

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА: АМИНОАЦИДОПАТИИ, ОРГАНИЧЕСКИЕ АЦИДЕМИИ, ДЕФЕКТЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО β -ОКИСЛЕНИЯ. КРАТКИЙ ОБЗОР

Бугун О.В.¹,
Мартынович Н.Н.²,
Богоносова Г.П.¹,
Астахова Т.А.¹,
Рычкова Л.В.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Богоносова Галина Петровна,
e-mail: us.galina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Наследственные болезни обмена веществ – обширная группа моногенных заболеваний. Обменные нарушения играют весомую роль в структуре детской инвалидизации и смертности. С появлением тандемной масс-спектрометрии стала возможной одномоментная диагностика большого числа врождённых дефектов метаболизма. Клинические проявления варьибельны, но чаще имеет место поражение нервной системы, сердца, печени, почек, гипераммониемия, гипо/гипергликемия. Дебютировать заболевание может в любом возрасте, раннее начало свидетельствует о более тяжёлой форме патологии. Учитывая тот факт, что лечение, начатое на доклиническом этапе, даёт лучшие результаты, многие страны активно расширяют список наследственных заболеваний, определяемых при проведении неонатального скрининга новорождённых. На начало 2021 г. в большинстве регионов Российской Федерации массовый скрининг проводится на пять наследственных болезней обмена. Возраст клинической манифестации и спектр клинических проявлений очень вариабелен, поэтому знание данной патологии очень важно как для педиатров и терапевтов, так и для узких специалистов. В статье представлено краткое описание обменных заболеваний, относящихся к группам нарушения метаболизма аминокислот (аминоацидопатии), органических кислот (органические ацидемии) и дефектов митохондриального β -окисления жирных кислот. Следует отметить, что наследственная патология обмена веществ не ограничивается этими тремя группами, но данные группы самые обширные в своём классе.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена веществ, тандемная масс-спектрометрия, аминоацидопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального β -окисления

Статья получена: 29.06.2021

Статья принята: 04.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

Для цитирования: Бугун О.В., Мартынович Н.Н., Богоносова Г.П., Астахова Т.А., Рычкова Л.В. Наследственные болезни обмена: аминокислотопатии, органические ацидемии, дефекты митохондриального β -окисления. Краткий обзор. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 112-125. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.11

INHERITED METABOLIC DISEASES: AMINOACIDOPATHIES, ORGANIC ACIDEMIA, DEFECTS OF MITOCHONDRIAL β -OXIDATION. A BRIEF OVERVIEW

ABSTRACT

Bugun O.V.¹,
Martynovich N.N.²,
Bogonosova G.P.¹,
Astahova T.A.¹,
Rychkova L.V.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Inherited metabolic diseases are a large group of inherited monogenic diseases. Metabolic disorders can cause child disability and mortality. Tandem mass spectrometry is a powerful technology that allows to diagnosis a large number of hereditary metabolic diseases. Clinical manifestations are variable, but more often the damages of nervous system, heart, liver, kidneys, hyperammonemia, hypo/hyperglycemia take place. The disease can make its debut at any age, but the severe forms of the disease manifest at infancy. Early diagnosis and treatment can significantly improve the prognosis; many countries expand the list of diseases included in screening programs. At the beginning of 2021 in most regions of the Russian Federation mass newborn screening is carried out for five hereditary metabolic diseases. The age and the range of clinical manifestation are variable; therefore, knowledge of this pathology is very important both for pediatricians and therapists, and for specialized doctors. The article presents a brief description of next groups of metabolic diseases: aminoacidopathies, organic acidurias and fatty acid oxidation defects.

Key words: inherited metabolic diseases, inborn errors of metabolism, tandem mass spectrometry, aminoacidopathies, organic acidurias, mitochondrial β -oxidation defects

Corresponding author:
Galina P. Bogonosova,
e-mail: us.galina@mail.ru

Received: 29.06.2021
Accepted: 04.10.2021
Published: 17.11.2021

For citation: Bugun O.V., Martynovich N.N., Bogonosova G.P., Astahova T.A., Rychkova L.V. Inherited metabolic diseases: Aminoacidopathies, organic acidemia, defects of mitochondrial β -oxidation. A brief overview. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 112-125. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.11

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наследственные болезни обмена веществ (НБО) – обширный класс моногенных заболеваний, вызванных мутациями в генах, кодирующих ферменты и белки, которые выполняют разнообразные функции в метаболизме клетки. Подавляющее большинство НБО наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Также описаны и все другие типы наследования: X-сцепленный рецессивный, с путём передачи по женской линии от матери сыновьям; аутосомно-доминантный, когда заболевание передаётся от больного родителя, либо обусловлено впервые возникшей мутацией; митохондриальный, в случае которого дефектный ген наследуется детьми от матерей. В результате генетической мутации определённая биохимическая реакция блокируется, что приводит к накоплению в клетках токсических метаболитов, которые оказывают пагубное влияние на организм, в итоге приводя к необратимым изменениям, заканчивающимся грубыми дефектами или гибелью организма [1].

Нарушения обмена веществ представляют собой обширный класс заболеваний. Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) они шифруются под кодами E70–E90 и подразделяются на следующие основные категории:

- нарушения обмена аминокислот и обмена жирных кислот (фенилкетонурия, тирозинемия, болезнь «кленового сиропа» и др.);
- нарушения обмена углеводов (галактоземия, фруктозурия, пентозурия, сердечный гликогеноз);
- нарушения обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов (болезни Фабри, Краббе, Ниманна – Пика и др.);
- нарушения обмена гликозаминогликанов (мукополисахаридозы);
- нарушения обмена гликопротеинов (муколипидоз, маннозидоз и др.);
- нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии (семейная гиперхолестеринемия, гиперлипидемия Фредриксона и др.);
- нарушения обмена пуринов и пиримидинов (синдром Лёша – Нихена, наследственная ксантинурия и др.);
- нарушения обмена порфирина и пиримидина (синдром Жильбера, синдром Криглера – Найяра, синдром Ротора и др.);
- нарушения минерального обмена (болезнь Вильсона, недостаточность кислой фосфатазы, болезнь Менкеса и др.);
- кистозный фиброз;
- амилоидоз и др.

Для НБО характерно острое начало, во многих случаях с необратимыми повреждениями органов и систем, а также высокая летальность, особенно в первый год жизни. Зачастую НБО лежат в основе внезапной детской смерти.

Отличительной чертой этой группы болезней является наличие высокоспецифичных биохимических маркеров заболеваний, на выявлении которых и базируется в первую очередь их лабораторная диагностика.

Клинические проявления НБО не всегда специфичны и характеризуются большим числом гено- и фенотипов, что является объективной причиной, затрудняющей точную диагностику этих заболеваний, протекающих в ряде случаев под маской инфекционных болезней, детского церебрального паралича, эпилепсии [2]. Время клинической манифестации варьируется и зависит от вида заболевания, его генетического типа. Однако в большинстве случаев болезнь дебютирует в раннем возрасте.

Эффективные методы терапии применяются в отношении 150 форм НБО [3, 4]. Так, для ряда заболеваний из группы аминокислотопатий, нарушений метаболизма органических кислот и дефектов митохондриального β -окисления эффективны диетотерапия, применение витаминов, кофакторов, ферментов. Успех лечения во многом определяется своевременностью его начала.

В то же время своевременная диагностика НБО к настоящему времени продолжает представлять достаточно большую проблему ввиду относительно редкой встречаемости, выраженного генетического, клинического и лабораторного полиморфизма. Однако возможность проведения успешного лечения при своевременном начале заставляет обращать пристальное внимание на эту группу заболеваний. Важным направлением эффективной реализации демографической политики является профилактика младенческой смертности, в том числе за счёт доклинической диагностики наследственных нарушений обмена через расширение массового неонатального скрининга. Профилактика наследственной патологии является предпочтительной как по широте возможностей, так и по экономическим соображениям. Своевременно начатая диетотерапия в комплексе с ферментозаместительной терапией сводит к минимуму как риск реализации заболевания, так и его фатальные последствия.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика НБО начинается с определения клинических ситуаций, которые позволят предположить наличие заболевания. В генеалогическом анамнезе могут встречаться данные о сходных симптомах у родственников, случаях смерти детей в раннем возрасте, близкородственном браке родителей. Наличие выкидышей, замерших беременностей и мертворождений необходимо уточнить при сборе акушерского анамнеза мамы ребёнка. Для ряда НБО есть чёткая взаимосвязь с национальной принадлежностью.

Рядом авторов предложены следующие критерии, позволяющие заподозрить НБО:

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

- острая метаболическая энцефалопатия;
- нарушение сознания (сопор, летаргия, кома);
- судороги, резистентные к антиэпилептической терапии.

2. Гепатомегалия (гепатоспленомегалия) в сочетании с повышением уровня печёночных ферментов (АлАТ, АсАТ) более чем в 1,5 раза от референтных значений.

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

4. Нарушение роста волос, алопеция.

5. Метаболический ацидоз.

6. Гипогликемия.

7. Повышение кетоновых тел в крови и (или) моче.

8. Множественные переломы.

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

Существует блок дополнительных критериев:

1. Неврологические симптомы:

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

2. Экстраневральные симптомы:

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

При наличии у ребёнка хотя бы одного основного или трёх и более дополнительных критериев необходимо провести обследование методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) на НБО [5]. ТМС – это метод, позволяющий в микроколичествах биологической жидкости определить концентрации сотен соединений. С появлением данной методики диагностика НБО поднялась на новый уровень. Определение данных веществ возможно как в крови, так и в других жидкостях организма (моча, ликвор). Для выполнения ТМС может быть использована как венозная, так и капиллярная кровь, нанесённая на фильтровальную бумагу для массового неонатального скрининга. Как правило, осуществляется забор капиллярной крови из пятки у новорождённых и из пальца у детей старшего возраста.

Так, по результатам проведённого обследования среди детей первого полугодия жизни Иркутской области, прошедших диагностику на НБО методом ТМС, у 90 % пациентов клинически наблюдалась гипотония. Около 70 % детей имели желтуху и гепатомегалию в сочетании с повышением уровня печёночных ферментов (АлАТ, АсАТ) больше, чем в 1,5 раза от нормы; в таком же проценте случаев был отмечен синдром рвоты и срыгивания; около половины детей имели метаболический ацидоз и отягощённый наследственный анамнез; в 24 % случаев была зафиксирована гипогликемия [6].

Самыми обширными группами из класса НБО являются нарушения метаболизма аминокислот, органических кислот, дефекты митохондриального β -окисления.

При проведении ТМС для диагностики данной группы заболеваний имеет значение определение аминокислот, ацилкарнитинов, а также общего и свободно карнитина.

Для уточнения клинического диагноза используются молекулярно-генетические методы диагностики генетического дефекта. Руководствуясь тем, что успех лечения во многом определяется временем начала терапии, ряд стран внедрили методику ТМС в программы национального скрининга и активно расширяют спектр массово скринируемых заболеваний для диагностики и начала терапии на доклинической стадии [7]. Массовый скрининг новорождённых проводится в настоящее время в 52 странах мира. Спектр проводимого обследования значительно варьирует от 45 нозологий в США, 27 – в Испании, 14 – в Германии и т. д. На территории Российской Федерации (РФ), согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ, начиная с 2006 г. неонатальный скрининг проводится на пять заболеваний. Ряд субъектов РФ на региональном уровне расширили неонатальный скрининг. Так, в Московской области, скрининг осуществляется дополнительно ещё на 6 заболеваний, в Свердловской – на 11.

Вопрос о расширении скринируемых заболеваний неоднократно поднимался в Российской Федерации. Однако помимо очевидной пользы в виде снижения смертности и улучшения результатов лечения ввиду его раннего начала, расширенный неонатальный скрининг имеет и подводные камни, в первую очередь, в виде повышения ложноположительных результатов [7].

До расширения спектра массово скринируемых заболеваний своевременная диагностика НБО базируется на компетентности врачей клинических специальностей.

Как было указано выше раздел НБО включает большой спектр патологий, наиболее обширными группами из которых являются нарушения метаболизма аминокислот, органических кислот, дефекты митохондриального β -окисления, о нозологических формах которых будет изложено ниже.

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ (АМИНОАЦИДОПАТИИ)

Именно с описания нарушения метаболизма аминокислот начинается история изучения НБО. Арчибалд Гаррод в 1902 г. в журнале «The Lancet» опубликовал своё исследование, посвящённое алкаптонурии. Первое упоминание о фенилкетонурии (ФКУ) относится к 1934 г., когда Асбьёрном Фёллингом было обнаружено повышение фенилкетонов у детей с умственной отсталостью. А описание того, что ранняя диагностика в сочетании с ранним началом диетотерапии у детей с фенилкетонурией может предотвратить развитие умственной отсталости, привело Роберта Гатри в 1963 г. к разработке теста для массового обследования на ФКУ, который явился родоначальником неонатального скрининга на НБО [8].

ФКУ, тирозинемия I, II, III типов, алкаптонурия – заболевания, возникающие на разных этапах метаболизма фенилаланина до фумарата и ацетоацетата.

Фенилкетонурия

Заболевание вызвано дефектом фенилаланингидроксилазы, которая участвует в превращении фенила-

ланина в тирозин, в результате чего происходит повышение уровня фенилаланина в крови. Также выделяют кофакторную ФКУ – вид ФКУ с остаточной ферментативной активностью, вызванной дефектами 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы, гуанозинтрифосфатциклогидролазы, дигидропиридин редуктазы. Ген *PAH* расположен на хромосоме 12 (q22–24.1). Распространённость данного заболевания варьирует в разных странах и в среднем составляет 1 : 10 000 новорождённых. В нашей стране данное заболевание входит в массовый скрининг новорождённых, поэтому выявляется на доклиническом этапе путём определения уровня фенилаланина в крови. Следует отметить, что это единственное заболевание из нижеописанных, включённое в Национальную скрининговую программу на территории Российской Федерации. В случае отсутствия терапии отмечаются нарушения нервно-психического развития с формированием умственной отсталости. Уровень фенилаланина более 6 мг/дл уже может считаться неблагоприятным для развития когнитивных функций. Основное лечение заключается в соблюдении диеты с ограничением поступления фенилаланина с пищей [9].

Тирозинемия I типа

(гепаторенальная тирозинемия, HT-1)

Данная форма тирозинемии представляет наибольший клинический интерес ввиду более частой встречаемости, вызывается дефектом фумарилацетоацетазы, фермента, катализирующего конечный этап метаболизма тирозина, переход малеилацетоацетата в фумарат и ацетоацетат. При данном заболевании ген *FAH* расположен на хромосоме 15q25.1 [10]. Распространённость тирозинемии I типа – 1 : 20 000 чел. Специфичным является повышение уровня сукцинилацетона в моче и плазме крови. Тирозинемия I типа может протекать в трёх вариантах: остром, подостром и хроническом. При остром начале болезни быстро нарастает печёночная недостаточность: геморрагический синдром, гипогликемия, асцит на фоне диареи и рвоты, сопровождающейся наличием специфического запаха «варёной капусты» – характерный патогномичный признак. Лечение в основном направлено на ограничение поступления фенилаланина и тирозина с пищей. В тяжёлых случаях прибегают к трансплантации печени [11].

Алкаптонурия

Заболевание, вызванное дефектом гомогентизиноксидазы, которая катализирует переход гомогентизиновой кислоты в малеилацетоацетат в цикле метаболизма тирозина. В результате перехода гомогентизиновой кислоты в бензохинонуксусную кислоту происходит накопление охронотического пигмента. Охроноз (пигментация) может возникать в склерах, ушах, коже и сердце, приводя, как правило, к 30 годам, к артритах, поражению сердечного клапана, камням в почках. Ранний признак алкаптонурии – выделение у ребёнка мочи, быстро темнеющей при стоянии на воздухе, подогривании. Ген *HGD* расположен на 3q13.33. В среднем распространённость составляет 1 : 250 000 – 1 : 1 000 000 чел. Диагностика основана на выявлении высокого уровня гомогентизиновой кислоты в моче при ТМС. В лечении алкаптону-

рии применяется нитизинон – ингибитор 4-гидроксибензилпируватдиоксигеназы, фермента, продуцирующего гомогентизиновую кислоту. Использование нитизинона помогает остановить охроноз и снизить скорость прогрессирования заболевания [12].

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЁННОЙ ЦЕПЬЮ

В данную группу аминокислот, которые являются незаменимыми для человека, входят лейцин, изолейцин, валин. Представителем данной группы заболеваний является лейциноз (болезнь «кленового сиропа»).

Лейциноз

Заболевание вызывается снижением активности мультиферментного комплекса дегидрогеназы α -кетокислот с разветвлённой цепью [13]. В состав этого комплекса входят 4 субъединицы: E1a (ген *BCKDHA*, 19q13.2), E1b (ген *BCKDHB*, 6q14.1), E2 (ген *DBT*, 1p21.2), E3 (ген *DLD*, 7q31.1) [14].

По тяжести течения заболевание делится на три вида: классический, промежуточный, прерывистый, также выделяют чувствительный к тиамину вариант. Распространённость лейциноза, по данным литературы, составляет 1 : 185 000.

В классическом варианте заболевание начинается в неонатальном возрасте, проявляется тяжёлой энцефалопатией в виде раздражения или вялости, отказа от еды, повторяющихся стереотипных движений типа «фехтование» или «езда на велосипеде»; неврологические нарушения прогрессируют вплоть до комы. Может быть отмечен сладковатый запах от мочи, что и дало название данной патологии.

Для мягких форм характерна задержка нервно-психического и физического развития.

При проведении ТМС в крови отмечается повышение лейцина, изолейцина, а также валина, в моче повышается уровень 2-гидроксиизовалериановой, 2-гидроксиизокапрановой, 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислот.

Базовое лечение включает назначение диеты с ограничением лейцина в пище, введение тиамина в дозе 50–100 мг/день при тиамин-чувствительных формах болезни [13, 15].

НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА СУЛЬФАТИРОВАННЫХ АМИНОКИСЛОТ

Представителями данной группы аминокислот являются метионин и цистеин.

Повышение содержание уровня метионина характерно для ряда заболеваний: тирозинемии I типа, дефицита цитрина, гомоцистинурии.

Гомоцистинурия

Классический тип гомоцистинурии вызван дефектом цистатионин β -синтазы на пути превращения гомоцистеина в цистатионамин. Гомоцистеин является неструктур-

ной аминокислотой, образующейся на пути метаболизма метионина. В результате происходит накопление гомоцистеина и метионина. Следует отметить, что цистатионин β-синтаза является пиридоксин- (В6) зависимым ферментом. Поэтому выделяется пиридоксин-чувствительную и пиридоксин-резистентную формы болезни. В классическом варианте для описываемой аминокислотопатии характерна тетрада симптомов: поражение глаз в виде тяжёлой миопии и эктопии хрусталика, костной системы (чрезмерный рост, длинные конечности, сколиоз и экскаваторная грудная клетка, то есть может напоминать марфаноидный габитус), сосудистой системы (тромбоэмболия) и ЦНС (задержка развития/умственная отсталость). По данным литературы, распространённость широко варьирует от 1 : 200 000 до 1 : 335 000 в зависимости от популяции [16]. Гомоцистинурию вызывают мутации в гене *CBS*, расположенном на длинном плече 21-й хромосомы (21q22.3), в настоящее время описано более 190 мутаций данного гена [17]. При диагностике методом ТМС классическую гомоцистинурию можно заподозрить по повышенному уровню метионина в крови. Терапию начинают с пробного применения витамина В6 в дозе 10 мг/кг/сутки. При пиридоксин-чувствительной форме происходит уменьшение содержания гомоцистеина в крови. Основное лечение пиридоксин-резистентных форм направлено на соблюдение диеты с ограничением потребления природного белка с целью уменьшения поступления метионина в организм [18].

Некетотическая гиперглицинемия

Данное заболевание обусловлено дефектом расщепления глицина. Глицин накапливается больше в цереброспинальной жидкости, чем в крови, что является диагностическим критерием постановки диагноза. Некетотическая гиперглицинемия – одна из возможных причин неонатальных судорог. Генетически гетерогенное заболевание обусловлено мутациями в трёх разных генах: 1) мутации гена *GLDC*, кодирующего белок Р (локус 9p22); 2) мутации гена *GCST*, кодирующего белок Т (локус 3p21.2-p21.1); 3) мутации гена *GCSH* (локус 16q24) [19]. По данным литературы, распространённость составляет 1 : 55 000 чел. При ТМС повышен уровень глицина как в крови, так и в ликворе. Диета с ограничением потребления глицина не всегда даёт хорошие результаты, так как помимо поступления с пищей происходит его избыточное эндогенное синтезирование. В лечении применяются препараты, направленные на снижение концентрации глицина в плазме (бензоат натрия). В лечении судорог препаратами первой линии являются бензодиазепамы [20].

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ФЕРМЕНТОВ ЦИКЛА МОЧЕВИНЫ

Цикл мочевины – путь метаболизма азота, который происходит в основном за счёт катаболизма аминокислот с образованием и последующим выведением мочевины. В данном процессе участвуют 6 ферментов и 2 пе-

реносчика аминокислот. Нарушения цикла мочевины возникают в результате наследственной недостаточности любого из шести ферментов или двух транспортёров пути цикла мочевины.

Карбамоилфосфатсинтаза I – фермент, который катализирует переход аммиака, связанного с бикарбонатом, в карбамоилфосфат. Дефект данного фермента вызывает заболевание, имеющее название «недостаточность карбамоилфосфат-синтазы» [21]. Ген *CPS1* расположен на 2q34 [22].

Орнитин-транскарбамилаза способствует переходу карбамоилцитрата с орнитиним в цитруллин. Недостаточность орнитин-транскарбамилазы – это патология, вызванная снижением активности данного фермента. Ген *OTC* расположен на Xp11.4 [23].

Соответственно, при генетических дефектах этих двух ферментов будет отмечаться снижение уровня цитруллина (Cit) в крови при проведении ТМС.

Аргининосукцинатсинтаза катализирует образование аргининосукцината из цитруллина и аспарагиновой кислоты. Дефект данного фермента приводит к развитию цитруллинемии 1-го типа (CTLN1). Ген *ASS1* расположен на 9q34.11 [24].

Аргининосукцинатлиаза участвует в расщеплении аргининосукцината с образованием fumarата и аргинина. Мутация в гене, ответственном за выработку аргининосукцинатлиазы, вызывает аргинин-янтарную ацидурию. Ген *ASL* расположен на 7q11.21 [25].

Для двух вышеуказанных ферментопатий характерно повышение цитруллина (Cit) в крови при ТМС.

На последнем этапе цикла мочевины происходит расщепление аргинина до мочевины и орнитина. Эта реакция катализируется ферментом аргиназой (ARG). Недостаточность аргиназы – нозологическое название данной патологии. Для данного дефекта характерно повышение аргинина (Arg) в крови при проведении ТМС. Ген *ARG1* расположен на 6q23.2 [26].

Помимо этого патологию вызывают транспортные ферменты, участвующие в переносе аминокислот: орнитинтранслоказа (ORNT1), переносчик орнитина-цитруллина, и цитрин (Citrin), носитель аспартата/глутамата. При дефиците орнитинтранслоказы (гиперорнитинемии) выявляются мутации в гене *SLC25A15*, который расположен на 13q14.11 [27]. Ген *SLC25A13* при дефиците цитрина (цитруллинемии II типа) находится на 7q21.3 [28].

Суммарная частота встречаемости заболеваний, связанных с нарушением цикла мочевины, – 1 : 35 000.

Для всех нозологических форм нарушений цикла мочевины характерно повышение аммиака в крови. При более агрессивных неонатальных вариантах болезни гипераммониемия проявляется в виде тяжёлого поражения ЦНС: анорексия, летаргия, судороги, кома. При более «мягких» типах заболевания отмечаются переходящие потеря аппетита, рвота, поведенческие отклонения.

В острую стадию терапия направлена на снижение уровня аммиака в крови путём применения гемодиализа, экстракорпоральной мембранной оксигенации, также с этой целью используются фармакологические препараты, такие как фенилацетат натрия, бензоат натрия. Дол-

госрочное лечение включает диетическое ограничение белка, назначение препаратов, направленных на поглощение азота (фенилбутират натрия, бензоат натрия) [29, 30]. Также проводится заместительная терапия пероральным приёмом цитруллин в дозе 170 мг/кг/сутки при дефиците орнитин-транскарбамилазы [31]. Аргинин в дозе 400–700 мг/кг/сутки используют при аргинин-янтарной ацидурии, при дефиците орнитинтранслоказы [4, 32, 33].

ОРГАНИЧЕСКИЕ АЦИДЕМИИ (ОРГАНИЧЕСКИЕ АЦИДУРИИ)

Данная группа наследственных заболеваний характеризуется нарушением обмена органических кислот. Для неё характерно выделение органических аминокислот с мочой, чем и объясняется данное им определение. К органическим ацидуриям относятся следующие нозологии: изовалериановая, метилмалоновая, глутаровая, пропионовая ацидемии, а также недостаточность биотинидазы.

Метилмалоновая ацидемия (ММА)

Заболевание, связанное с полным или частичным отсутствием активности фермента метилмалонил-КоА-мутаза, который участвует в метаболизме пропионатов (производных аминокислот с разветвлённой сетью, таких как изолейцин, треонин, метионин, валин, жирных кислот с нечётным числом атомов углерода, холестерина) на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Кофактором метилмалонил-КоА-мутаза является аденозилкобаламин (витамин В12), поэтому дефект синтеза В12 также приводит к развитию метилмалоновой ацидурии. Также, помимо классической формы, выделяют комбинированную форму в сочетании с гомоцистинурией. Изолированная ММА может быть вызвана мутациями в разных генах: расположение гена *MUT* – 6p21, гена *ММАА* – 4q31, гена *ММАВ* – 12q24, гена *CD320* – 19p13.2 [34]. Распространённость, по литературным данным, может колебаться от 1 : 50 000 до 1 : 250 000. Однако при массовом проведении неонатального скрининга выявляемость данной патологии доходит до 1 : 11 000. При тяжёлом варианте заболевание манифестирует в неонатальном периоде, проявляется поражением ЦНС вплоть до летаргии и комы. Характерны метаболические нарушения в виде кетоацидоза, гипераммониемии, гипогликемии, нейтропении. При проведении ТМС характерно повышение в крови пропионилкарнитина (С3), свободного карнитина (С0), глицина; в моче отмечается повышение метилмалоновой, 3-гидроксипропионовой, 3-гидрокси-п-валериановой, метиллимонной кислот, пропионилглицина. Лечение в острый период направлено на борьбу с метаболическими нарушениями, в частности – на борьбу с гипераммониемией (используют бензоат натрия, фенилбутират натрия). Терапия включает низкобелковую диету, при В12-зависимых формах – внутримышечное введение цианокобаламина, приём L-карнитина – для предотвращения вторичного дефицита карнитина; также применяется метронидазол для предотвращения роста пропиогенной микрофлоры

кишечника, трансплантация печени и почек при плохо контролируемом течении [34–36].

Пропионовая ацидемия

Также как и при метилмалоновой, при пропионовой ацидемии происходит нарушение метаболизма пропионатов. В данном случае наблюдается дефект в генах *PCCA* (13q32.3) и *PCCB* (3q22.3), кодирующих пропионил-КоА-карбоксилазу, катализирующую переход пропионил-КоА в метилмалонил-КоА. Распространённость – от 1 : 45 000 в странах Ближнего Востока до 1 : 250 000 в странах Европы. Неонатальная форма, так же как и при метилмалоновой ацидурии, характеризуется прогрессирующей энцефалопатией, повышением уровня аммиака в крови. При дебюте заболевания в более старшем возрасте характерны кардиомиопатия, как дилатационная, так и гипертрофическая, нарушения сердечного ритма с удлинением интервала QT. При ТМС в крови повышен уровень пропионилкарнитина (С3), может отмечаться повышение уровня глицина. В моче характерно повышение 3-гидроксипропионовой кислоты, метилцитрата, пропионилглицина. Лечение включает низкобелковую диету с рекомендациями избегать голодания, приём L-карнитина, дезинтоксикационную терапию при метаболических кризах, трансплантацию печени при тяжёлом течении [37].

Изовалериановая ацидемия

Органическая ацидурия, связанная с нарушением синтеза фермента изовалерил-КоА-дегидрогеназы (ген *IVD*, расположен на хромосоме 15q15) [38], участвующего в метаболизме лейцина на уровне перехода изовалерил-КоА в 3-метилкротонил-КоА. Распространённость колеблется от 1 : 67 000 в Германии до 1 : 775 000 в Австралии. Клинические типы и время манифестации варьиабельны – от тяжёлых неонатальных до «мягких» или бессимптомных форм. Для дебюта в неонатальном возрасте характерны рвота, судороги, метаболический ацидоз, гипераммониемия, гипер- или гипогликемия. Может быть отмечен неприятный запах «потных ног» у тяжелобольных младенцев.

Для «мягких форм» характерны эпизоды кетоацидоза, немигических рвот, помимо этого могут отмечаться когнитивные и другие неврологические дисфункции. При ТМС в крови отмечается повышение изовалерил-карнитина (С5), в моче характерно повышение 3-гидроксиизовалериановой кислоты, изовалерил-глицина. Стратегия долгосрочного лечения направлена на соблюдение низкобелковой диеты с целью ограничения поступления лейцина с пищей, приём L-карнитина, который способствует выведению с почками токсичной свободной изовалериановой кислоты [39].

Глутаровая ацидемия 1-го типа

Заболевание, вызванное дефектом фермента глутарил-КоА-дегидрогеназы (ген *GCDH* картирован на хромосоме 19p13). Данный фермент участвует в метаболизме лизина, гидролизина, триптофана на уровне перехода глутарил-КоА в кротонил-КоА.

Распространённость варьирует от 1 : 30 000 до 1 : 100 000 чел. При форме с ранним началом характерен дебют в первые 2 года жизни в виде энцефалического криза, часто связанного с воздействием триггер-

ных факторов (респираторное заболевание, вакцинация, операция). Проявления неспецифичны и могут включать гипотонию, двигательные нарушения, судороги.

Позднее начало заболевания можно заподозрить у лиц с головными болями, эпилепсией, макроцефалией, деменцией. При проведении ТМС отмечается повышение глутарил-карнитина (C5DC) в крови, повышение глутаровой, 3-гидроксиглутаровой кислоты в моче.

Основными принципами лечения являются: уменьшение поступления лизина путём соблюдения низкобелковой диеты, а также усиление физиологической детоксикации глутарил-КоА с помощью добавления L-карнитина в пищу [40].

Дефицит биотинидазы

Биотинидаза является коферментом для четырёх карбоксилаз, которые участвуют в глюконеогенезе, катаболизме нескольких аминокислот с разветвлённой цепью и синтезе жирных кислот. При дефиците карбоксилаз их активность становится недостаточной. Первая карбоксилаза – это пируваткарбоксилаза, снижение активности которой приводит к накоплению молочной кислоты и аланина. Пропионат, 3-ОН-пропионат и метилцитрат накапливаются из-за дефекта пропионил-КоА-карбоксилазы. При снижении активности фермента 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы происходит накопление 3-метилкротонилглицина и 3-гидроксиизолаерата. Четвертая дефицитная карбоксилаза – это ацетил-КоА-карбоксилаза. Заболеваемость варьирует от 1 : 40 000 до 1 : 60 000. По данным неонатального скрининга, частота в разных странах составляет 1 : 7000 – 1 : 30 000.

Заболевание может дебютировать в любом возрасте. Наиболее тяжёлые формы болезни развиваются в неонатальном периоде и характеризуются тяжёлым поражением ЦНС: гипотония, отказ от еды, рвота, судороги, вплоть до комы. Характерной чертой болезни является поражение кожи: дерматит, который может напоминать себорейный, вирусный, грибковый, а также алопеция. У более половины больных с дефицитом биотинидазы описана потеря слуха. Ген *BTD* расположен на хромосоме 3p25. Основные способы диагностики данного заболевания – биохимические методы. Активность биотинидазы определяют в сыворотке крови, лимфоцитах и лимфоцитах. Характерным биохимическим маркером заболевания служит гиперэкскреция с мочой органических кислот: β-гидроксиизовалериановой, молочной, β-гидроксипропионовой, фумаровой, 2-оксиглутаровой, метиллимонной, повышение в крови и моче соответствующих ацилкарнитиннов (C5OH). Исследование на недостаточность биотинидазы включено в программу скрининга многих стран. Впервые скрининг на данное заболевание начат в Вирджинии в 1984 г. Лечение заключается в заместительной терапии в виде приёма биотина [4, 41].

ДЕФЕКТЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО β-ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Жирные кислоты подвергаются митохондриальному β-окислению с целью высвобождения энергии в пери-

оды голодания или повышенного энергетического потребления. Суммарная распространённость описываемой группы заболеваний составляет 1 : 5000 – 1 : 10 000. В зависимости от длины углеводной цепи, жирные кислоты подразделяются на длинноцепочечные, среднецепочечные и короткоцепочечные. Метаболизм жирных кислот является многоступенчатым процессом, на первом этапе включающем транспорт жирных кислот с длинной углеводной цепью из цитоплазмы клетки через наружную и внутреннюю мембраны внутрь митохондрии. Процесс трансмембранного переноса жирных кислот происходит при участии карнитина, который обеспечивает образование ацилкарнитиннов с длинной углеводной цепью — соединений, транспортируемых в матрикс митохондрий. На этом этапе могут отмечаться дефекты карнитин-пальмитоилтрансферазы 1-го типа (CPTI), недостаточность карнитин/ацилкарнитин-транслоказы (CACT), недостаточность карнитин-пальмитоилтрансферазы 2-го типа (CPT II), системный первичный дефицит карнитина (SPCD).

Далее в митохондрии происходит этапное преобразование длинноцепочечного ацил-КоА в среднецепочечный ацил-КоА, и затем в короткоцепочечный ацил-КоА с высвобождением молекул ацетил-КоА, который снабжает ткани энергией в период истощения энергетических запасов.

На этапе внутримитохондриального окисления жирных кислот (ОЖК) встречаются следующие дефекты: недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (VLCAD), дефицит митохондриального трифункционального белка (TFP), недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (LCHAD), недостаточность среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (MCAD), недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (SCAD), а также множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы (глутаровая ацидурия 2-го типа, GA2).

Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы 1-го типа (CPT I)

Проявляется в раннем возрасте, характерными симптомами являются гипокетотическая гипогликемия, дисфункция печени с быстрым переходом в печёночную недостаточность. Ген *CPT1A* расположен на 11q13.3 [42]. При ТМС в крови характерно повышение уровня свободного карнитина (C0) и снижение уровней длинноцепочечных ацилкарнитиннов (C16, C18).

Дефицит карнитин-ацилкарнитин-транслоказы (CACT)

Белок CACT кодируется геном *SLC25A20*, который картирован на хромосоме 3p21.31 [43]. Заболевание, как правило, протекает тяжело, характеризуется кардиомиопатией, желудочковой аритмией, гипогликемией, гипераммониемией. Более поздние проявления включают эпизоды рвоты, гипогликемии, лёгкую хроническую гипераммониемию, скелетную миопатию и гипертрофическую кардиомиопатию. Также может отмечаться задержка развития, судороги. По ТМС отмечается повышение длинноцепочечных ацилкарнитиннов (C16, C18).

Дефицит карнитин-пальмитилтрансферазы 2-го типа (CPT 2)

Для данного заболевания характерен дебют в подростковом или во взрослом возрасте в виде миопатии, проявляющейся непереносимостью физической нагрузки. Могут отмечаться эпизоды рабдомиолиза с сопутствующим риском почечной недостаточности. Реже встречается неонатальная форма, типичными для которой являются аномалии лица, почек, в клинической картине: гипотония, кардиомиопатия, аритмии, судороги. Наблюдается повышение длинноцепочечных ацилкарнитинов (C16, C18) по ТМС. Выявляется мутация в гене *CPT2*, который картирован на 1p32.3 [44].

Системный первичный дефицит карнитина (SPCD)

Данное дефицитное состояние проявляется гипокетотической гипогликемией, гипераммониемией, дисфункцией печени, кардиомиопатией и гипотонией. Ген *SLC22A5* расположен на 5q31.1 [45]. В ходе проведения ТМС отмечается очень низкий уровень свободного карнитина, снижение всех ацилкарнитинов.

Недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (VLCAD)

Полный дефицит проявляется в первые дни после рождения в виде тяжёлой кардиомиопатии и зачастую имеет летальный исход в первые несколько дней жизни. Частичная недостаточность дебютирует в подростковом или во взрослом возрасте гипокетотической гипогликемией, миопатией и рабдомиолизом. Ген *ACADVL* расположен на 17p13.1 [46]. По ТМС отмечается повышение ацилкарнитина (C14) в крови.

Дефицит митохондриального трифункционального белка (TFP) и недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (LCHAD)

Данные нозологические формы имеют сходные проявления, однако считается, что TFP протекает тяжелее. Кардиомиопатия является наиболее частым проявлением тяжёлых неонатальных типов болезни. Также отмечается гипокетотическая гипогликемия, дисфункция печени (например, в виде синдром Рейе), холестаза и рабдомиолиз. Практически для половины пациентов характерна пигментная ретинопатия. При LCHAD выявляется мутация в гене *HADHA* (2p23.3) [47], при TFP – *HADHA* (2p23.3), *HADHB* (2p23.3) [48]. При проведении ТМС отмечается повышение C16ОН ацилкарнитина у пациентов с TFP и повышение C16ОН и C18ОН ацилкарнитин у больных с LCHAD.

Дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD)

Представляет собой наиболее распространённую патологию из группы дефектов ОЖК. Ген *ACADM* расположен на 1p31.1 [49]. Клинически характерны рвота, обезвоживание на фоне гипокетотической гипогликемии, гипераммониемии. Дисфункция печени может быть клинически похожей на синдром Рея. Проведённая ТМС в крови показывает повышение уровня среднецепочечных ацилкарнитин (C6, C8, C10).

Дефицит короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (SCAD)

Дефект ОЖК с более мягким течением. Ген *ACADS* расположен на 12q24.31 [50]. Может проявляться плохими весо-, ростовыми прибавками, гипотонией, судорогами. SCAD диагностируется по повышению уровня короткоцепочечного ацилкарнитина (C4) в крови при проведении ТМС.

Множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы (глутаровая ацидурия 2-го типа, MADD)

Для данной патологии характерными являются врождённые пороки развития (такие как поликистоз почек, аномалия стоп, дефект мускулатуры нижней части живота, гипоспадия, дисплазия коры головного мозга и глиоз). Отмечаются дисморфические признаки: макроцефалия, увеличение размеров большого родничка, телекант, аномалия ушей, высокий лоб и плоская переносица. Кардиомиопатия является типичным проявлением глутаровой ацидурии 2-го типа. Может отмечаться запах «потных ног» от ребёнка. Более мягкие типы данного заболевания, как правило, связаны с дефицитом рибофлавина и проявляются эпизодами рвоты, гипокетотической гипогликемией, ацидозом, гепатомегалией или миопатией. Для более лёгких форм наличие пороков развития не характерно. Гены: *ETFA* (15q24.2-q24.3), *ETFB* (19q13.41), *ETFDH* (4q32.1) [51]. В крови отмечается повышение как короткоцепочечных ацилкарнитин, так и средне- и длинноцепочечных ацилкарнитин. В моче повышаются глутаровая, изовалериановая, этилмалоновая кислоты [52, 53].

Общие принципы терапии болезней, вызванных дефектами митохондриального β-окисления, заключаются в соблюдении диеты, направленной на предотвращение эпизодов голодания. Пища принимается регулярно, и организуются перекусы в течение дня и перед сном. В случае дефекта расщепления среднецепочечных ацилкарнитин грудное молоко и стандартные смеси, как правило, допустимы. Иногда требуется избегать употребления масла триглицеридов со средней длиной цепи. В отношении дефекта окисления длинноцепочечных ацилкарнитин – использование грудного молока и стандартных смесей невозможно, могут применяться смеси для недоношенных детей и гипоаллергенные, в которых выше содержание среднецепочечных триглицеридов. В случае дефицита карнитина назначается заместительная терапия карнитином. Некоторые формы глутаровой ацидурии 2-го типа успешно поддаются терапии рибофлавином (витамин B2) [4, 52, 54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследственные болезни обмена веществ являются обширной группой орфанных генетических заболеваний. Редкая встречаемость, наряду с полиморфизмом клинических и лабораторных проявлений затрудняют диагностику. Наиболее характерными являются неврологические нарушения с тяжёлой энцефалопатией

вплоть до комы в неонатальном периоде или задержкой нервно-психического развития у детей старшего возраста; поражение печени и почек; кардиомиопатия; метаболический ацидоз, гипо- или гипергликемия, гипераммониемия. ТМС является простым и эффективным методом первого этапа диагностики НБО. Многие страны идут по пути расширения числа скринируемых заболеваний, так как от времени начала терапии во многом зависит её успешность. Идеальным временем является начало лечения на досимптоматическом уровне. В России скрининг проводится на пять заболеваний, соответственно от врачей-клиницистов требуется хорошее знание НБО.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Строева Л.Е., Мозжухина Л.И., Ратинская Н.В., Кириллова В.С., Горячева Н.Ю. Клинические маски наследственных болезней обмена. *В Пичугинские чтения. Актуальные проблемы современной педиатрии. Сборник трудов конференции.* 2017; 354-359.
2. Green NS, Dolan SM, Murray TH. Newborn screening: Complexities in universal genetic testing. *Am J Public Health.* 2006; 96(11): 1955-1959. doi: 10.2105/AJPH.2005.070300
3. Печатникова Н.Л., Брюханова Н.О., Потехин О.Е., Витковская И.П., Петрайкина И.Е. Наследственные болезни обмена веществ. *Московская медицина.* 2017; 6(21): 16-20.
4. Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Захарова Е.Ю., Кокорина О.С. Роль tandemной 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
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. Мартынович Н.Н., Глобенко Н.Э., Кузнецова С.Н. Клинико-лабораторные маркеры наследственных болезней обмена веществ у детей первого полугодия жизни. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(4): 73-78. doi: 10.29413/abs.2020-5.4.10
7. Захарова Е.Ю., Ижевская В.Л., Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Чумакова О.В. КСИ. Массовый скрининг на наследственные болезни: Ключевые вопросы. *Медицинская генетика.* 2017; 16(10): 3-13.
8. Aliu E, Kanungo S, Arnold GL. Amino acid disorders. *Ann Transl Med.* 2018; 6(24): 471. doi: 10.21037/atm.2018.12.12
9. Van Wegberg A, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1): 162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2
10. Morrow G, Tanguay RM. Biochemical and clinical aspects of hereditary tyrosinemia type 1. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 959: 9-21. doi: 10.1007/978-3-319-55780-9_2
11. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, Karnebeek CD, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: A US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 2017; 19(12). doi: 10.1038/gim.2017.101
12. Zatkova A, Ranganath LK. Alkaptonuria: Current perspectives. *Appl Clin Genet.* 2020; 13: 37-47. doi: 10.2147/TACG.S186773
13. Feng W, Jia J, Guan H, Tian Q. Case report: Maple syrup urine disease with a novel DBT gene mutation. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1): 494. doi: 10.1186/s12887-019-1880-1
14. OMIM. *Maple syrup urine disease; MSUD.* URL: <https://www.omim.org/entry/248600?search=maple%20syrup%20urine%20disorder&highlight=disorder%20maple%20syrup%20urine> [date of access: 05.06.2021].
15. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple syrup urine disease. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/> [date of access: 05.06.2021].
16. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency summary genetic counseling. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk1524> [date of access: 05.06.2021].
17. Al-Sadeq DW, Nasrallah GK. The spectrum of mutations of homocystinuria in the MENA region. *Genes.* 2020; 11(3): 330. doi: 10.3390/genes11030330
18. Morris AAM, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TIM, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2017; 40(1): 49-74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0
19. Coughlin CR, Swanson MA, Kronquist K, Acquaviva C, Hutchin T, Rodríguez-Pombo P, et al. The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in GLDC and AMT. *Genet Med.* 2017; 19(1): 104-111. doi: 10.1038/gim.2016.74
20. Van Hove J, Coughlin S, Swanson M, Hennermann JB, Adam MP, Ardinger HH. Nonketotic hyperglycinemia. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1357/> [date of access: 05.06.2021].
21. Fan L, Zhao J, Jiang L, Xie L, Ma J, Li X, et al. Molecular, biochemical, and clinical analyses of five patients with carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *J Clin Lab Anal.* 2020; 34(4): e23124. doi: 10.1002/jcla.23124
22. OMIM. *Carbamoyl phosphate synthetase I deficiency, hyperammonemia due to.* URL: <https://www.omim.org/entry/237300?search=Carbamoylphosphat%20synthetase%20deficiency&highlight=carbamoylphosphat%20deficiency%20synthetase> [date of access: 05.06.2021].
23. OMIM. *Ornithine transcarbamylase deficiency, hyperammonemia due to.* URL: <https://www.omim.org/entry/311250?search=Ornithine%20Transcarbamylase%20Deficiency&highlight=deficiency%20ornithine%20transcarbamylase> [date of access: 05.06.2021].
24. OMIM. *Citrullinemia, classic.* URL: <https://www.omim.org/entry/215700?search=ASS1%20deficiency&highlight=ass1%20deficiency> [date of access: 5.06.2021].
25. OMIM. *Argininosuccinic aciduria.* URL: <https://www.omim.org/entry/207900?search=Argininosuccinate%20Lyase%20Deficiency&highlight=argininosuccinate%20deficiency%20lyase> [date of access: 05.06.2021].

26. OMIM. *Argininemia*. URL: <https://www.omim.org/entry/207800?search=Arginase%20Deficiency&highlight=arginase%20deficiency> [date of access: 5.06.2021].
27. OMIM. *Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome; HHHS*. URL: <https://www.omim.org/entry/238970?search=Hyperornithinemia&highlight=hyperornithinemia> [date of access: 05.06.2021].
28. OMIM. *Citrullinemia, type II, neonatal-onset*. URL: <https://www.omim.org/entry/605814?search=Citrin%20Deficiency&highlight=citrin%20deficiency> [date of access: 5.06.2021].
29. Mew NA, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders overview. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/> [date of access: 05.06.2021].
30. Foschi FG, Morelli MC, Savini S, Dall'Aglio AC, Lanzi A, Cescon M, et al. Urea cycle disorders: A case report of a successful treatment with liver transplant and a literature review. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(13): 4063-4068. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.4063
31. Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, Simpson K. Ornithine transcarbamylase deficiency. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk154378> [date of access: 05.06.2021].
32. Camacho J, Rioseco-Camacho N. Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk97260> [date of access: 05.06.2021].
33. Nagamani S, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med*. 2012; 14(5): 501-507. doi: 10.1038/gim.2011.1
34. Zhou X, Cui Y, Han J. Methylmalonic acidemia: Current status and research priorities. *Intractable Rare Dis Res*. 2018; 7(2): 73-78. doi: 10.5582/irdr.2018.01026
35. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Е., Бушуева Т.В., Вишнёва Е.А., Глоба О.В., и др. Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14(4): 258-271. doi: 10.15690/pf.v14i4.1757
36. Frasera JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: Clinical management update. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(6): 682-693. doi: 10.1097/MOP.0000000000000422
37. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic acidemia. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk92946> [date of access: 05.06.2021].
38. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Guillén-López S, López-Mejía L, Belmont-Matínez L, Sokolsky TD, et al. Molecular analysis using targeted next generation DNA sequencing and clinical spectrum of Mexican patients with isovaleric acidemia. *Clin Chim Acta*. 2020; 501: 216-221. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.041
39. Schlune A, Riederer A, Mayatepek E, Ensenauer R. Aspects of newborn screening in isovaleric acidemia. *Int J Neonatal Screen*. 2018; 4(1): 7. doi: 10.3390/ijns4010007
40. Larson A, Goodman S. Glutaric acidemia type 1. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk546575> [date of access: 05.06.2021].
41. Canda E, Kalkan S, Coker M. Biotinidase deficiency: Prevalence, impact and management strategies. *Pediatr Heal Med Ther*. 2020; 11: 127-133. doi: 10.2147/PHMT.S198656
42. OMIM. *Carnitine palmitoyltransferase I, liver; CPT1A*. URL: <https://www.omim.org/entry/600528?search=cpt1a&highlight=cpt1a> [date of access: 5.06.2021].
43. Hui-ming Y, Hao H, Aisha A, Bing-bing F, Jing L, Zheng-jun J, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with c.199-10 T>G and novel c.1A>G mutation: Two case reports and brief literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(45): e8549. doi: 10.1097/MD.00000000000008549
44. OMIM. *Carnitine palmitoyltransferase II; CPT2*. URL: <https://www.omim.org/entry/600650?search=CPT2&highlight=cpt2> [date of access: 05.06.2021].
45. OMIM. *Carnitine deficiency, systemic primary; CDSP*. URL: <https://www.omim.org/entry/212140?search=Systemic%20primary%20%20carnitine%20deficiency&highlight=carnitine%20deficiency%20primary%20systemic> [date of access: 05.06.2021].
46. OMIM. *Acyl-CoA dehydrogenase, very long-chain; ACADVL*. URL: <https://www.omim.org/entry/609575?search=ACADVL&highlight=acadvl> [date of access: 05.06.2021].
47. OMIM. *Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency*. URL: <https://www.omim.org/entry/609016?search=long-chain%203hydroxy%20acylCoA%20dehydrogenase%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%22long%20chain%22%20%283hydroxy%7Chydroxy%29%20%28acylcoa%7C%20%29%20deficiency%20dehydrogenase%20longchain> [date of access: 05.06.2021].
48. OMIM. *Mitochondrial trifunctional protein deficiency; MTPD*. URL: <http://www.omim.org/entry/609015?search=Trifunctional%20protein%20deficiency&highlight=%28protein%7Cproteinaceous%29%20deficiency%20trifunctional> [date of access: 05.06.2021].
49. OMIM. *Acyl-CoA dehydrogenase, medium-chain, deficiency of; ACADM*. URL: <https://www.omim.org/entry/201450?search=mediumchain%20acylCoA%20dehydrogenase%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%22medium%20chain%22%20%28acylcoa%7C%20%29%20deficiency%20dehydrogenase%20mediumchain> [date of access: 5.06.2021].
50. OMIM. *Acyl-CoA dehydrogenase, short-chain, deficiency of; ACADS*. URL: <https://www.omim.org/entry/201470?search=shortchain%20acylCoA%20dehydrogenase%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%22short%20chain%22%20%28acylcoa%7C%20%29%20deficiency%20dehydrogenase%20shortchain> [date of access: 05.06.2021].
51. OMIM. *Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; MADD*. URL: <https://www.omim.org/entry/231680?search=Multiple%20acylCoA%20dehydrogenase%20%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%28acylcoa%7C%20%28multiple%7Cmultiplicity%29%20%29%20deficiency%20dehydrogenase> [date of access: 05.06.2021].
52. Merritt JL, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med*. 2018; 6(24): 473. doi: 10.21037/atm.2018.10.57
53. Vishwanath VA. Fatty acid beta-oxidation disorders: A brief review. *Ann Neurosci*. 2016; 23(1): 51-55. doi: 10.1159/000443556
54. Knottnerus S, Bleeker J, Wüst R, Ferdinandusse S, IJlst L, Wijburg FA, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018; 19(1): 93-106. doi: 10.1007/s11154-018-9448-1

REFERENCES

1. Stroeva LE, Mozjukhina LI, Ratinskaya NV, Kirillova VS, Goryacheva NY. Clinical masks of inborn errors of metabolism. *V Pichuginskie chteniya. Aktual'nye problemy sovremennoy pediatrii. Sbornik trudov konferentsii*. 2017; 354-359. (In Russ.).
2. Green NS, Dolan SM, Murray TH. Newborn screening: Complexities in universal genetic testing. *Am J Public Health*. 2006; 96(11): 1955-1959. doi: 10.2105/AJPH.2005.070300
3. Pechatnikova NL, Brukhanova NO, Potekhin OE, Vitkovskaya IP, Petraykina IE. Inherited metabolic diseases. *Moscow Medicine Journal*. 2017; 6(21): 16-20. (In Russ.).
4. 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. (In Russ.). doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105
5. Nikolayeva EA, Mamedov IS, Zolkina IV. Current technologies for the diagnosis of inherited amino acid metabolic diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2011; 56(4): 20-30. (In Russ.).
6. Martynovich NN, Globenko NE, Kuznetsova SN. Clinical and laboratory markers of hereditary metabolic diseases in children of the first half of life. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 73-78. (In Russ.). doi: 10.29413/abs.2020-5.4.10
7. Zakharova EYu, Izhevskaya VL, Baydakova GV, Ivanova TA, Chumakova OV, Kutsev SI. Newborn screening for inherited metabolic diseases: Key issues. *Medical Genetics*. 2017; 16(10): 3-13. (In Russ.).
8. Aliu E, Kanungo S, Arnold GL. Amino acid disorders. *Ann Transl Med*. 2018; 6(24): 471. doi: 10.21037/atm.2018.12.12
9. Van Wegberg A, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1): 162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2
10. Morrow G, Tanguay RM. Biochemical and clinical aspects of hereditary tyrosinemia type 1. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 959: 9-21. doi: 10.1007/978-3-319-55780-9_2
11. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, Karnebeek CD, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: A US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*. 2017; 19(12). doi: 10.1038/gim.2017.101
12. Zatkova A, Ranganath LK. Alkaptonuria: Current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2020; 13: 37-47. doi: 10.2147/TACG.S186773
13. Feng W, Jia J, Guan H, Tian Q. Case report: Maple syrup urine disease with a novel DBT gene mutation. *BMC Pediatr*. 2019; 19(1): 494. doi: 10.1186/s12887-019-1880-1
14. OMIM. *Maple syrup urine disease; MSUD*. URL: <https://www.omim.org/entry/248600?search=maple%20syrop%20urine%20disoder&highlight=disoder%20maple%20syrop%20urine> [date of access: 05.06.2021].
15. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple syrup urine disease. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/> [date of access: 05.06.2021].
16. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency summary genetic counseling. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk1524> [date of access: 05.06.2021].
17. Al-Sadeq DW, Nasrallah GK. The spectrum of mutations of homocystinuria in the MENA region. *Genes*. 2020;11(3): 330. doi: 10.3390/genes11030330
18. Morris AAM, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TIM, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2017; 40(1): 49-74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0
19. Coughlin CR, Swanson MA, Kronquist K, Acquaviva C, Hutchin T, Rodríguez-Pombo P, et al. The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in GLDC and AMT. *Genet Med*. 2017; 19(1): 104-111. doi: 10.1038/gim.2016.74
20. Van Hove J, Coughlin S, Swanson M, Hennermann JB, Adam MP, Ardinger HH. Nonketotic hyperglycinemia. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1357/> [date of access: 05.06.2021].
21. Fan L, Zhao J, Jiang L, Xie L, Ma J, Li X, et al. Molecular, biochemical, and clinical analyses of five patients with carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *J Clin Lab Anal*. 2020; 34(4): e23124. doi: 10.1002/jcla.23124
22. OMIM. *Carbamoyl phosphate synthetase I deficiency, hyperammonemia due to*. URL: <https://www.omim.org/entry/237300?search=Carbamoylphosphat%20synthetase%20deficiency&highlight=carbamoylphosphat%20deficiency%20synthetase> [date of access: 05.06.2021].
23. OMIM. *Ornithine transcarbamylase deficiency, hyperammonemia due to*. URL: <https://www.omim.org/entry/311250?search=Ornithine%20Transcarbamylase%20Deficiency&highlight=deficiency%20ornithine%20transcarbamylase> [date of access: 05.06.2021].
24. OMIM. *Citrullinemia, classic*. URL: <https://www.omim.org/entry/215700?search=ASS1%20deficiency&highlight=ass1%20deficiency> [date of access: 5.06.2021].
25. OMIM. *Argininosuccinic aciduria*. URL: <https://www.omim.org/entry/207900?search=Argininosuccinate%20Lyase%20Deficiency&highlight=argininosuccinate%20deficiency%20lyase> [date of access: 05.06.2021].
26. OMIM. *Argininemia*. URL: <https://www.omim.org/entry/207800?search=Arginase%20Deficiency&highlight=arginase%20deficiency> [date of access: 5.06.2021].
27. OMIM. *Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome; HHHS*. URL: <https://www.omim.org/entry/238970?search=Hyperornithinemia&highlight=hyperornithinemia> [date of access: 05.06.2021].
28. OMIM. *Citrullinemia, type II, neonatal-onset*. URL: <https://www.omim.org/entry/605814?search=Citrin%20Deficiency&highlight=citrin%20deficiency> [date of access: 5.06.2021].
29. Mew NA, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders overview. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/> [date of access: 05.06.2021].
30. Foschi FG, Morelli MC, Savini S, Dall'Aglio AC, Lanzi A, Cescon M, et al. Urea cycle disorders: A case report of a successful treatment with liver transplant and a literature review. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(13): 4063-4068. doi: 10.3748/wjg.v21.i13.4063
31. Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, Simpson K. Ornithine transcarbamylase deficiency. In: *GeneReviews*®. Seattle

(WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk154378> [date of access: 05.06.2021].

32. Camacho J, Rioseco-Camacho N. Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk97260> [date of access: 05.06.2021].

33. Nagamani S, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med*. 2012; 14(5): 501-507. doi: 10.1038/gim.2011.1

34. Zhou X, Cui Y, Han J. Methylmalonic acidemia: Current status and research priorities. *Intractable Rare Dis Res*. 2018; 7(2): 73-78. doi: 10.5582/irdr.2018.01026

35. Baranov AA, Namasova-Baranova LS, Borovik TE, Bushueva TV, Vishneva EA, Globa OV, et al. Methylmalonic aciduria in children: Clinical recommendations. *Pediatric Pharmacology*. 2017; 14(4): 258-271. (In Russ.). doi: 10.15690/pf.v14i4.1757

36. Fräsera JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: Clinical management update. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(6): 682-693. doi: 10.1097/MOP.0000000000000422

37. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. Propionic acidemia. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk92946> [date of access: 05.06.2021].

38. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Guillén-López S, López-Mejía L, Belmont-Matínez L, Sokolsky TD, et al. Molecular analysis using targeted next generation DNA sequencing and clinical spectrum of Mexican patients with isovaleric acidemia. *Clin Chim Acta*. 2020; 501: 216-221. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.041

39. Schlune A, Riederer A, Mayatepek E, Ensenauer R. Aspects of newborn screening in isovaleric acidemia. *Int J Neonatal Screen*. 2018; 4(1): 7. doi: 10.3390/ijns4010007

40. Larson A, Goodman S. Glutaric acidemia type 1. In: *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. URL: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk546575> [date of access: 05.06.2021].

41. Canda E, Kalkan S, Coker M. Biotinidase deficiency: Prevalence, impact and management strategies. *Pediatr Heal Med Ther*. 2020; 11: 127-133. doi: 10.2147/PHMT.S198656

42. OMIM. *Carnitine palmitoyltransferase I, liver; CPT1A*. URL: <https://www.omim.org/entry/600528?search=cpt1a&highlight=cpt1a> [date of access: 5.06.2021].

43. Hui-ming Y, Hao H, Aisha A, Bing-bing F, Jing L, Zheng-jun J, et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with c.199-10 T>G and novel c.1A>G mutation: Two case reports and brief literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(45): e8549. doi: 10.1097/MD.00000000000008549

44. OMIM. *Carnitine palmitoyltransferase II; CPT2*. URL: <https://www.omim.org/entry/600650?search=CPT2&highlight=cpt2> [date of access: 05.06.2021].

45. OMIM. *Carnitine deficiency, systemic primary; CDSP*. URL: <https://www.omim.org/entry/212140?search=Systemic%20primary%20carnitine%20deficiency&highlight=carnitine%20deficiency%20primary%20systemic> [date of access: 05.06.2021].

46. OMIM. *Acyl-CoA dehydrogenase, very long-chain; ACADVL*. URL: <https://www.omim.org/entry/609575?search=ACADVL&highlight=acadvl> [date of access: 05.06.2021].

47. OMIM. *Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency*. URL: <https://www.omim.org/entry/609016?search=long-chain%203hydroxy%20acylCoA%20dehydrogenase%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%22long%20chain%22%20%283hydroxy%7Chydroxy%29%20%28acylcoa%7C%20%29%20deficiency%20dehydrogenase%20longchain> [date of access: 05.06.2021].

48. OMIM. *Mitochondrial trifunctional protein deficiency; MTPD*. URL: <http://www.omim.org/entry/609015?search=Trifunctional%20protein%20deficiency&highlight=%28protein%7Cproteinaceous%29%20deficiency%20trifunctional> [date of access: 05.06.2021].

49. OMIM. *Acyl-CoA dehydrogenase, medium-chain, deficiency of; ACADMD*. URL: <https://www.omim.org/entry/201450?search=mediumchain%20acylCoA%20dehydrogenase%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%22medium%20chain%22%20%28acylcoa%7C%20%29%20deficiency%20dehydrogenase%20mediumchain> [date of access: 5.06.2021].

50. OMIM. *Acyl-CoA dehydrogenase, short-chain, deficiency of; ACADSD*. URL: <https://www.omim.org/entry/201470?search=shortchain%20acylCoA%20dehydrogenase%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%22short%20chain%22%20%28acylcoa%7C%20%29%20deficiency%20dehydrogenase%20shortchain> [date of access: 05.06.2021].

51. OMIM. *Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; MADD*. URL: <https://www.omim.org/entry/231680?search=Multiple%20acylCoA%20dehydrogenase%20%20deficiency&highlight=%22acyl%7Ccoa%22%20%28acylcoa%7C%20%28multiple%7Cmultiplicity%29%20%29%20deficiency%20dehydrogenase> [date of access: 05.06.2021].

52. Merritt JL, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med*. 2018; 6(24): 473. doi: 10.21037/atm.2018.10.57

53. Vishwanath VA. Fatty acid beta-oxidation disorders: A brief review. *Ann Neurosci*. 2016; 23(1): 51-55. doi: 10.1159/000443556

54. Knottnerus S, Bleeker J, Wüst R, Ferdinandusse S, IJlst L, Wijburg FA, et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018; 19(1): 93-106. doi: 10.1007/s11154-018-9448-1

Сведения об авторах

Бугун Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: clinica_zam1@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>

Мартынович Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mn-07@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6250-750X>

Богоносова Галина Петровна – аспирант лаборатории педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: us.galina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9039-2743>

Астахова Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tatjana_astahova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Information about the authors

Olga V. Bugun – Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Clinical Work, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: clinica_zam1@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2162-3683>

Natalya N. Martynovich – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Irkutsk State Medical University, e-mail: mn-07@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6250-750X>

Galina P. Bogonosova – Postgraduate at the Laboratory of Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: us.galina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9039-2743>

Tatjana A. Astahova – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tatjana_astahova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1427-4734>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>