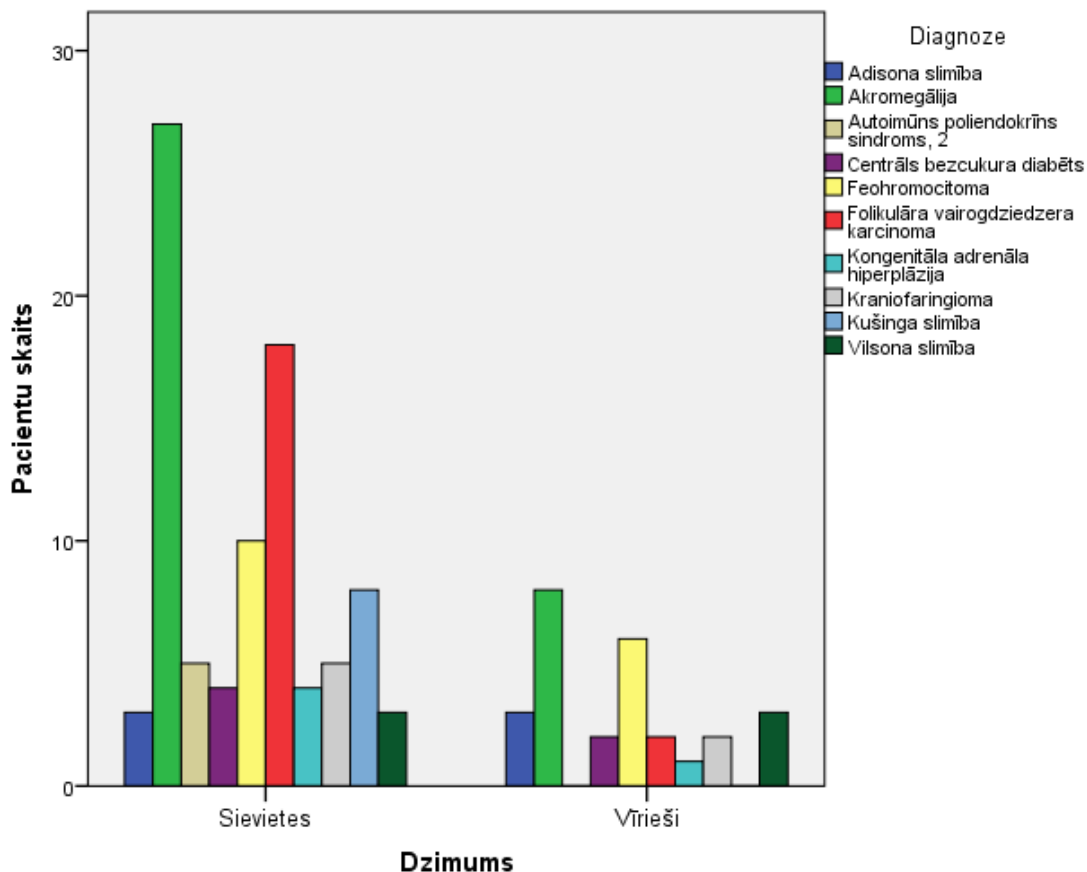
2.tabula. Slimību sastopamības biežums.

Diagnoze	Pacientu skaits	Procenti(%)
46, XX dzimumdiferenciācijas traucējumi	1	0,6
46, XY dzimumdiferenciācijas traucējumi	2	1,3
Akromegālija	35	22,7
Akūta intermitējoša porfīrija	1	0,6
Anaplastiska vairogdziedzera karcinoma	4	2,6
Autoimūns poliendokrīns sindroms, 2	5	3,2
Centrāls bezcukura diabēts	6	3,9
Cistiskā fibroze	3	1,9

Epitēlijķermenīšu karcinoma	1	0,6
Fenilketonūrija	1	0,6
Folikulāra vairogdziedzera karcinoma	20	13,0
Feohromocitoma	16	10,4
Gangliozidoze	1	0,6
Ģimenes hipofosfatēmiskais rahīts	1	0,6
Gošē slimība	1	0,6
Insulinoma	3	1,9
Kongenitāla adrenāla hiperplāzija	5	3,2
Kušinga sindroms	4	2,5
Kušinga slimība	8	5,2
Kraniofaringioma	7	4,5
Leikodistrofija	1	0,6
Medulāra vairogdziedzera karcinoma	4	2,6
Multipla endokrīnā neoplāzija 2.tips	3	1,9
Neiroendokrīns tumors	3	1,9
Pārmantota paraganglioma	3	1,9
Prader-Willi sindroms	1	0,6
Vairogdziedzera limfoma	1	0,6
Vilsona slimība	6	3,9
Adisona slimība	6	3,9
Zollinger-Ellison sindroms	1	0,6
Kopā	154	100

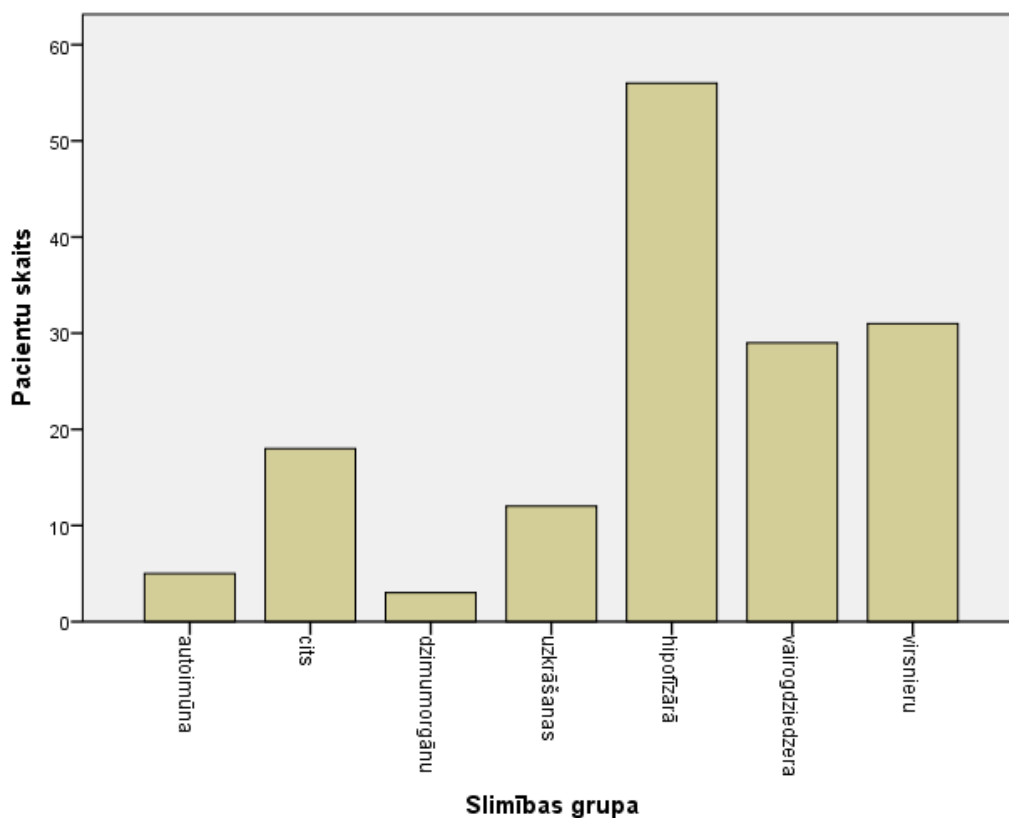
Pētīto stacionēto pacientu populācijā konstatētas 30 retās endokrīnas slimības. Analizējot pacientu stacionēšanas pēc konkrētām diagnozēm, novērojam, ka sastopamākā slimība ir Akromegālija (35 pacienti, 22,7%). Otrā biežāk sastopama slimība ir Folikulāra

vairogdziedzera karcinoma (20 pacienti, 13,0 %). Feohromocitoma ir 16 (10,4%) stacionētiem pacientiem. Tad prevalē Kušinga slimība (8 pacienti, 5,2%), Kraniofaringioma (7 pacienti, 4,5%), Vilsona slimība (6 pacienti, 3,9%), Adisona slimība (6 pacienti, 3,9%) un Centrāls bezcukura diabēts (6 pacienti, 3,9%).



4.attēls. Diagnožu sadalījums pēc dzimuma.

No kopēja stacionēto pacientu skaita ar retām endokrīnām slimībām prevalē pacientes sievietes. 4.attēlā salīdzinājām sieviešu un vīriešu kopu pēc biežāk sastopamām diagnozēm. Redzam, ka sieviešu kopa prevalē par vīriešu kopu visvairāk uz akromegālijas un folikulāras vairogdziedzera karcinomas rēķina. Sieviešu skaits ar akromegāliju sastāda 27 pacientes (23,7%), Vīriešu skaits ar akromegāliju ir 8 pacienti (7,0%). Folikulāra vairogdziedzera karcinoma sastopama 18 sievietēm (15,8%) un 2 vīriešiem (1,8%). Feohromocitoma arī biežāk sastopama sievietēm (10; 8,8%) nekā vīriešiem (6; 5,3%).



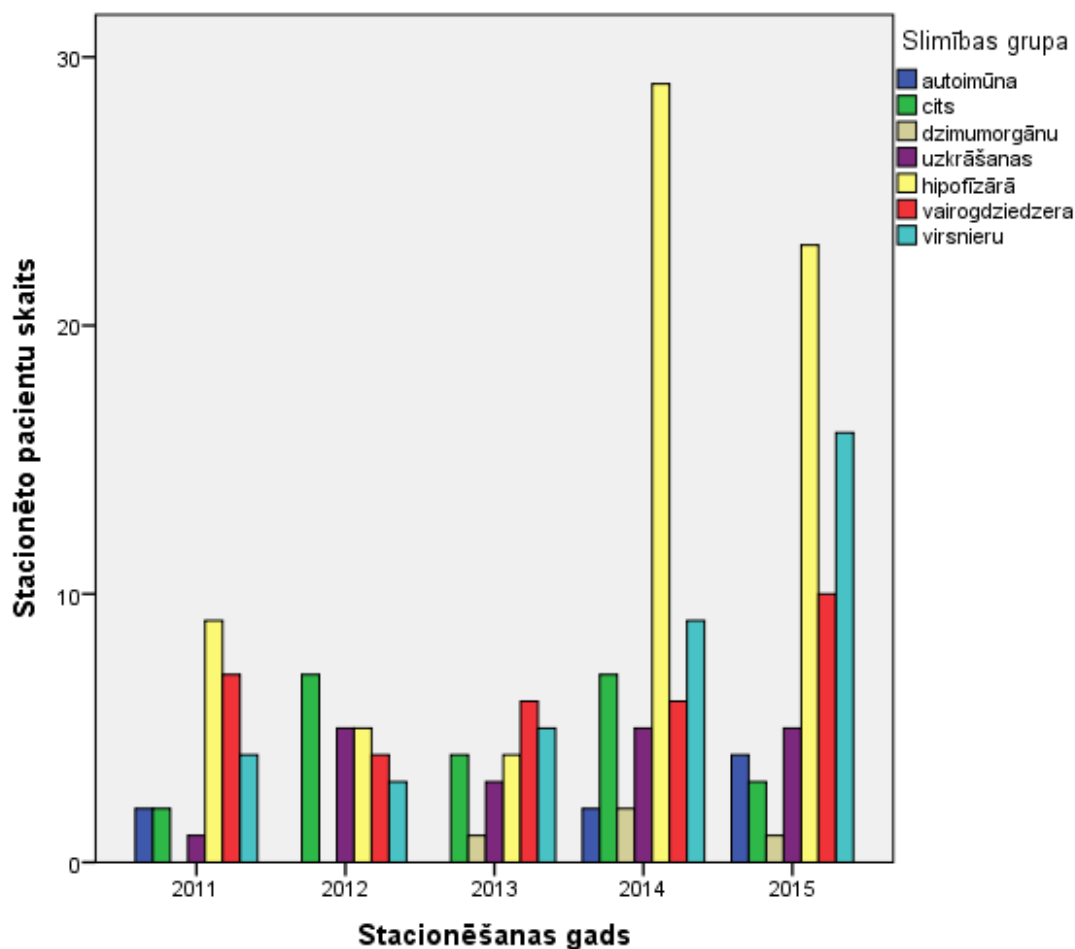
5.attēls. Pacientu skaits pēc slimības grupas.

3.tabula. Slimību grupas.

Slimības grupa	Pacientu skaits	Procenti(%)
Autoimūnā	5	3,2
Citi	18	11,7
Dzimumorgānu	3	1,9
Uzkrāšanas	12	7,8
Hipofizārā	56	36,4
Vairogdziedzera	29	18,8
Virsnieru	31	20,1
Kopā	154	100

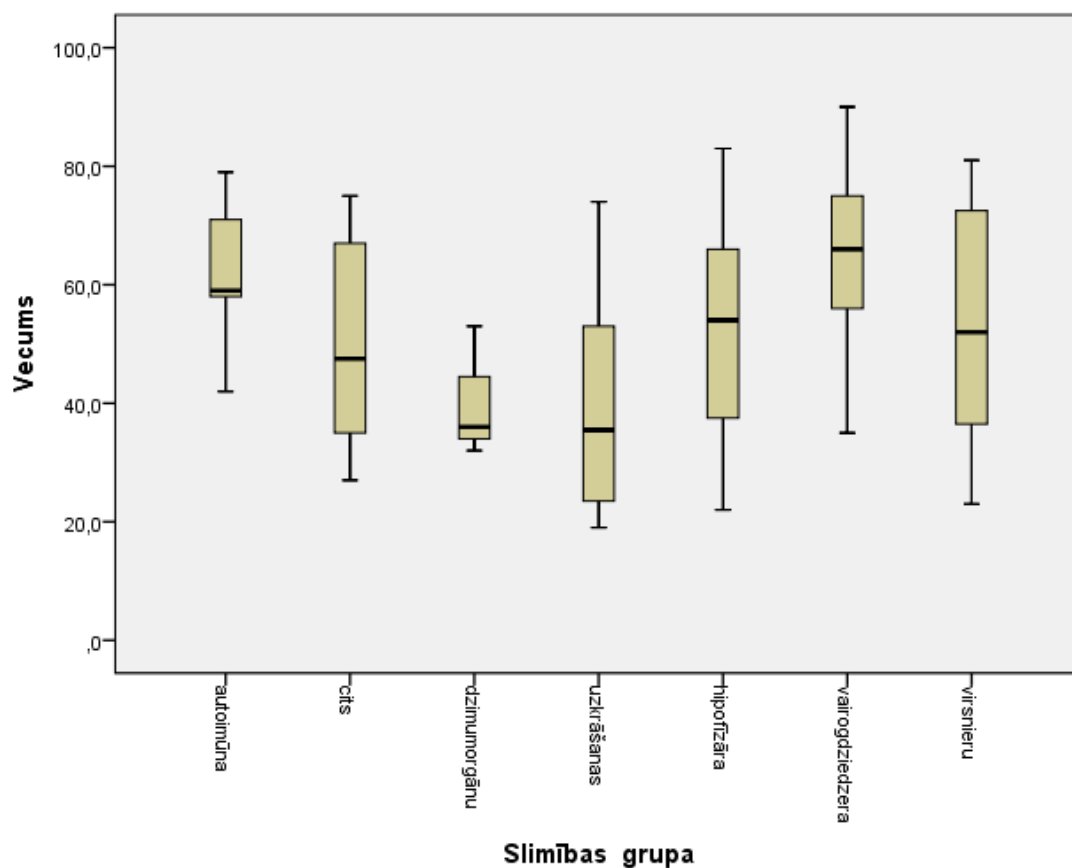
Labāk uztveramai datu analīzei retas endokrīnas slimības tika sadalītas septiņās slimību grupās pēc skarta orgāna lokalizācijas (2. pielikums). No 5.attēla redzam, ka no retām

endokrīnām slimībām vairāk sastop pacientus ar hipofīzi skartajām slimībām (36,4%), tad seko pacienti ar virsnieru slimībām (20,1%) un vairogdziedzera slimībām (18,8%).



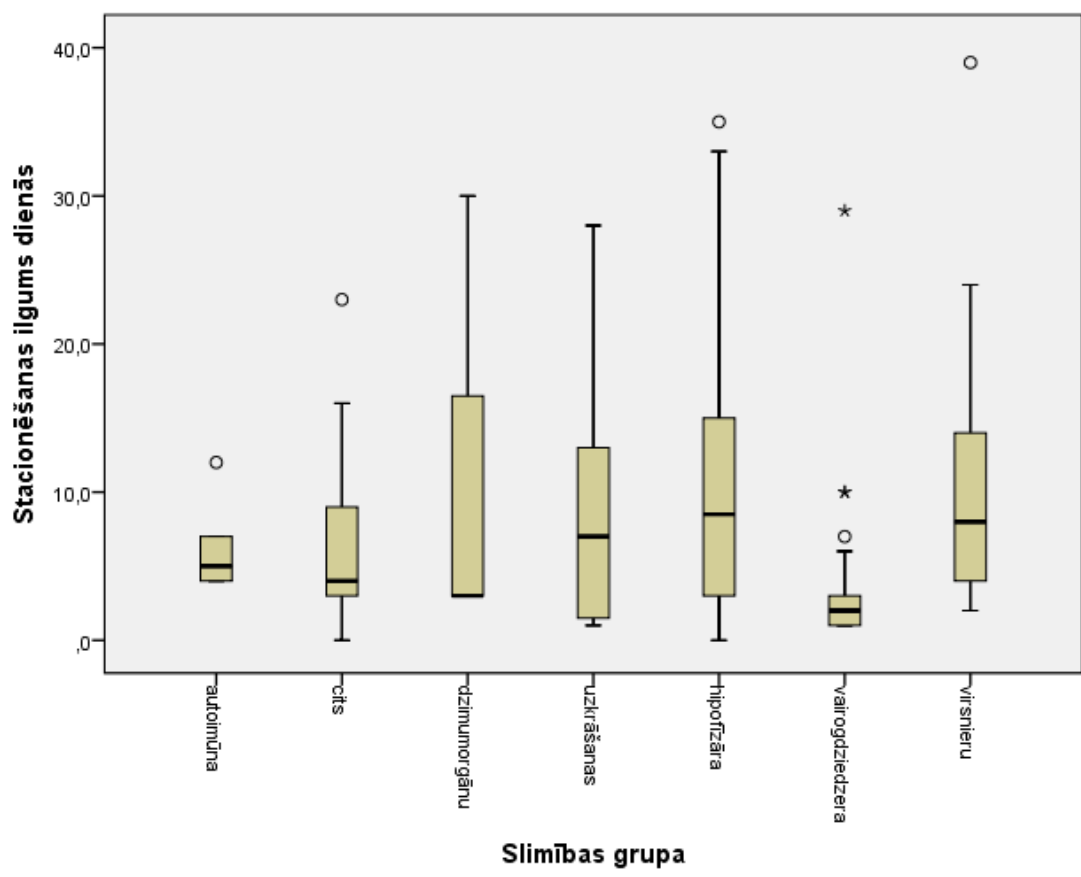
6.attēls. Slimību grupu sadale stacionēšanas gadā.

Pētot slimību grupu sadali konkrētā gadā, pēc 6. attēla varam redzēt, ka ir hipofizāru slimību pieaugums 2014. (29 pacienti) un 2015. gadā (23 pacienti), kā arī virsnieru slimību grupas pacientu skaits pieaug no 2012. gada līdz 2015. gadam. Attiecīgi 2012. gadā – 3 pacienti, 2013. gadā – 5 pacienti, 2014. gadā – 9 pacienti un 2015. gadā – 16 pacienti. Līdzīga situācija ir ar vairogdziedzera slimību grupu: 2012. gadā – 4 pacienti, 2013. un 2014. gadā – 6 pacienti un 2015. gadā 10 pacienti. Var runāt par šo slimību grupu stacionēto pacientu pieaugumu līdz ar stacionēšanas gadu.



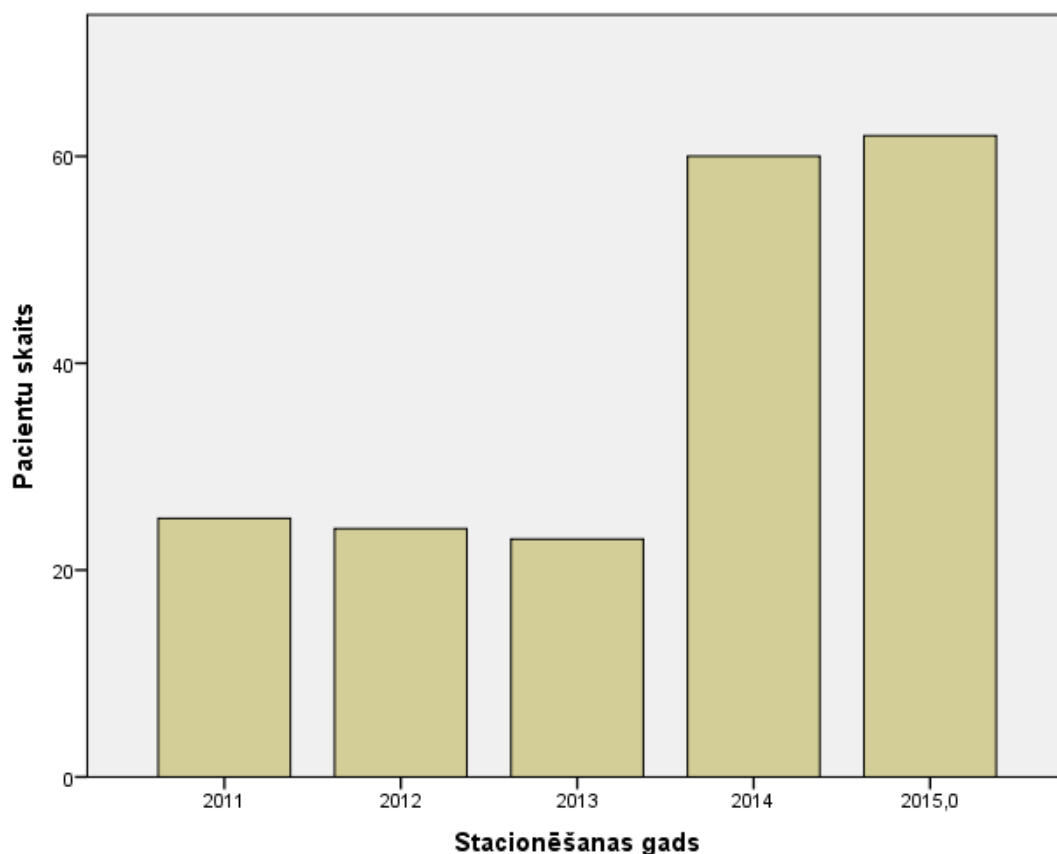
7.attēls. Vecuma sadale slimību grupās.

Autoimūnas grupas pacientu vidējais vecums (SD) ir 62 (14,1), minimālais vecums 42, maksimālais 79 gadi. Vecuma mediāna ir 59 gadi (50% pacientu ir no 42 gadiem līdz 59 gadiem un 50% pacientu ir no 59 gadiem līdz 79 gadiem). dzimumorgānu slimību grupas pacientu vidējais vecums (SD) ir 40 (11,2), minimālais vecums 32 gadi, maksimālais 53 gadi. Vecuma mediāna 36 gadi (50% pacientu ir no 32 līdz 36 gadiem un 50% ir no 36 gadiem līdz 53 gadiem). Vairogdziedzera slimību grupas pacientu vidējais vecums (SD) ir 65 (13,6). Minimālais vecums ir 35 gadi, maksimālais 90 gadi. Vecuma mediāna ir 66 gadi (50% pacientu atrodas no 66 līdz 90 gadiem). Uzkrāšanas slimību grupas pacientu vidējais vecums (SD) ir 40 (18,7), minimālais vecums 19 gadi, maksimālais 74 gadi, vecuma mediāna 36 gadi (50% ir no 19 gadiem līdz 36 gadiem). Analizējot vecuma sadalījumu slimību grupās, redzam, ka daļai no slimību grupām mediāna ir nobīdīta uz leju. Tas nozīmē, ka autoimūnas slimību grupas un vairogdziedzera slimību grupas pacienti lielākā pārsvarā ir vecāka gadagājuma pacienti. Savukārt dzimumorgānu slimību grupas un uzkrāšanas slimību grupas pacienti pārsvarā ir jaunāki cilvēki. Vismazākais vecums (19 gadi) ir uzkrāšanas slimību grupas pacientiem. Vislielākais vecums (90 gadi) ir sastopams vairogdziedzera slimību grupā.



8.attēls. Stacionēšanas ilgums slimību grupās.

Salīdzinot slimības grupas pēc stacionēšanas ilguma redzam, ka maksimālais stacionēšanas ilgums ir 39 dienas, kas ir virsnieru slimības grupas pacientiem. Minimālais stacionēšanas ilgums ir hipofizārai un citu slimību grupai. Vismazākais vidējais stacionēšanas ilgums (SD) ir 4 dienas (5,5) vairogdziedzera slimību grupas pacientiem. Vislielākais vidējais stacionēšanas ilgums (SD) ir 12 dienas (15,6) dzimumorgānu slimību grupas pacientiem.



9.attēls. Stacionēto pacientu skaits 2011.-2015. gadā.

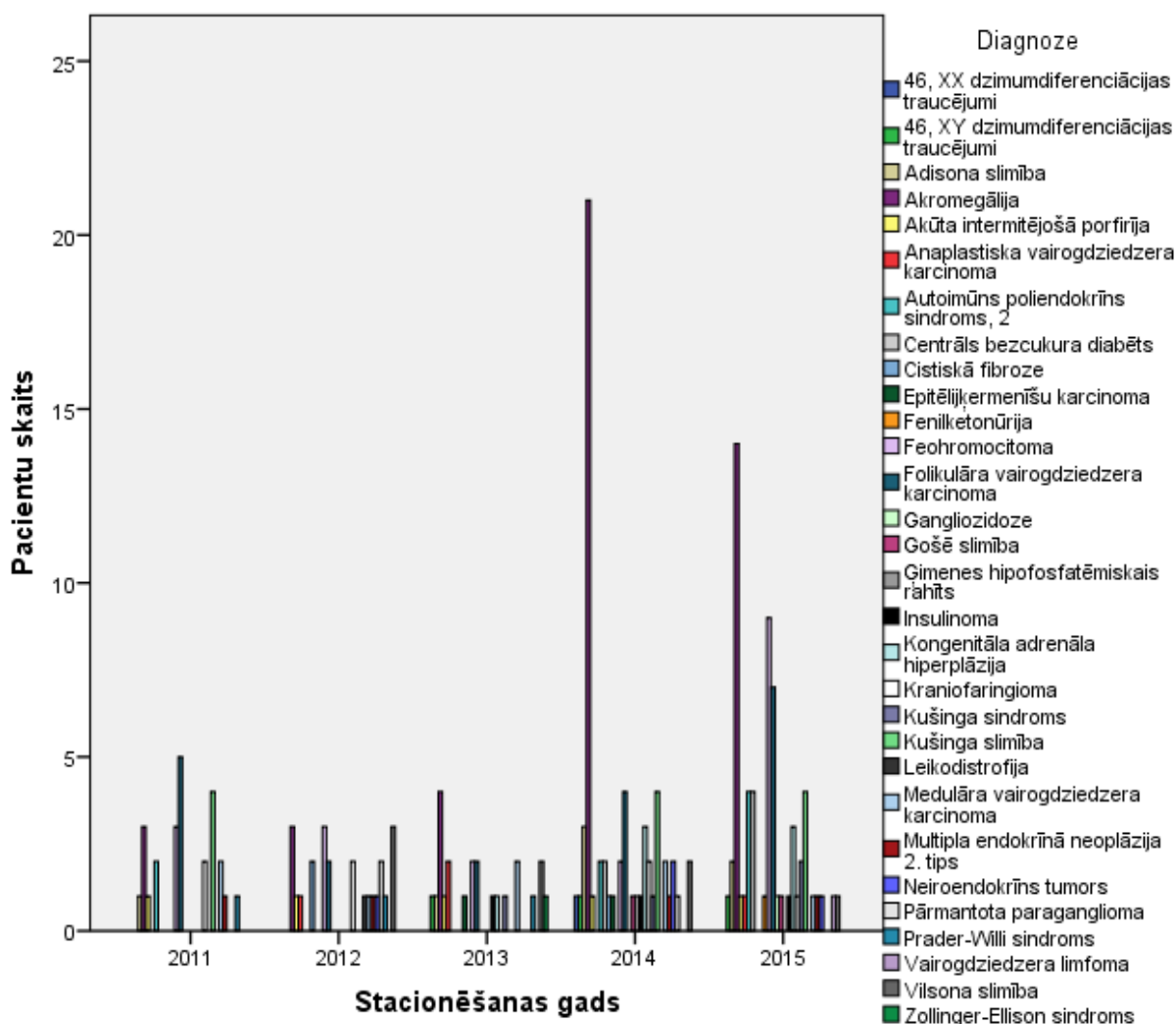
4.tabula. Pacientu skaits stacionēšanas gadā

Stacionēšanas gads	Stacionēto pacientu skaits	Procenti (%)
2011	25	13
2012	24	12
2013	23	12
2014	60	31
2015	62	32
Kopā	194	100

9. attēlā ir analizēti pētījamo pacientu stacionēšanas dati no 2011. gada sākuma līdz 2015. gada beigām.

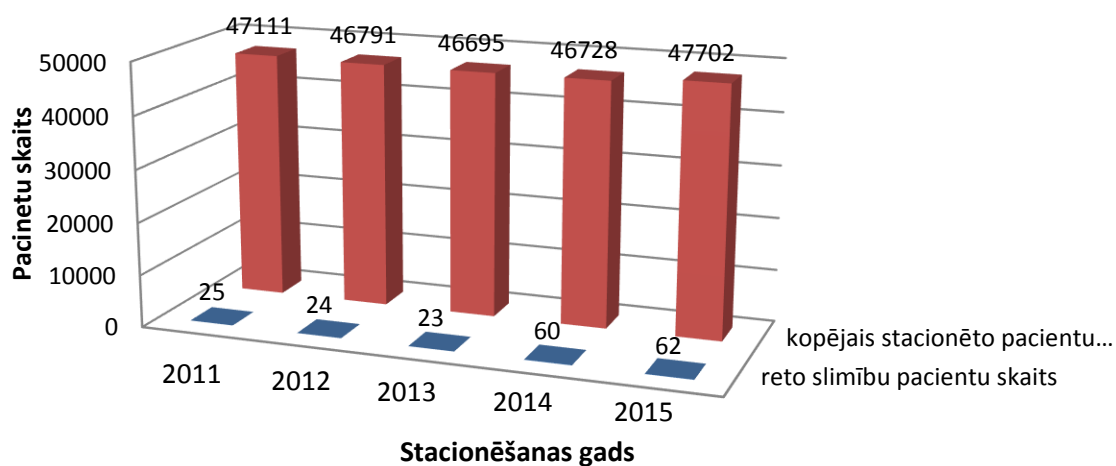
Kopējais stacionēto pacientu skaits par laika periodu no 2011. gada līdz 2015. gadam ir 194 cilvēku. Tas nozīmē, ka daži pacienti ir bijuši stacionārā vairāk nekā vienu reizi. Ka arī 3. attēlā ir redzams, ka stacionēto pacientu skaits pieauga 2014. gadā (60 pacienti, 31%) par 37 pacientiem vai par 19 procentpunktiem salīdzinot ar iepriekšējo 2013. gadu (23

pacienti,12%). 2014. - 2015. gadā ir vērojams stacionēto pacientu pieaugums vairāk kā 2 reizes salīdzinot ar iepriekšējiem trim gadiem. Kopumā stacionēto pacientu skaits ar retām endokrīnām slimībām acīmredzami pieauga pēdējo divu gadu laikā.



10.attēls. Slimību sadale stacionēšanas gadā.

Aplūkojot 10.attēlu, gribam noskaidrot uz kuru slimību rēķina ir stacionēto pacientu pieaugums 2014. un 2015. gadā. 2014. gadā lielākais pacientu skaits tika stacionēts ar akromegālijas diagnozi (21 pacients), kā arī 2015. gadā lielākais skaits pacientu tika stacionēts ar akromegālijas diagnozi (14 pacienti). 2015.gadā prevalē arī pacienti ar feohromocitomu (9 pacienti) un folikulāru vairogdziedzera karcinomu (7 pacienti), kuru stacionēto pacientu skaits pieauga salīdzinot ar iepriekšējiem četriem gadiem. Pārejas diagnosticētas slimības bija mazāka skaitā visu pēdēto piecu gadu laikā. Varam secināt, ka pacientu pieaugums 2014. un 2015.gadā ir saistīts ar lielāku pacientu stacionēšanas skaitu ar akromegālijas diagnozi.

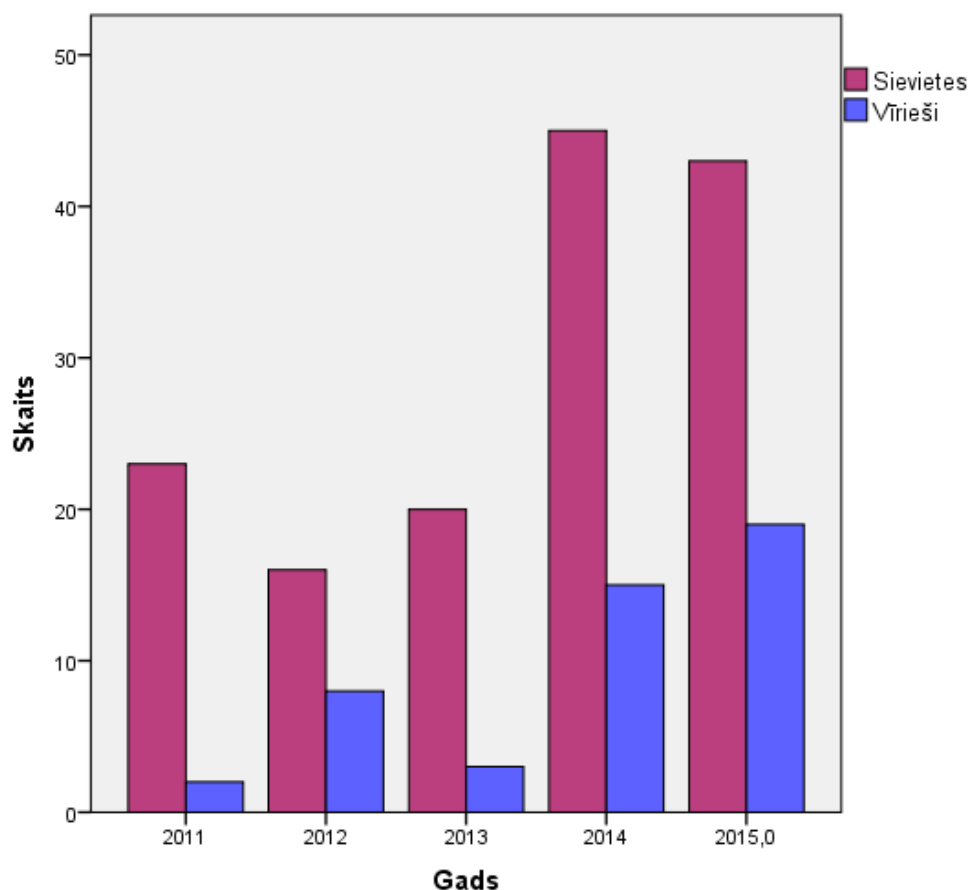


11.attēls. Reto endokrīno slimību pacientu īpatsvars no kopēja stacionēto pacientu skaita 2011.-2015. gadā.

5. tabula. Reto slimību pacientu skaits un kopējais stacionēto pacientu skaits stacionēšanas gadā.

Stacionēšanas gads	Reto slimību pacientu skaits	Reto slimību pacientu skaits procentos (%)	Kopējais stacionēto pacientu skaits
2011	25	0,05	47111
2012	24	0,05	46791
2013	23	0,05	46695
2014	60	0,13	46728
2015	62	0,13	47702

11. attēlā ir atspoguļots reto endokrīno slimību stacionēto pacientu īpatsvars no visiem stacionētiem pacientiem Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā 2011.-2015. gadā. Dati par kopējo stacionēto pacientu skaitu tika iegūti no PSKUS Statistikas departamenta. No 2011. gada līdz 2013. gadam reto endokrīno slimību stacionēto pacientu īpatsvars sastādīja 0,05% no visiem stacionētiem pacientiem tajā laikā. 2014. un 2015. gadā reto slimību pacientu skaits sastādīja 0,13% no visiem stacionētiem pacientiem slimnīcā tajā laikā.



12.attēls. Dzimuma sadale 2011.-2015.gadā.

Laika posmā no 2011. gada līdz 2015. gadam vīriešu un sieviešu sastopamība ir atspoguļota 12. attēlā. Redzam, ka sieviešu skaits prevalē par vīriešu skaitu katrā stacionēšanas gadā, un sākot ar 2014. gadu gan sieviešu gan vīriešu stacionēšanas skaits palielinās.

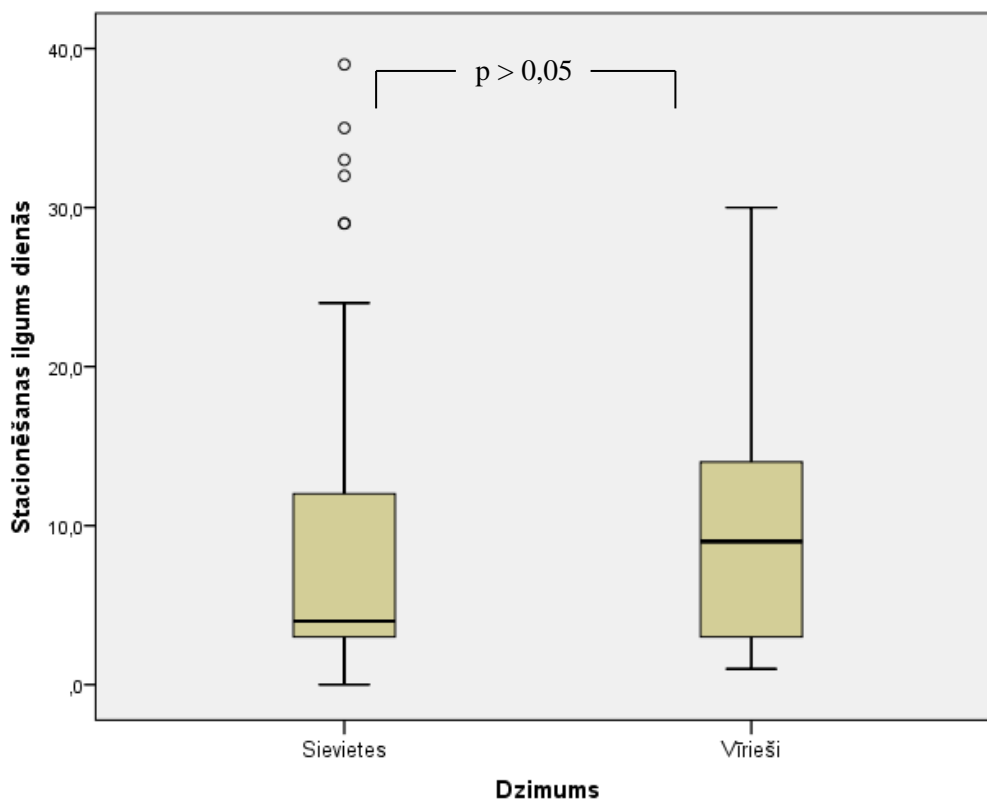
Lai pārbaudītu, vai starp stacionēšanas gadu un dzimumu eksistē sakarība lietosim Hi-kvadrāta testu.

6.tabula. Hi-kvadrāta tests.

	Skaitis	df	P vērtība
Pirsona hi-kvadrāts	7,648 ^a	4	0,105
Vārbūtības attiecība	8,632	4	0,071
Lineāra atkarība	3,019	1	0,082
Skaitis	194		

a. 0 šūnām (,0%) vērtība ir mazāka par 5. Minimālais gaidāmais skaits vienā šūnā ir 5,57.

Hi-kvadrāta vērtība (7,648) nav statistiski ticama ($p = 0,105$). Pētījumā iekļauto vīriešu un sieviešu populācijai nav statistiski vērtīgas asociācijas ar stacionēšanas gadu.



13.attēls. Dienu skaits stacionārā pēc dzimuma.

Stacionēšanas dienu skaita vidējā vērtība (SD) ir 8,6 (8,4). Minimālais dienu skaits ir 0 un maksimālais dienu skaits ir 39 dienas. Sieviešu vidējais stacionēšanas laiks (SD) ir 8,1 (8,3), minimālais stacionēšanas laiks 0 dienas, maksimālais 39 dienas. Vīriešu vidējais stacionēšanas laiks (SD) ir 10,2 (8,4), minimālais pavadītais dienu skaits stacionārā 1 diena un maksimālais 30 dienas. Sieviešu stacionēšanas laika mediāna ir 4 dienas (50% sieviešu atrodas stacionārā no 0 līdz 4 dienām), vīriešu stacionēšanas laika mediāna ir 9 dienas (50% vīriešu atrodas stacionārā no 1 līdz 9 dienām). Varam secināt, ka puse no stacionētām sievietēm pavada mazāko dienu skaitu stacionāra (līdz 4 dienām), nekā puse no stacionētiem vīriešiem (līdz 9 dienām).

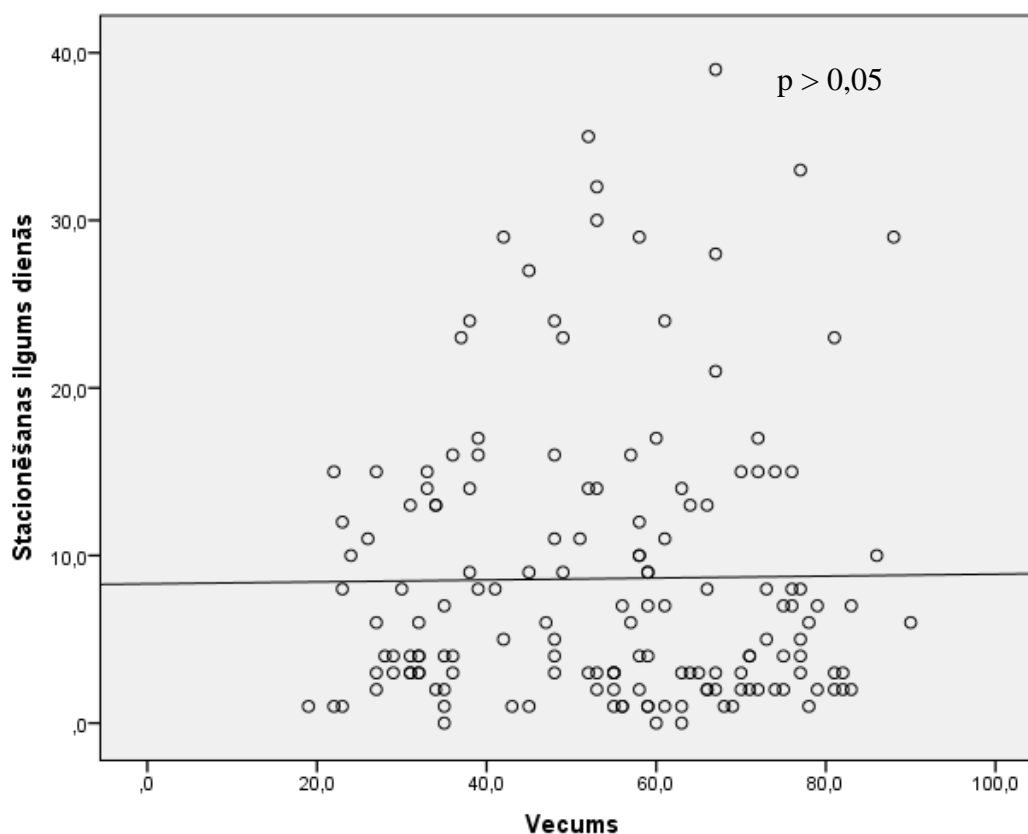
Izmantojam Manna-Vitnija testu lai noskaidrotu, vai pastāv atšķirība starp dzimumu un stacionēšanas ilgumu.

7.tabula. Manna-Vitnija testa rezultāti.

	Dzimums	Skaitis	Vidējais rangs	Rangu summa
Dienu skaits stacionārā	Sievietes	113	73,96	8358,00
	Vīrieši	41	87,24	3577,00
	Kopā	154		

	Dienas stacionārā
Manna-Vitnija U	1917,000
Vilkoksona W	8358,000
Z	-1,639
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,101

Salīdzinām sievietes un vīriešu stacionēšanas ilgumu. Izmantojot neatkarīgo izlašu Manna-Vitnija U-testu redzam, ka pavadītais dienu skaits stacionārā starp dzimumiem nav statistiski nozīmīgs ($p = 0,101$). Pēc stacionēšanas ilguma vīriešu un sievietes grupas statistiski ticami neatšķiras.



14.attēls. Stacionēšanas ilguma un vecuma korelācija.

Pārbaudīsim vai pastāv lineāra atkarība starp pacientu vecumu un stacionēšanas ilgumu. Pēc Kendalla korelācijas koeficienta (-0,025) varam spriest, ka korelācija ir negatīva un vāja un statistiski nav nozīmīga ($p = 0,662$). Varam secināt, ka starp stacionēto pacientu vecumu un dienu skaitu stacionārā nav vērtīgas korelācijas.

DISKUSIJA

Pētot reto endokrīno slimību saistību ar dzimumu, tika konstatēts, ka saslimstība ir vairāk izplatīta sieviešu populācijā, nekā vīriešu populācijā. No 154 pacientiem ar retām endokrīnām slimībām sievietes sastādīja 113 (73%) savukārt vīrieši 41 (27%). Vidējais pacientu vecums bija 54 gadi. Un tika konstatēts, ka retas endokrīnas slimības ir sastopamas plaša vecuma diapazonā no 19 līdz 90 gadiem. Konstatēts arī, ka stacionēto pacientu vecums nav saistīts ar dzimumu un pēc stacionēšanas ilguma vīriešu un sieviešu grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,101$).

No 163 retām endokrīnām slimībām (1.pielikums) Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā tika konstatētas 30 retas endokrīnas slimības stacionēto pacientu populācijā par laika periodu no 2011.-2015. gadam. Kā redzams, daudzas retas slimības vispār nav konstatētas Latvijā. Sastopamākā slimība bija akromegālija (35 pacienti, 22,7%), otrā sastopamākā slimība bija folikulāra vairogdziedzera karcinoma (20 pacienti, 13,0 %) un trešā sastopamākā slimība feohromocitoma (16 pacienti, 10,4%). Balstoties uz Eiropas slimību prevalenci no Orphanet portāla (1.pielikums) un citiem vairākiem pētījumiem (Monson 2000; Holdaway et al 1999; Broder et al 2016) akromegālijas prevalence ir apmēram 5,5 gadījumi uz 100,000 cilvēku. Tomēr prevalence var atšķirties dažādās valstīs: Lielbritānijā akromegālijas prevalence ir 8,6 gadījumi uz 100,000, Beļģijā 12,5/100,000, Zviedrijā 3,3/100,000, Spānijā 3,4/100,000 (Lavrentaki et al 2016). Pieņemot, ka Latvijā iedzīvotāju skaits ir apmēram 2 miljoni (3.pielikums), tad sanāk, ka Latvijā vajadzētu būt ap 110 akromegālijas pacientu, un pēc šī pētījuma rezultātiem konstatējām, ka 35 pacienti ir PSKUS. Folikulāras vairogdziedzera karcinomas prevalence sastāda 1,8 uz 100,000 cilvēku (1.pielikums), respektīvi, Latvijā vajadzētu būt 36 pacienti ar šo slimību, savukārt PSKUS ir konstatēti 20 pacienti. Feohromocitomas prevalence ir 15 gadījumi uz 100,000 cilvēku (De Groot et al 2000). Sanāk, ka Latvijā vajadzētu būt ap 300 feohromocitomas gadījumiem, no kuriem PSKUS ir konstatēti 16 pacienti. Var domāt, ka ap 75 pacientiem ar akromegāliju, ap 16 pacientu ar vairogdziedzera folikulāru karcinomu un liels skaits (ap 284 pacientiem) ar feohromocitomu var būt uzskaitīti citās slimnīcās vai arī nav diagnosticēti vispār. Tāpēc ieteikums būtu paplašināt šo pētījumu uz citām medicīnas iestādēm, lai iegūtu precīzāku un plašāku informāciju par reto slimību pacientu skaitu Latvijā.

Tika konstatēts, ka mūsu pētījumā sieviešu kopa prevalē pār vīriešu kopu visvairāk uz akromegālijas un folikulāras vairogdziedzera karcinomas rēķina. Sieviešu skaits ar akromegāliju bija 27 pacientes (23,7%), vīriešu skaits ar akromegāliju bija 8 pacienti (7,0%).

Folikulāra vairogdziedzera karcinoma sastopama 18 sievietēm (15,8%) un 2 vīriešiem (1,8%). Šie mūsu pētījuma dati sakrīt ar pasaulē veiktiem pētījumiem, ka akromegālija un folikulāra vairogdziedzera karcinoma ir sastopamas biežāk sievietēm (Schlumberger 1998; Monson 2000).

Reto endokrīno slimību stacionēto pacientu skaits 2011.-2013. gadā sastādīja 0,05% no visiem stacionētiem pacientiem PSKUS (vai apmēram 5/ 10,000 cilvēku) un 2014.-2015. gadā 0,13% no visiem stacionētiem pacientiem PSKUS (vai apmēram 12/10,000 cilvēku).

2014. - 2015. gadā bija vērojams stacionēto pacientu pieaugums vairāk kā 2 reizes salīdzinot ar iepriekšējiem trim gadiem, respektīvi stacionēto pacientu skaits 2014. gadā pieauga par 19 procentpunktiem salīdzinot ar 2013. gadu. Kopumā stacionēto pacientu skaits ar retām endokrīnām slimībām acīmredzami pieauga pētīto pēdējo divu gadu laikā.

Sadalot diagnozes slimību grupās konstatējam, ka šis stacionēto pacientu pieaugums ir uz hipofīzes slimību grupas rēķina (2014. gadā – 29 pacienti no 60 stacionētiem tajā gadā un 2015. gadā – 23 pacienti no 62 stacionētiem pacientiem tajā gadā). Un savukārt hipofīzes slimību grupas pieaugums izskaidrojams ar lielāku akromegālijas pacientu stacionēšanas skaitu 2014. un 2015. gadā (attiecīgi 21 un 14 pacienti). To var izskaidrot ar to, ka mēs vairāk koncentrējamies uz akromegāliju, un tāpēc ir pacientu pieaugums.

Autoimūnas slimību grupas un vairogdziedzera slimību grupas pacienti lielākā pārsvarā ir vecāka gadagājuma pacienti (attiecīgi vidējais vecums 62; 65 gadi). Šie dati ir līdzīgi citos pētījumos (Sajid-Crockett and Hershman 2015; Rosato and Salsano 2008; Farage et al 2012). Savukārt dzimumorgānu slimību grupas un uzkrāšanas slimību grupas pacienti pārsvarā ir jaunāki cilvēki (vidējais vecums 40 gadi). Šie pētījuma dati arī atbilst citu pētījumu datiem (Kishnani et al 2014; Roberts and Schilsky 2008). Vismazākais vecums (19 gadi) bija uzkrāšanas slimību grupas pacientiem. Vislielākais vecums (90 gadi) ir sastopams vairogdziedzera slimību grupā.

Runājot par pētījuma ierobežojumiem un trūkumiem, ir jāatzīst, ka varēja būt atlases kļūda, ka netika iekļauti visi pacienti nepareizas slimību iekodēšanas (SSK-10 kodi) dēļ vai vispār paliek vēl daudz nediagnosticētu pacientu, par kuriem nav nekādas informācijas. Pētījumā pacienti bija iekļauti ar jau zināmu diagnozi, un nav informācijas, vai tie ir iekļauti pirmās slimības manifestācijas brīdī. Līdz ar augstāk teikto varam ieteikt paplašināt pētījuma laika periodu, pacientu skaitu un atkārtot analīzi uz lielāku grupu un garāku laika periodu, kā arī jāiekļauj un jāpēta jaunatklāti gadījumi, jo varbūt pētījumam nav bijusi pietiekama

statistiskā jauda. Kopumā analizējot pētījumu, gribētos atzīmēt tēmas aktualitāti un vērtīgumu. Ir uztaisīts reto endokrīno slimību saraksts ar prevalenci un teorētiski iespējamo pacientu skaitu Latvijā, pēc kā var vadīties speciālisti un pētnieki. Ir noteikta vidējā sastopamība stacionēto pacientu populācijā, kas dod priekšstatu par reto slimību stāvokli Latvijā un dod pamatu tālākai pētīšanai, un nākotnē tas var palīdzēt reto slimību reģistra izveidošanai.

SECINĀJUMI

PSKUS 2014.–2015. gadā konstatēts reto endokrīno slimību stacionēto pacientu pieaugums pamatā uz akromegālijas pacientu skaita pieauguma.

Retas endokrīnas slimības ir vairāk sastopamas sievietēm un plašā vecuma diapazonā.

No visām retām endokrīnām slimībām PSKUS stacionētiem pacientiem prevalē akromegālijas, folikulāras vairogdziedzera karcinomas, feohromocitomas pacienti.

Latvijā vēl ir daudz nediagnosticētu retu endokrīno slimību pacientu.

PATEICĪBAS

Izsaku lielu pateicību diplomdarba vadītājam Dr. med. prof. Valdim Pīrāgam par atbalstu un palīdzību darba izstrādāšanas procesā.

Vēlos izteikt pateicību ārstam Jekaterinai Nagaicevai par sadarbību un vērtīgu palīdzību darba laikā.

Pateicos Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas arhīva darbiniekiem par iespēju piekļūt un analizēt slimības vēstures datus.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Lejnieks A., Skuja V. 2014. Retās slimības. Rīga: Medicīnas apgāds. 7.-16. lpp.
2. Muciņš R. Plāns reto slimību jomā 2013.-2015. gadam. Pieejams: http://www.orpha.net/national/data/LV-LV/www/uploads/reto_slimibu_plans_13_15.pdf
3. Sīmanis R. 2014. Retās slimības – arī Latvijā. Pieejams: <http://www.vesels.lv/raksti-par-veselibu/slimibas/rets-slimbas--ar-latvij.html>
4. Broder, M.S., Chang, E., Cherepanov, D., Neary, M.P. and Ludlam, W.H., 2016. Incidence and prevalence of acromegaly in the United States: a claims-based analysis. *Endocrine Practice*, 22(11), pp.1327-1335.
5. Brodsky, R.A., 2009. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 113(26), pp.6522-6527.
6. Coombs A. Rare nature of mushroom poisoning means drug trials rarer still. *Nature Medicine*. 2009;15(3).
7. D'Andrea, A.D., 2010. Susceptibility pathways in Fanconi's anemia and breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 362(20), pp.1909-1919.
8. De Groot, L.J., Beck-Peccoz, P., Chrousos, G., Dungan, K., Grossman, A., Hershman, J.M., Koch, C., McLachlan, R., New, M., Rebar, R. and Singer, F., 2000. *Pheochromocytoma--Endotext*.
9. De Siqueira, I.C., Dias, J., Ruf, H., Ramos, E.A.G., Maciel, E.A.P., Rolim, A., Jabur, L., Vasconcelos, L. and Silvany, C., 2005. *Chromobacterium violaceum* in siblings, Brazil. *Emerging infectious diseases*, 11(9), p.1443.
10. Dietz, H.C., 2014. Marfan syndrome. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/>
11. Duffner, P.K., Caviness, V.S., Erbe, R.W., Patterson, M.C., Schultz, K.R., Wenger, D.A. and Whitley, C., 2009. The long-term outcomes of presymptomatic infants transplanted for Krabbe disease: report of the workshop held on July 11 and 12, 2008, Holiday Valley, New York. *Genetics in Medicine*, 11(6), pp.450-454.
12. Faik, I., de Carvalho, E.G. and Kun, J.F., 2009. Parasite-host interaction in malaria: genetic clues and copy number variation. *Genome medicine*, 1(9), p.82.
13. Farage, M.A., Miller, K.W. and Maibach, H.I., 2012. Effects of menopause on autoimmune diseases. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*, 7(6), pp.557-571.
14. Faurisson, F., 2004. Survey of the delay in diagnosis for 8 rare diseases in Europe: EurordisCare2. European Organisation for Rare Diseases Web site.

15. Field, M.J. and Boat, T.F., 2010. Profile of Rare Diseases. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56184/>
16. Filipovich, A.H., Johnson, J. and Zhang, K., 2014. WAS-Related Disorders.
17. Food and Drug Administration, 2010. FDA drug safety communication: risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with the use of Tysabri (natalizumab). Silver Spring (MD): FDA.
18. Henig RM. What's wrong with Summer Stiers? New York Times. Feb 18, 2009. Available: <http://www.nytimes.com/2009/02/22/magazine/22Diseases-t.html>.
19. Holdaway, I.M. and Rajasoorya, C., 1999. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*, 2(1), pp.29-42.
20. Kaback, M., Lim-Steele, J., Dabholkar, D., Brown, D., Levy, N. and Zeiger, K., 1993. Tay-Sachs disease—carrier screening, prenatal diagnosis, and the molecular era: an international perspective, 1970 to 1993. *Jama*, 270(19), pp.2307-2315.
21. Kishnani, P.S., Austin, S.L., Abdenur, J.E., Arn, P., Bali, D.S., Boney, A., Chung, W.K., Dagli, A.I., Dale, D., Koeberl, D. and Somers, M.J., 2014. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*.
22. Kleta, R. and Gahl, W.A., 2004. Pharmacological treatment of nephropathic cystinosis with cysteamine. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 5(11), pp.2255-2262.
23. Lai, K., Tang, M., Yin, X., Klapper, H., Wierenga, K. and Elsas, L.J., 2008. ARHI: a new target of galactose toxicity in classic galactosemia. *Bioscience hypotheses*, 1(5), pp.263-271.
24. Lavrentaki, A., Paluzzi, A., Wass, J.A. and Karavitaki, N., 2016. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*, pp.1-6.
25. Lerner, B.H., 2009. When diseases disappear--the case of familial dysautonomia. *The New England journal of medicine*, 361(17), p.1622.
26. LGDA (Lymphangiomatosis & Gorham's Disease Alliance) About Gorham's Disease. 2009. Available: <http://lgdalliance.org/en/aboutGorhamsDisease/Default.aspx>.
27. Lu, M.D., Vasavada, Z. and Tanner, C., 2009. Lemierre syndrome following oropharyngeal infection: a case series. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 22(1), pp.79-83.
28. Maron, B.J. and Estes III, N.M., 2010. Commotio cordis. *New England journal of medicine*, 362(10), pp.917-927.

29. Monson, J.P., 2000. The epidemiology of endocrine tumours. *ENDOCRINE RELATED CANCER*, 7(1), pp.29-36.
30. NCBI (National Center for Biotechnology Information) GENETests: Growth of Laboratory Directory. 2009. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/GeneTests/static/whatsnew/labdirgrowth.shtml>.
31. NHLBI. What Is Aplastic Anemia? 2009. Available: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/aplastic/aplastic_what.html.
32. ORDR (Office of Rare Diseases Research, NIH) Brochure. 2009. Available: http://rarediseases.info.nih.gov/Wrapper.aspx?src=asp/resources/ord_brochure.html.
33. Roberts, E.A. and Schilsky, M.L., 2008. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*, 47(6), pp.2089-2111.
34. Rosato, E. and Salsano, F., 2008. Immunity, autoimmunity and autoimmune diseases in older people. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, 22(4), p.217.
35. Rosenstein, B.J. and Cutting, G.R., 1998. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *The Journal of pediatrics*, 132(4), pp.589-595.
36. Sajid-Crockett, S. and Hershman, J., 2015. Thyroid nodules and cancer in the elderly.
37. Schlumberger, M.J., 1998. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 338(5), pp.297-306.
38. Schmitz, J., Poll, L.W. and vom Dahl, S., 2007. Therapy of adult Gaucher disease.
39. Schuster, F.L., Yagi, S., Gavali, S., Michelson, D., Raghavan, R., Blomquist, I., Glastonbury, C., Bollen, A.W., Scharnhorst, D., Reed, S.L. and Kuriyama, S., 2009. Under the radar: Balamuthia amebic encephalitis. *Clinical Infectious Diseases*, 48(7), pp.879-887.
40. Scott, K., 2010. *Blood Matters: From Inherited Illness to Designer Babies, How the World and I Found Ourselves in the Future of the Gene*, by Masha Gessen.
41. Sobel, J. and Painter, J., 2005. Illnesses caused by marine toxins. *Clinical Infectious Diseases*, 41(9), pp.1290-1296.
42. VCRC (Vasculitis Clinical Research Consortium) What Is the VCRC? 2010. Pieejams: <http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/vcrc/about/index.htm>.
43. Walker, S.L., Waters, M.F. and Lockwood, D.N., 2007. The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. *Leprosy review*, 78(3), pp.197-215.
44. Watson, M.S., Mann, M.Y., Lloyd-Puryear, M.A., Rinaldo, P. and Howell, R.R., 2006. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system—executive summary. *Pediatrics*, 117(Supplement 3), pp.S296-S307.

45. Woodward, E.R. and Maher, E.R., 2006. Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. *Endocrine-Related Cancer*, 13(2), pp.415-425.
46. Zhang, F.R., Huang, W., Chen, S.M., Sun, L.D., Liu, H., Li, Y., Cui, Y., Yan, X.X., Yang, H.T., Yang, R.D. and Chu, T.S., 2009. Genomewide association study of leprosy. *New England Journal of Medicine*, 361(27), pp.2609-2618.
47. Zlotogora, J., 2009. Population programs for the detection of couples at risk for severe monogenic genetic diseases. *Human genetics*, 126(2), pp.247-253.
48. www.orpha.net
49. www.retasslimibas.lv. Latvijas Reto slimību alianse. Pieejams: <https://retasslimibas.lv/>
50. <http://www.csb.gov.lv/notikumi/2015-gada-sakuma-latvija-par-154-tukstosiem-iedzivotaju-mazak-41755.html>

PIELIKUMS

1. pielikums

Retā endokrīna slimība (nosaukums)	SSK klasifikatora kods	Ikgadējā incidence (I)/prevalence(P)/dzimšanas prevalence (BP) Eiropā	Esošo pacientu skaits Latvijā (teorētiski) uz 2015. gadu
46,XX dzimumdiferenciācijas traucējumi	E25.0, Q56.0, Q56.2, Q 98.3, Q99.1	I 1.8/10.000 dzīvi dzimušo	200
46,XY dzimumdiferenciācijas traucējumi	E29.1, Q 56.1, Q97.3, Q99.1	I 1.8/10.000 dzīvi dzimušo	200
Aarskog-Scott sindroms	Q87.1, E34.3	P 1/1.000.000	2
Abetalipoproteinēmija	E78.6	P <1/1.000.000	1
Adipozitāte melanokortīna 4 receptora deficīta dēļ	E66.8	P: 1/2.000	1000
Adisona slimība	E27.1	P 12.5/100.000	246
Adrenokortikāla karcinoma	C74.0	P* 0.75/100.000	15
Akromegālija	E22.0	P 5.5/100.000	110
Akūta intermitējošā porfīrija	E80.2	P* 0.54/100.000	11
ALAD porfīrija	E80.3	P <1/1.000.000	1
Alkaptonūrija	E70.29	P 1/1.000.000	1
Alström Syndrome	Q87.8, E66.8, E13	P 1/1.000.000	1
Anaplastiska vairogdziedzera karcinoma	C73	P 1/1.000.000	2
Aromatāzes deficīts	E25.8	P <1/1.000.000	1
Augšanas hormona rezistence	E34.3	P <1/1.000.000	1
Autoimūnā hipoparatioreoze	E20.8	nav zināms	
Autoimūns poliendokrīns sindroms, 1	E31.0	P <10/1.000.000	<20
Autoimūns poliendokrīns sindroms, 2	E31.0	P 5/100.000	100
Autoimūns poliendokrīns sindroms, 3	E31.0	P <1/1.000.000	1
Autoimūns poliendokrīns sindroms, 4	E31.0	P <1/1.000.000	1
Autosomāli dominanta hipokalciēmija	E20.8	P 1:100.000	19
Bamforth-Lazarus sindroms	E03.1, Q87.8	P <1/1.000.000	1
Barakat sindroms	Q87.8, E20.8	P <1/1.000.000	1
Bardet-Biedl sindroms	Q87.8, E66.8, E23.0	P: 0.7/100.000	16
Beckwith-Wiedemann syndrome	Q87.8, E16.1	P: 7/100.000	133
Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome	Q87.8, E66.8, E23.0	P <1/1.000.000	1
Bowen-Conradi syndrome	Q87.8, E34.3	P <1/1.000.000	1
Carney komplekss	D44.8, E22.0, E24.8, C73,	P <1/1.000.000	1

Carney triāde	D44.8	P <1/1.000.000	1
Carney-Stratakis sindroms	D44.8	P <1/1.000.000	1
Centrāla kongenitāla hipotireoze	E03.1	BI 2.5/10.000	<100
Centrāls bezcukura diabēts	E23.2	P* 4/100.000	79
Chang-Davidson-Carlson sindroms	Q87.8, E23.0	P < 1/1.000.000	1
CHARGE Syndrome	Q87.8, E23.0, E34.3	P 6.5/100.000 d.dzim	130
Cistiskā fibroze	E84.0, E84.1, E84.8, E84.9	P 1/10.000	392
Dahlberg-Borer-Newcomer sindroms	Q87.8, E20.8	P <1/1.000.000	1
Diazoksīda jutīgs difūzs hiperinsulīnisms	E16.1	P <1/1.000.000	2
Diazoksīda rezistents hiperinsulīnisms	E16.2	P <1/1.000.000	2
Ektopiska AKTH sekrējošs tumors	E24.3	P 0.57/100.000	11
Epitēlijķermenīšu karcinoma	C75.0	P 1/100.000	19
Fenilketonūrija	E70.0	P 1/15.000	131
Feohromocitoma	E27.5, C74.1	I 0.8/100.000	16
Folikulāra vairogdziedzera karcinoma	C73	I 0.82/100.000 gadā P 1.8/100.000	24
Froelich's Syndrome (Adiposogenital dystrophy)	E66.8, E23.0	P <1/1.000.000	1
Fukozidoze	E77.1	P <1/1.000.000	1
Galaktozēmija	E74.21	P: 2/100.000	39
Garas ķēdes 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenāzes deficīts	E71.3	P 1/100.000	19
Citi ģenētiskie sindromi ar mazu augumu	E34.3		
Ģimenes ģeneralizēta lipodistrofija	E88.1, E13	P <1/1.000.000	1
Ģimenes hiperaldosteronisms, I, II tipi	E26.0, I15	P <5/10.000	<1000
Ģimenes hiperaldosteronisms, III tips	E26.0, I15	P <1/1.000.000	1
Ģimenes hipokalciūriskā hiperkalciēmija	E83.5	P 1/78.000	25
Ģimenes hipofosfatēmiskais rahīts	E83.3	P 1/20.000	98
Ģimenes izolēta hipoparatireoze	E20.8	P <1/1.000.000	1
Ģimenes parciāla lipodistrofija	E88.1, E13	P: 1/1.000.000	2
Glikagonoma	E16.3, E16.8	P <1/1.000.000	1
Glikogēna uzkrāšanas slimības	E74.0	P 2.3/100.000	45
Gangliozidoze	E75.0, E75.1	P <1/1.000.000	1
Goblet šūnu karcinoīds	C18.1	P <1/1.000.000	1

Gorham-Stout Disease		P <1/1.000.000	1
Gošē slimība	E75.2	P* 1.0/100.000	19
Hepatoeritropoētiska porfīrija	E80.2	P < 1/1.000.000	1
Hereditārā koproporfīrija	E80.2	P 1/1.000.000	2
Hiperparatiroīdisma-apakšzokļa tumora sindroms	E21.0	P <1/1.000.000	1
Hipofīzes karcinoma	C75.1	P <1/1.000.000	1
Hipopituitārisms primāra tukšas sellas sindroma dēļ	E23.0	nav zināms	
Hirata disease	E16.1	P <1/1.000.000	1
Histidinemia	E70.41	P: 1/100.000	10
Iedzimtas skeletālas displāzijas	Q78.0, Q78.8, Q87.1, E34.3	P <1/1.000.000	1
Iedzimtie slāpekļa vielmaiņas traucējumi	E72.2	P <1/1.000.000	1
Iegūta ģeneralizēta lipodistrofija	E88.1	P <1/1.000.000	1
Iegūta parciāla lipodistrofija	E88.1	P <1/1.000.000	1
Insulīna rezistences sindromi, A un B tips	E13	P 1/100.000	19
Insulīnam līdzīga augšanas faktora 1 (IGF-1) rezistence	E34.3	P <1/1.000.000	1
Insulinoma	E16.8	I 0.25/100.000	
Izolēts FSH deficīts	E23.6	nav zināms	
Johanson-Blizzard syndrome	Q87.8, E03.1, E66.8, E23.0, E34.3	P <1/1.000.000	1
Juvenīla Pedžeta slimība (Hereditāra hiperfosfatāzija)	E83.3, M88	P <1/1.000.000	1
Kabuki Syndrome	Q89.8, E34.3	P: 3/100.000	57
Kallmana sindroms	E23.0	P* 3.75/100.000	74
KBG Syndrome	Q89.8, E34.3	P <1/1.000.000	1
Klinefeltera sindroms, 48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY	Q98.1, Q98.4, E23.0	BP* 1.0/100.000	
Kongenitāla adrenāla hiperplāzija	E25.0, E27.4	P* 10/100.000	197
Kongenitāla bilaterāla anorhija	Q55.0, E29.1	P 0.7/20.000	68
Kongenitāla eritropoietiskā porfīrija	E80.0	P <1/1.000.000	1
Kongenitāla laktātacidoze	E87.2	P <1/1.000.000	1
Kongenitāls hipopituitārisms	E23.0	P <5/10.000	<1000
Kongenitāls izolēts AKTH deficīts	E23.6	nav zināms	
Kongenitāls izolēts augšanas hormona deficīts	E23.0	P: 0.39/100.000	8
Krabbe's disease (Leukodystrophy)	E75.23	P: 1/100.000	19
Kraniofaringioma	D44.4, E23.0	P* 2.0/100.000	39

Kurluma-hipogonādisma sindroms	Q87.8, E23.0	P <1/1.000.000	1
Kušinga sindroms virsnieru tumora dēļ	E24.8, I15	I 0.6/1.000.000 gadā	1,2
Kušinga slimība	D35.2, E24.0	P* 4.0/100.000	79
Leprechaunism	E13, E34.8, E34.3	P <1/1.000.000	1
Lubinsky sindroms	E29.1	P <1/1.000.000	1
Mandibuloakrāla displāzija ar lipodistrofiju, A vai B tipa	Q87.5	P <1/1.000.000	1
Martsolf sindroms	Q87.8, E23.0, E34.3	P <1/1.000.000	1
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome	Q89.8	P: 2/10.000 dzimušo	400
McCune-Albright sindroms	Q78.1, E30.1	P* 0.55/100.000	11
MEHMO syndrome	Q87.8, E66.8, E23.0		
Medullāra vairogdziedzera karcinoma	C73, E07.0	P* 7/100.000	138
Menkes Disease	E83.09	P <1/1.000.000	1
Methylmalonic acidemia with homocystinuria	E71.12	P <1/1.000.000	38
Methylmalonic acidemia without homocystinuria	E71.12	P 2/100.000	1
Mitohondriālais diabēts	E13.8	P* 0.1/100.000	2
MODY diabēts	E13.8	P 1/10.000	200
Monogēnā adipozitāte leptīna-melanokortīna ceļa anomālijas dēļ	E66.8	P <1/1.000.000	1
MORM syndrome	Q87.8, E66.8, E23.0	P <1/1.000.000	1
Mukopolisaharidozes	E76.0, E76.1, E76.2	P* 1/100.000	19
Mulibrey Nanism	E34.3	P <1/1.000.000	1
Multipla endokrīnā neoplāzija, 1.tips	D44.8	P* 3.3/100.000	65
Multipla endokrīnā neoplāzija, 2.tips	D44.8	P* 2.9/100.000	57
Mulvihill Smith Syndrome	E34.3	P <1/1.000.000	1
Myhre Syndrome	E34.3	P <1/1.000.000	1
Neiroendokrīns tumors	E34.0, C75	P 1/100.000	19
Neu Laxova Syndrome	E34.3, Q93.88	P <1/1.000.000	1
Nonketotic Hyperglycinemia	E72.51	P <1/1.000.000	1
Noonan sindroms	Q87.1, E34.3	I:1/1000 un 1/2500 jaundzimušo	
Noonan syndrome with multiple lentigines (LEOPARD syndrome)	Q87.1, E34.4, E23.0, E30.0	P <1/1.000.000	1
Pallister-Hall sindroms	D33.0, E23.0	P <1/1.000.000	1
Parciālas androgēnu	E34.5	nav zināms	

rezistences sindroms			
Pārmantota feohromocitoma	E27.5 C74.1 D35.0	P 1/500.000	4
Pārmantota neimūnā hipertireoze	E05.8	P <1/1.000.000	1
Pārmantota paraganglioma	E27.5 C75.5 D35.6	P 1/1.000.000	2
Pārmantots glikokortikoīdu deficīts	E27.1		1
Pendred sindroms	E07.1	P* 7.0/100,000	138
Penta X Syndrome	Q97.1, E34.3	P <1/1.000.000	1
Perifēra vairogdziedzera hormonu rezistence	E03.1	P* 2.5/100,000	50
Permanentais neonatālais cukura diabēts	E11.8	P 1/100.000	19
Phosphoenolpyruvate Carboxykinase Deficiency	E74.4	P <1/1.000.000	1
POEMS Syndrome	Q87.8, E28.3, E29.1, E03.8, E13	P <1/1.000.000	1
Porphyria variegata	E80.2	P* 0.32/100.000	6
Prader-Willi sindroms	Q87.1, E66.8	P 3/100.000	57
Primāra bilaterāla makronodulāra adrenāla hiperplāzija	E24.8	P* 0.08/100.000	2
Primāra pigmentēta nodulāra adrenokortikāla slimība	E24.8	P: 0.04/100,000	1
Primārais hipofizīts	E23.6	P <1/1.000.000	2
Proopiomelanokortīna deficīts	E66.8, E23.0	P: <1/1.000.000	1
Pseudohipoadosteronisms, 2. tips	I15.1	P: <1/1.000.000	1
Pseudohipoparatiroidisms	E20.1	P 1/150.000	13
Rabson-Mendenhall syndrome	E13, E34.8, E34.3	P <1/1.000.000	1
Sekundārais hipofizīts	E23.7		
Sengers-Hamel-Otten syndrome	Q87.8, E23.0, E66.8	P: <1/1.000.000	1
Septo-optiska displāzija	Q04.8, E23.0	BP* 10/100.000	200
Sheehan sindroms	E23.0	P 5.0/100.000 sievietēm	98
Ternera sindroms	Q96, E28.3	P: 1/10.000	196
Totālas androgēnu rezistences sindroms	E34.5	P 0.3/100.000	6
Triple A sindroms	E27.4	P: <1/1.000.000	1
Vairogdziedzera hipoplāzija	E03.1	P: 3,5/100,000	69
Vairogdziedzera limfoma	C85.7	P: 1/1.000.000	2
Vilsona slimība	E83.0	P: 3.3/100.000	59
VIPoma	E16.8	P: <1/1.000.000	1
Von Hippel-Lindau slimība	Q85.8	P: 2/100.000	39
Waterhouse–Friderichsen sindroms	E35.1 E27.2	P: <1/1.000.000	1
Wilson-Turner sindroms	Q87.8, E34.3, E13, E66.8	P: <1/1.000.000	1

Wolfram sindroms	E13.8, E23.2,	P: 0.13/100.000	3
Woodhouse-Sakati sindroms	E13.8	P: <1/1.000.000	1
X-linked adrenoleikodistrofija	E71.3	P 5.0/100.000	98
X-linked congenitāla adrenāla hipoplāzija	E27.1	P: <1/1.000.000	1
X-linked intellectual disability-precocious puberty-obesity syndrome	Q87.8, E30.1, E66.8	P: <1/1.000.000	1
Yorifuji-Okuno sindroms	E13.8	P: <1/1.000.000	1
Young-Hughes syndrome	Q87.8, E23.0, E66.8	P: <1/1.000.000	2
Zollinger-Ellison syndrome	C25.4 D37.7 E16.4	P: 1/100.000	19

2. pielikums

Slimības grupa pēc skarta orgāna/sistēmas	Slimību nosaukums
Autoimūnā slimību grupa	Autoimūns poliendokrīns sindroms, 2
Dzimumorgānu slimību grupa	46, XY dzimumdiferenciācijas traucējumi 46, XX dzimumdiferenciācijas traucējumi
Uzkrāšanas slimību grupa	Vilsona slimība Gangliozidoze Akūta intermitējošā porfirija Çimenes hipofosfatēmiskais rahīts Fenilketonūrija Leikodistrofija Gošē slimība
Hipofizāra slimību grupa	Kušinga slimība Akromegālija Centrāls bezcukura diabēts Kraniofaringioma
Vairogdziedzera slimību grupa	Folikulāra vairogdziedzera karcinoma Anaplastiska vairogdziedzera karcinoma Medulāra vairogdziedzera karcinoma Vairogdziedzera limfoma
Virsnieru slimību grupa	Kongenitāla adrenāla hiperplāzija Feohromocitoma Adisona slimība Kušinga sindroms
Citi	Cistiskā fibroze Neiroendokrīns tumors Multipla endokrīnā neoplāzija 2. Tips Pārmantota paraganglioma Epitēlijķermenīšu karcinoma Zollinger-Ellison sindroms

	Insulinoma Prader-Willi sindroms
--	-------------------------------------

3. pielikums [50]

Latvijas iedzīvotāju rādītāji 2011. – 2015. Gadā					
	2011	2012	2013	2014	2015
Iedzīvotāju skaits, gada beigās	2 044 813	2 023 825	2 001 468	1 986 096	1 968 957

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs „Reto endokrīno slimību sastopamība stacionēto pacientu populācijā”
izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: Karina Levina _____
(vārds, uzvārds) (paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: Dr. med., prof. Valdis Pīrāgs _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____
(paraksts)

Diplomdarbs aizstāvēts II līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju programmas „Ārstniecība” Valsts pārbaudījumu komisijas sēdē _____ 2017., prot. Nr. _____.

Komisijas sekretāre: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts)