

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.10

Клинико-лабораторные маркеры наследственных болезней обмена веществ у детей первого полугодия жизни

Мартынович Н.Н.¹, Глобенко Н.Э.¹, Кузнецова С.Н.²

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); ² ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (664009, г. Иркутск, ул. Советская, 57, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Мартынович Наталья Николаевна, e-mail: mn-07@bk.ru

Резюме

Серьёзный вклад в структуру заболеваемости, смертности детей вносят наследственные патологии, лидируют среди которых наследственные болезни обмена веществ, характеризующиеся высокой летальностью.

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости, структуру и клинико-лабораторные маркеры наследственных болезней обмена веществ у детей первого полугодия с подозрением на данную патологию. **Материалы и методы.** Проведён ретроспективный анализ историй болезней (форма № 003/у) и очный осмотр пациентов, направленных на исследование крови методом tandemной масс-спектрометрии, отделений хирургии № 2 для новорождённых и недоношенных детей и патологии новорождённых детей ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» г. Иркутска.

Статистическая обработка материала проведена с помощью программы Statistica 7.0.

Результаты. За 2019 г. методом tandemной масс-спектрометрии обследован 21 ребёнок с подозрением на наследственные болезни обмена веществ. В 100 % случаев отмечался, как минимум, один из основных клинических критериев наследственных болезней обмена веществ: у 67 % детей – гепатомегалия в сочетании с повышением уровня печёночных ферментов, у 43 % младенцев регистрировался отягощённый наследственный анамнез и метаболический ацидоз, у 33 % выявлено внезапное ухудшение состояния после периода нормального развития, в 24 % случаев – гипогликемия, у 14 % – аномальный запах мочи, тела, в 4,7 % случаев – повышение кетоновых тел в крови или моче. У всех детей выявлено от 3 до 7 дополнительных критериев, являющихся показанием для обследования на наследственные болезни обмена веществ.

Результаты исследования выявили 5 детей с наследственными болезнями обмена веществ, а именно обмена аминокислот. У 90 % из них имелся отягощённый наследственный анамнез, 100 % детей имели сопутствующую патологию – холестатические поражения печени, анемию, открытое овальное окно и другие.

Заключение. Несмотря на то, что диагностика наследственных болезней обмена веществ до возникновения первых клинических проявлений имеет огромную значимость, в настоящее время проблема организации скрининга содержит много нерешённых вопросов.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена веществ, наследственная патология, tandemная масс-спектрометрия, дети первого полугодия жизни

Для цитирования: Мартынович Н.Н., Глобенко Н.Э., Кузнецова С.Н. Клинико-лабораторные маркеры наследственных болезней обмена у детей первого полугодия жизни. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 73-78. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.10

Clinical and Laboratory Markers of Hereditary Metabolic Diseases in Children of the First Half of Life

Martynovich N.N.¹, Globenko N.E.¹, Kuznetsova S.N.²

¹ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); ² Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital (Sovetskaya str. 57, Irkutsk 664009, Russian Federation)

Corresponding author: Natalya N. Martynovich, e-mail: mn-07@bk.ru

Abstract

A significant contribution to the morbidity and mortality of children is due to hereditary pathology, which is manifested by high mortality.

Aim of the research. To study the frequency of occurrence, structure and clinical and laboratory markers of hereditary metabolic diseases in children of the first half of the year with suspicion of this pathology.

Materials and methods. A retrospective analysis of case histories (form No. 003/y) and a face-to-face examination of patients directed to blood tests by tandem mass spectrometry, from Surgery Unit No. 2 for Newborns and Premature

Babies and from the Unit of Pathology of Newborns, (Ivano-Matryoninskaya City Children's Clinical Hospital, Irkutsk). Results. In 2019, 21 children with suspected hereditary metabolic diseases were examined using the tandem mass spectrometry method in the above mentioned departments. All of them had at least one of the main clinical criteria for hereditary metabolic diseases: 67 % had hepatomegaly in combination with an increase in the level of liver enzymes, 43 % had a hereditary history and metabolic acidosis, 33 % showed a sudden deterioration after a period of normal development, 24 % had hypoglycemia, and 14 % had an abnormal urine or body odor, in 4.7 % of cases there was an increase in ketone bodies in the blood and (or) urine. All children identified from 3 to 7 additional criteria, which are indications for examination on the hereditary metabolic diseases.

The results of the study revealed 5 children with hereditary metabolic diseases namely amino acid metabolism. 90 % of them had a burdened hereditary history, 100 % had a concomitant pathology – hepatitis and cholestatic lesions of the liver, anemia, an open oval window and others.

Conclusion. Despite the obvious economic and medical significance of preclinical identification of patients with hereditary metabolic diseases, the screening problem contains many open questions that need to be addressed at all levels of the organization.

Key words: hereditary metabolic diseases, hereditary pathology, tandem mass spectrometry, children of the first half of life

For citation: Martynovich N.N., Globenko N.E., Kuznetsova S.N. Clinical and laboratory markers of hereditary metabolic diseases in children of the first half of life. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 73-78. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.10

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире наследственная патология вносит значимый вклад в структуру заболеваемости, смертности и ограничения социальной адаптации детей. Наследственные болезни (НБ) – это группа заболеваний, которые возникают и развиваются вследствие изменений (различных мутаций) в геноме человека. По характеру мутаций болезни обмена можно разделить на моногенные наследственные, митохондриальные, хромосомные, а также мультифакториальные болезни. Важно понимать разницу между НБ и врождёнными аномалиями, которые возникли вследствие каких-либо воздействий на плод во время беременности, например, инфекции (краснуха, токсоплазмоз) или приём различных лекарственных препаратов. В последнее десятилетие количество зарегистрированных наследственных болезней заметно возросло, причём многие из них впервые проявились не в ранние годы жизни, а значительно позднее [1, 2].

Вклад наследственных и врождённых болезней в структуру младенческой и детской смертности в развитых странах велик. Среди основных причин смерти в возрасте до 1 года доля перинатальных факторов составляет 28 %, врождённые и наследственные болезни составляют 25 %, синдром внезапной смерти ребёнка – 22%, инфекции – 9 %, другие – 6 %. [3]. У детей в возрасте от 1 года до 4 лет ведущее ранговое место занимают несчастные случаи (31 %), лидируют также врождённые и наследственные болезни (23 %), опухоли (16 %), инфекции (11 %), другие причины составляют только 6 % [2].

Для наследственных болезней ВОЗ определила свои исключительные признаки:

- в большинстве случаев прослеживается семейный характер, причём факт выявления НБ только у одного из членов семьи не может исключить наследственного характера этой болезни (de novo мутация, появление рецессивной гомозиготы);
- характеризуется неуклонно прогрессирующим, рецидивирующим, хроническим, длительно не поддающимся лечению, а также инвалидизирующим течением;
- системность заболевания (поражены, обычно, несколько органов и систем);
- наличие отличительных, характерных только для этого заболевания симптомов (потемнение мочи на пелёнках – при алкаптонурии, мышинный запах – при фенилкетонурии и др.).

Ещё несколько лет назад основным методом постановки диагноза НБ был неонатальный скрининг. Но с началом реализации программы по строительству перинатальных центров 3-го уровня активно начала развиваться диагностика наследственной патологии, стали широко внедряться методы медико-генетического консультирования. Появилась возможность создания медико-генетических лабораторий, которые позволили обеспечить раннюю, досимптомную (доклиническую) диагностику широкого ряда НБ. В своём развитии значительно продвинулись и методы диагностики до момента имплантации плодного яйца в стенку матки. В настоящий момент организована многоуровневая система, направленная на предотвращение развития НБ, которая включает в себя медико-генетическое консультирование, прекоцепционную профилактику, пренатальную диагностику, диспансеризацию пациентов и их родственников, скрининг у новорождённых детей ряда наследственных болезней обмена веществ, для которых разработаны методы немедикаментозной и лекарственной терапии. Активное применение этой системы на всех уровнях наблюдения за беременными обеспечило снижение частоты рождения детей с врождёнными пороками развития и наследственными болезнями на 60–70 % [2–4].

Среди наследственных заболеваний значительный удельный вес занимают наследственные болезни обмена веществ (НБО) – субъекты федераций России дают показатели от 1:1000 до 1:1500 новорождённых. Для данной группы заболеваний характерно острое начало, во многих случаях с необратимыми повреждениями нервной системы, а также высокая летальность, особенно в первый год жизни. Зачастую НБО лежат в основе внезапной детской смерти [5, 6].

Наследственные болезни обмена веществ – многочисленный класс наследственных моногенных нарушений, вызванных мутациями в генах, кодирующих ферменты и/или другие белки, участвующие в определённом сложном метаболическом пути.

ВОЗ предлагает в практическом применении классификацию, включающую следующие группы наследственных болезней обмена:

- болезни, возникшие вследствие нарушения обмена аминокислот (фенилкетонурия, гистидинемия, триптофанурия и др.);

- болезни пуринового и пиридинового обмена (дефицит β -уреидопропионазы, синдром Лёша – Нихена);
- болезни липидного обмена (болезнь Гоше, сфингомиелиноз, болезнь Тея – Сакса, наследственная гиперхолестеринемия);
- болезни нарушения углеводного обмена (галактоземия, фруктозурия, пентозурия, мукополисахаридозы);
- болезни порфиринового и билирубинового обмена (синдром Жильбера, акатазия, синдром Ротора, порфирии и др.);
- болезни биосинтеза кортикостероидов (адреногенитальный синдром, гипоплазия надпочечников и др.);
- болезни эритроцитов (анемия Фанкони, гемолитическая анемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.);
- болезни обмена металлов (болезнь Вильсона – Коновалова, болезнь Менкеса, семейный периодический паралич и др.);
- болезни транспорта систем почек (болезнь де Тони – Дебре – Фанкони, тубулопатии, витамин D-резистентный рахит и др.) [2, 7].

Отличительной чертой этой группы болезней является наличие высокоспецифичных биохимических маркеров заболеваний, на выявлении которых и базируется в первую очередь их лабораторная диагностика. Однако клинические проявления НБО не всегда специфичны и наличие большого числа гено- и фенотипов является объективной причиной, затрудняющей точную диагностику этих заболеваний. В ряде случаев данные заболевания протекают под маской инфекционных болезней, детского церебрального паралича, эпилепсии [9]. Многие больные, не получив вовремя правильный диагноз и соответствующее лечение, погибают. Особое внимание к этому классу заболеваний связано ещё и с тем, что для многих форм НБО уже созданы протоколы в лечении. К самым многочисленным классам НБО относятся нарушения обмена органических кислот, аминокислот и дефекты митохондриального β -окисления. Данные группы НБ характеризуются высокой частотой встречаемости – 1:2000–1:3000 живых новорождённых. Причём для значительной части этих заболеваний разработаны эффективные методы лечения (например, диета, ферменты, витамины), результаты которого зависят от сроков постановки диагноза и своевременного назначения терапии [8, 9].

Диагностика базируется в первую очередь на комплексной оценке клинических и лабораторных данных. Результаты анализа родословной, изучения анамнеза, клинического обследования ребёнка с определением характера течения заболевания и особенностей клинических проявлений дают основание для выработки алгоритма проведения дифференциальной диагностики и строго определённого лабораторного обследования у генетика. В случае, если врач заподозрил у ребёнка НБО, ещё около десяти лет назад диагностика для подтверждения болезни являлась сложным, трудоёмким процессом, включающим целый ряд дорогостоящих исследований, результаты которых приходилось ждать по нескольку недель, они были неспецифичны и после получения положительных тестов требовалась дополнительная диагностика для уточнения вида НБО. С 2011 г. для скрининга НБО стали применять метод tandemной масс-спектрометрии (ТМС), а с 2013 г. данный метод на-

чал активно использоваться для массового скрининга в г. Москве, а в последующие годы и в регионах.

Масс-спектрометрия (МС) представляет собой аналитический метод, который позволяет определять структуру, концентрацию или молекулярную массу молекул и их частиц после трансформации в ионы. Данный метод применяется для исследования соединений, которые имеют похожие ионы или молекулы, например, аминокислоты или ацилкарнитины, причём в одном анализе за небольшой промежуток времени (2–3 минуты) можно оценить несколько групп химических элементов. Всё это обеспечивает массовость и большую пропускную способность. Ещё один плюс этого способа диагностики – низкая стоимость одномоментного исследования на большой класс заболеваний, по сравнению с другими физико-химическими методами. Способ МС активно используется для массового и селективного скрининга таких групп НБО, как аминокислотопатии, ацидурии, нарушения митохондриального β -окисления. Основываясь на методе МС также разработаны способы диагностики болезней пуринового и пиридинового обмена, дефектов лизосомальных ферментов и многих других заболеваний [1, 10].

Не вызывает сомнения тот факт, что метод ТМС – наиболее приемлемый способ массовой диагностики. ТМС позволяет быстро проанализировать в незначительном объёме биологического материала большое количество соединений, маркирующих разные классы НБО. Возможности ТМС значительно повышают эффективность, а также спектр диагностируемых при качественных тестах с мочой заболеваний. Однако в большинстве случаев при положительных результатах необходимо дополнительное прицельное обследование пациента на выявленную патологию.

В настоящее время обследование на ТМС доступно всем детям Российской Федерации до 18 лет, имеющим показания к скринингу на НБО. В соответствии с протоколом организации обследования (рекомендации ВОЗ) выделяют основные и дополнительные клинические критерии.

Основные клинические критерии, необходимые для постановки диагноза, включают:

1. Внезапное ухудшение клинического состояния ребёнка после периода нормального развития (сутки, недели, месяцы), а именно:

- острую метаболическую энцефалопатию;
- нарушения сознания (сопор, летаргия, кома);
- судороги, резистентные к антиэпилептической терапии.

2. Гепатомегалию (гепатоспленомегалию) в сочетании с повышением уровня печёночных ферментов (АлАТ, АсАТ) более чем в 1,5 раза от нормы.

3. Аномальный (специфический) запах мочи, тела, ушной серы.

- 4. Нарушения роста волос, алопецию.
- 5. Метаболический ацидоз.
- 6. Гипогликемию.

- 7. Повышение кетоновых тел в крови и (или) моче.
- 8. Множественные переломы.

9. Детскую смертность в семье от заболеваний со сходными симптомами.

Существует блок дополнительных критериев:

- A. Неврологические симптомы:
- задержка психомоторного развития;

- утрата приобретённых навыков;
- мышечная гипотония/гипертония;
- кардиомиопатия;
- метаболический алкалоз;
- снижение зрения;
- снижение слуха;
- умственная отсталость;

В. Экстраневральные симптомы:

- задержка физического развития;
- срыгивания, рвоты;
- желтуха неясного генеза.

При наличии у ребёнка одного или более основных критериев или трёх и более дополнительных критериев необходимо провести обследование методом ТМС на НБО [1, 5].

Для исследования необходимо провести забор крови. Преаналитический этап прост, но в то же время играет важную роль в получении достоверных результатов: на фильтр, используемый для проведения неонатального скрининга, необходимо нанести несколько капель капиллярной или венозной крови, при этом важно, чтобы область нанесения была равномерно пропитана кровью насквозь. Далее фильтр нужно просушить 1–2 часа при комнатной температуре. Затем вместе с направлением на исследование фильтр нужно отправить в лабораторию. Если нет возможности отправить образцы в день забора, можно хранить фильтры при комнатной температуре до 3 дней, в холодильнике при температуре +4 °C – до 10 дней. Важно учитывать, что на результаты анализа может повлиять проводимая на момент исследования терапия (например, приём ферментов, инфузионная терапия, в том числе препаратами, содержащими аминокислоты), а также загрязнения кожи пациента (кремами, присыпками, мазями). Поэтому важно тщательно обработать кожу ребёнка перед взятием анализа и указать в направлении, какую терапию он получает [1].

Активное использование современных репродуктивных технологий, рост недиагностированной хронической соматической патологии беременных, широкое использование медикаментозной терапии с целью сохранения беременности, а также накопление «генетического груза» в популяции, как среди женщин, так и мужчин, привело в последние десятилетия к рождению детей с относительно курабельной или некурабельной патологией. А учитывая полиморфизм симптомов НБ, прогрессирующее ухудшение состояние младенцев с возможным летальным исходом, даже на фоне проводимой интенсивной терапии, делает проблему ранней диагностики этой группы заболеваний крайне актуальной.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение частоты встречаемости, структуры и наиболее распространённых клиничко-лабораторных маркеров НБО у детей первого полугодия жизни, с подозрением на данную патологию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён ретроспективный анализ учётных форм № 003/у пациентов, направленных на ТМС и очный осмотр, госпитализированных в отделение хирургии № 2 для новорождённых и недоношенных детей и отделение патологии новорождённых детей ОГАУЗ «Городская

Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» г. Иркутска, за период с января по декабрь 2019 г.

Составленная для анализа карта включала следующие данные: фамилия, имя, отчество ребёнка; дата рождения; возраст; масса при рождении; рост при рождении; пол; гестационный возраст; наличие сопутствующей патологии; а также все основные и дополнительные критерии, являющиеся показанием к обследованию на НБО.

Статистическая обработка материала проведена с помощью программы Statistica 7.0. Малая выборка наблюдения, а также отсутствие группы сравнения за период проводимого исследования, не позволили рассчитать наблюдаемую частоту признака с помощью критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За 2019 г. в отделениях Патологии новорождённых и хирургии новорождённых ОГАУЗ ГИМДКБ на НБО методом tandemной масс-спектрометрии был обследован 21 ребёнок. Средний возраст исследуемых – 24 ± 16 дня, соотношение девочек и мальчиков – 1:1,3. Все дети были консультированы генетиком, по рекомендациям которого была проведена ТМС. У 100 % ($p \geq 0,05$) обследуемых был, как минимум, один из основных клинических критериев болезней обмена. Так, у 67 % детей выявлена гепатомегалия в сочетании с повышением уровня печёночных ферментов (АлАТ, АсАТ) больше, чем в 1,5 раза от нормы, по 43 % приходилось наотяжённый наследственный анамнез (случай детской смертности в семье или выкидыши в анамнезе) и метаболический ацидоз, в 24 % – гипогликемия, у 14 % – аномальный запах мочи, тела, ушной серы, в 4,7 % случаев – повышение кетоновых тел в крови и (или) моче. У каждого третьего ребёнка регистрировалось внезапное ухудшение клинического состояния после периода нормального развития. Следует отметить, что у всех детей выявлено от 3 до 7 дополнительных критериев, являющихся показанием для обследования на НБО (наиболее часто встречающиеся: гипотония – 90 %, желтуха – 71,5 %, синдром срыгивания и рвоты – 67 %). Однако снижение зрения и слуха, а также кардиомиопатия не отмечены ни у одного из обследуемых детей.

В результате полного обследования у 5 (24 %) детей выявлены НБО, а именно нарушения обмена аминокислот (лейцина/изолейцина, глутамин, тирозина, валина и гистидина). Соотношение девочек и мальчиков в этой группе составило 3:2. Трое детей родились в срок (38–39 нед.), двое – на 33–35-й неделе. Возраст выявления данной патологии колеблется от 14 суток жизни до 4 месяцев. В 40 % случаев в семьях младенцев регистрировалась ранняя неонатальная смертность (в 1–2-е сутки жизни), ещё в 40 % – неоднократные выкидыши в анамнезе, и только у 10 % детей наследственный анамнез оказался без особенностей. В направительных диагнозах детей, у которых выявлены НБО, преобладали желтуха неясного генеза (40 %), поражение ЦНС (20 %) и врождённые пороки развития ЖКТ (у 20 %). Ни в одном из изученных нами случаев до поступления в МАУЗ ГИМДКБ нарушения обмена веществ не заподозрены. У 100 % младенцев регистрировалась плохая прибавка в весе, отказ от груди, задержка в физическом и нервно-психическом развитии, мышечная гипотония, частые срыгивания. Важно отметить, что все дети с НБО имели сопутствующую патологию.

Так, в 80 % случаев диагностирована анемия разной степени тяжести, в 60 % – гепатиты и холестатические поражения печени, открытое овальное окно, гипоксически-метаболическое поражение ЦНС и пневмония у 40 %, у 20 % детей выявлен гастроэзофагеальный рефлюкс, постоянно-возвратная предсердная очаговая тахикардия и атрезия билиарного тракта. Все дети были госпитализированы в тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии, 80 % из них потребовалась терапия в условиях интенсивной терапии от 2 до 8 суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования мы пришли к следующим выводам:

- из всех обследуемых детей диагноз болезни обмена был подтверждён у 5 из 24, что говорит о высокой частоте встречаемости данной патологии;
- наиболее распространёнными НБО являются нарушения обмена аминокислот;
- у всех детей с подтверждённым диагнозом отмечен, как минимум, один из основных критериев и несколько дополнительных;
- все дети с НБО поступали в отделения с иными диагнозами в тяжёлом соматическом состоянии.

Многие новорождённые и дети первого полугодия жизни, госпитализированные в отделения патологии новорождённых, зачастую в крайне тяжёлом состоянии из-за ухудшения по неврологическому статусу, в итоге погибают, не успев пройти ТМС, из-за сложности организации обследования на НБО по разным причинам. Это обусловлено, во-первых, малой настороженностью врачей-педиатров: значимая часть детей, имеющая, чаще всего, несколько малых клинических критериев, не обследуется совсем, особенно в условиях поликлиники. Ранняя выписка из родильных домов и перинатальных центров не позволяет как неонатологам, так и участковым педиатрам своевременно обратить внимание на клинические маркеры НБО. Это должно определять включение в образовательный процесс додипломного и постдипломного образования вопросов редких (орфанных) болезней, в том числе и генетически обусловленных заболеваний [8]. Редкое направление на ТМС связано также с небольшим числом клинических рекомендаций и имеющейся адаптированной медицинской литературы по НБО на русском языке. Во-вторых, во многих регионах РФ отсутствует лабораторная диагностика; научные лаборатории не всегда выполняют тесты экстренно, а также не все из них дают заключения по проведённому исследованию. Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что во всех региональных центрах для более эффективной и быстрой диагностики требуется дополнительное оснащение лабораторий неонатального скрининга перинатальных центров оборудованием ТМС.

Без сомнения, чёткий алгоритм и правильная интерпретация лабораторных и клинических данных будут являться залогом успеха в диагностике наследственных заболеваний обмена веществ. Но важно понимать, что огромное значение в вопросах снижения реализации генетической патологии, в том числе НБ, должно отводиться мерам профилактики.

Сейчас главными методами профилактики НБ являются медико-генетическое консультирование, преко-

нцепционная профилактика, пренатальная лабораторная диагностика, в том числе и массовая диагностика у новорождённых наследственных болезней обмена, поддающихся диетической и лекарственной коррекции, диспансеризация пациентов и их родственников. Важно отметить, что каждое из направлений имеет большое значение и дополняет другой метод, поэтому важно использовать все доступные способы для достижения эффективной профилактики наследственных болезней.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Захарова Е.Ю., Кокорина О.С. Роль тандемной масс-спектрометрии в диагностике наследственных болезней обмена веществ. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2018; 5(3): 96-105. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105
2. Краснов М.В., Кириллов А.Г., Краснов В.М., Саваскина Е.Н., Аbruкова А.В. Наследственные болезни у детей. *Практическая медицина*. 2009; (7): 22-30.
3. Гинтер Е.К. *Медицинская генетика: учебник*. М.: Медицина; 2003.
4. Айламазян Э.К., Баранов В.С. (ред.). *Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней*. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
5. Николаева Е.А., Мамедов И.С., Золкина И.В. Современные технологии диагностики наследственных болезней обмена аминокислот. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011; 56(4): 20-30.
6. Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д. Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14(1): 95-107. doi: 10.15690/vsp.v14i1.1267
7. Вахарловский В.Г., Романенко О.П., Горбунова В.Н. *Генетика в практике педиатра. Руководство для врачей*. СПб.: Феникс; 2009.
8. Мартынович Н.Н., Барзунова Т.В., Съемщикова Ю.П. Опыт практической подготовки будущих врачей-педиатров по учебной дисциплине по выбору «Орфанные заболевания». *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020; (1): 85-87. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-85-87
9. Green A, Pollitt RJ. Population newborn screening for inherited metabolic disease: current UK perspectives. *J Inher Metab Dis*. 2015; 22(4): 572-579. doi: 10.1023/a:1005572710844
10. Janzen N, Terhardt M, Sander S, Demirkol M, Gökçay G, Peter M, et al. Towards newborn screening for ornithine transcarbamylase deficiency: fast non-chromatographic orotic acid quantification from dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2014; 430: 28-32. doi: 10.1016/j.cca.2013.12.020

REFERENCES

1. Baydakova GV, Ivanova TA, Zakharova EYu, Kokorina OS. The role of tandem mass spectrometry in the diagnosis of inherited metabolic diseases. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018; 5(3): 96-105. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105 (In Russ.)
2. Krasnov MV, Kirillov AG, Krasnov VM, Savaskina EN, Abru-kova AV. Hereditary diseases in children. *Prakticheskaya meditsina*. 2009; (7): 22-30. (In Russ.)
3. Ginter EK. *Medical genetics: a textbook*. Moscow: Meditsina; 2003. (In Russ.)
4. Aylamazyan EK, Baranov VS (eds). *Prenatal diagnostics of hereditary and congenital diseases*. Moscow: MEDpress-inform; 2007. (In Russ.)
5. Nikolaeva EA, Mamedov IS, Zolkina IV. Current technologies for the diagnosis of inherited amino acid metabolic diseases.

Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2011; 56(4): 20-30. (In Russ.)

6. Litvitskii PF, Maltseva LD. Protein, amino acids and nucleic acids metabolism disorders. *Current Pediatrics*. 2015; 14(1): 95-107. doi: 10.15690/vsp.v14i1.1267 (In Russ.)

7. Vakharlovsky VG, Romanenko OP, Gorbunova VN. *Genetics in the practice of a pediatrician. Guide for doctors*. Saint-Petersburg: Fenix; 2009. (In Russ.)

8. Martynovich NN, Barzunova TV, Semschikova YP. Experience of practical training of future pediatricians in academic

discipline of choice "Orfan diseases". *Pacific Medical Journal*. 2020; (1): 85-87. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-85-87 (In Russ.)

9. Green A, Pollitt RJ. Population newborn screening for inherited metabolic disease: current UK perspectives. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 22(4): 572-579. doi: 10.1023/a:1005572710844

10. Janzen N, Terhardt M, Sander S, Demirkol M, Gökçay G, Peter M, et al. Towards newborn screening for ornithine transcarbamylase deficiency: fast non-chromatographic orotic acid quantification from dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2014; 430: 28-32. doi: 10.1016/j.cca.2013.12.020

Сведения об авторах

Мартынович Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mn-07@bk.ru

Глобенко Наталья Эдуардовна – врач-стажёр кафедры педиатрии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: gl_n95@mail.ru

Кузнецова Светлана Николаевна – заведующая отделением патологии новорождённых и недоношенных детей, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница», e-mail: svetsvetl@mail.ru

Information about the authors

Natalya N. Martynovich – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Irkutsk State Medical University, e-mail: mn-07@bk.ru

Natalya E. Globenko – Clinical Resident, Irkutsk State Medical University, e-mail: gl_n95@mail.ru

Svetlana N. Kuznetsova – Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Children, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital, e-mail: svetsvetl@mail.ru

Статья получена: 12.06.2020. Статья принята: 10.08.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 12.06.2020. Accepted: 10.08.2020. Published: 26.08.2020.