

Лекарственный вестник. 2022. Т. 23, № 2. С. 48–54.

В помощь практическому врачу

Научная статья

УДК 616-079:616-08-039.12

БОЛЕЗНЬ «КЛЕНОВОГО СИРОПА»: КЛИНИКА И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

*Григорий Владимирович Клиточенко*¹✉, *Наталья Владимировна Малюжинская*²,
*Ольга Владимировна Полякова*³, *Анна Петровна Скиба*⁴

^{1, 2, 3, 4} Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра детских болезней педиатрического факультета, Волгоград, Россия

¹ ✉ klitoch@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9341-2298>

² maluzginskaia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4624-8813>

³ olvpolyakova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6006-8136>

⁴ anna-patashova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4901-3043>

Аннотация. В статье представлены современные данные о возможностях диагностики и лечения наследственных нарушений обмена лейцина, изолейцина, валина у детей. Представлены также данные о клинических проявлениях и патогенезе. Особое внимание уделено терапии метаболических кризов.

Ключевые слова: дети, болезнь «кленового сиропа», клиника, диагностика, лечение

Болезнь «кленового сиропа» – наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное дефицитом дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью и нарушением метаболизма аминокислот лейцина, изолейцина, валина. Относится к классу редких (орфанных) заболеваний. Встречается в различных популяциях с частотой среди новорожденных 1 : 185 000.

Заболевание вызвано дефицитом дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью, обеспечивающей окислительное декарбоксилирование (второй этап катаболизма) лейцина, изолейцина и валина. Тип наследования – ауто-сомно-рецессивный.

ПАТОГЕНЕЗ связан с нарушением обмена и накоплением разветвленно-почечных аминокислот, накоплением в биологических жидкостях их дериватов – 2-кетоизокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кетоизовалериановой кислот. Основной нейротоксический эффект обусловлен высоким уровнем лейцина и его мета-

болитов. Отмечается дефицит других нейтральных аминокислот (аланина, глицина, глутамина, тирозина, триптофана), страдает их внутриклеточный транспорт, что ведет к нейромедиаторным расстройствам. Большую роль в патогенезе играет кетоацидоз, гипонатриемия, отек и атрофия ткани мозга, вторичная гипераммониемия, недостаточность глюконеогенеза и гипогликемия, а также дисфункция митохондриальной дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования [1].

КЛАССИФИКАЦИЯ. Выделяют следующие клинико-генетические формы болезни «кленового сиропа»:

- классическая, или неонатальная (наиболее частая);
- промежуточная;
- интермиттирующая;
- тиамин-зависимая;
- обусловленная дефицитом ЕЗ-протеина и сопровождающаяся лактат-ацидозом (митохондриальное заболевание) [2].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. В большинстве случаев заболевание имеет приступное течение. Приступ провоцируется факторами, ведущими к усилению процессов катаболизма: интеркуррентные заболевания, хирургическое вмешательство, потребление большого количества белка и др. Первые симптомы классической формы появляются на первой неделе жизни ребенка, иногда сразу после первого кормления. Остро без видимых причин ухудшается общее состояние, отмечаются генерализованные судороги, повышенная возбудимость, резкий крик, отказ от пищи, упорная рвота, мышечная гипертония, развиваются признаки обезвоживания. Затем возбуждение сменяется вялостью, угнетением ЦНС, комой. Периоды мышечного гипертонуса чередуются с выраженной гипотонией. На коже появляются эритематозные высыпания, сухость. Обращает внимание необычный ароматический запах мочи, описанный как запах кленового сиропа. Заболевание протекает очень тяжело и нередко приводит к летальному исходу (основная причина смерти – отек мозга).

Дети резко отстают в психомоторном развитии. В неврологическом статусе определяется мышечная дистония, пирамидные нарушения, судорожный синдром [3].

В связи с развивающимся иммунодефицитом отмечается склонность к повторным инфекционным заболеваниям. В ряде случаев возникает панкреатит. МРТ головного мозга выявляет признаки диффузного отека мозговой ткани (особенно в острый период), изменение белого вещества мозга, мозжечка и базальных ганглиев (бледного шара), таламуса, ствола мозга, внутренней и наружной капсулы.

Интермиттирующая форма болезни характеризуется выраженным приступообразным течением. В межприступном периоде у детей часто не обнаруживается клинической симптоматики.

Промежуточная форма отличается менее злокачественным течением без выраженных приступов. Дети отстают в психомоторном развитии, у них отмечаются судороги, мышечная гипотония.

Тиамин-зависимая форма по своим проявлениям и течению сходна с интермиттирующим или промежуточным вариантами, но встречается реже и обычно манифестирует после неонатального периода.

Обменные расстройства в период метаболического криза характеризуются ацидозом, кетозом, высоким содержанием молочной кислоты в крови, гипогликемией. В крови и моче накапливаются аминокислоты с разветвленной цепью – лейцин (в большей степени), изолейцин, валин, а также аллоизолейцин, служащий диагностическим маркером заболевания. С мочой экскретируются органические кислоты, присутствие которых обуславливает необычный запах, а также положительную пробу с реактивом Феллинга или 2,4-динитрофенилгидразином. В крови снижено содержание аланина, глицина, может наблюдаться гипонатриемия.

Активность ключевого фермента (дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью) в лейкоцитах и фибробластах при классической форме болезни составляет менее 2 % от нормы, при интермиттирующей, промежуточной и тиамин-зависимой формах – 5–20, 3–30 и около 40 % соответственно.

При форме заболевания, обусловленной дефицитом Е3-протеина, первые признаки обычно появляются в возрасте старше 8 недель: прогрессирующее отставание психомоторного развития, рвота, гипотония или дистония, нарушения дыхания. Выявляется метаболический ацидоз, повышение в крови уровня лактата, пирувата, кетоглutarовой кислоты, лейцина, изолейцина, валина, периодическая гипогликемия.

ДИАГНОСТИКА болезни «кленового сиропа» основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза, клинических проявлений, результатах анализа уровня аминокислот лейцина, изолейцина, валина в крови с подсчетом соотношения лейцин/аланин, определении почечной экскреции органических кислот. Основными методами подтверждения диагноза являются биохимические: tandemная масс-спектрометрия (МС/МС), аминокислотный анализ, газовая хроматография-масс-спектрометрия.

Для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования проводится молекулярно-генетическое исследование.

Обследованию на болезнь «кленового сиропа» подлежат следующие группы детей:

- дети любого возраста из семей, имеющих больных с данным заболеванием (в первую очередь братья и сестры больного);

- дети первых дней и недель/месяцев жизни, у которых после некоторого периода (иногда очень короткого, в течение 1–2 суток) удовлетворительного состояния появились отказ от еды, рвота, раздражительность или летаргия, гипотония/дистония, судороги, атаксия, кома, метаболический ацидоз, кетонурия, своеобразный запах мочи;

- дети любого возраста в состоянии кетоацидотического криза;

- дети, отстающие в психомоторном развитии, с эпилепсией, нарушением мышечного тонуса.

Для установления диагноза болезни «кленового сиропа» у пациентов с клиническими симптомами заболевания специфическими диагностическими тестами следует считать:

- количественное определение лейцина, изолейцина, валина, аллоизолейцина, аланина в крови;

- количественное определение 2-кето-изокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кето-изовалериановой, 2-гидрокси-изовалериановой, 2-гидрокси-изокапроновой, 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислот в моче;

- выявление мутаций в генах BCKDHA или BCKDHB или DBT [4].

Биохимические методы являются основными для подтверждения диагноза. Повышение концентрации аминокислот лейцина, изолейцина, валина в крови и моче выявляют с помощью методов высокоэффективной жидкостной хроматографии или тандемной масс-спектрометрии.

Высокоспецифичными маркерами заболевания являются L-аллоизолейцин и гидроксиизовалериановая кислота (производные накапливающихся продуктов аномального обмена L-изолейцина и кетоиовалериановой кислоты), которые обнаруживают в крови больных детей.

Методом газовой хроматографии масс-спектрометрии в моче пациентов выявляют высокие концентрации разветвленных кетокислот: 2-кето-изокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кето-изовалериановой, 2-гидрокси-изовалериановой, 2-гидрокси-изокапроновой, 2-гидрокси-3-метилвалериановой. В норме их концентрация составляет 0–2 ммоль/моль креатинина, у пациентов с болезнью «кленового сиропа» повышается в десятки и сотни раз.

Молекулярно-генетические методы. Выявление мутаций в генах, ответственных за разви-

тие болезни «кленового сиропа», не является строго необходимым для подтверждения диагноза у пациента. При этом выявление первичного молекулярногенетического дефекта требуется для проведения пренатальной и преимплантационной диагностики в семье.

У пациентов с болезнью «кленового сиропа» выявляют мутации в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Частых мутаций в данных генах не описано, необходимо проведение полного анализа генов методом прямого секвенирования.

Дифференциальная диагностика проводится с гипоксическими поражениями нервной системы, внутричерепными кровоизлияниями, внутриутробными инфекциями и наследственными нарушениями обмена веществ, в частности, с другими формами органических ацидурий.

ЛЕЧЕНИЕ. Стратегия лечения больных заключается в снижении образования токсичных метаболитов, прежде всего лейцина, а также изолейцина и валина, предупреждении развития кетоацидоза, поражения тканей головного мозга и внутренних органов с обеспечением процессов анаболизма, нормального роста и нутритивного статуса детей.

При подозрении на наследственное нарушение аминокислотного обмена начинать диетическое лечение необходимо сразу после взятия анализов, не дожидаясь их результатов. До получения результатов, подтверждающих метаболическое заболевание, следует ограничить поступление белка: для детей первого полугодия жизни допустимо только грудное вскармливание или вскармливание детскими молочными смесями с низким содержанием белка (1,2–1,3 г/100 мл восстановленного продукта). Для детей старше 6 месяцев – исключение высокобелковых продуктов (мясо, творог, рыба) из рациона.

После подтверждения диагноза тактика лечения основана на следующих принципах:

- ограничение поступления лейцина, изолейцина и валина с пищей до максимально переносимого уровня;

- обеспечение физиологической потребности в других аминокислотах, энергии и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма;

- кофакторная терапия тиамином;
- назначение левокарнитина для усиления связывания накапливающихся органических кислот;
- исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма;
- контролирование кислотно-основного состояния крови, предотвращение развития кетоацидоза;
- поддержание водно-электролитного баланса с предотвращением отека мозга;
- интенсивная терапия в период метаболического криза.

Основным компонентом комплекса лечения больных служит диетотерапия с ограничением натурального белка и тиамин (при тиамин-зависимой форме). Терапию дополняют назначением левокарнитина, других витаминов группы В, по показаниям антиконвульсантов, симптоматических средств.

Основные принципы диетического лечения:

- строгое ограничение белка натуральных пищевых продуктов с целью сведения к необходимому минимуму поступления в организм лейцина, изолейцина, валина. Для детей первого полугодия жизни ограничение распространяется на материнское молоко, детские молочные или соевые смеси, для детей второго полугодия жизни и старше – запрет на введение в качестве прикорма высокобелковых продуктов (мяса, рыбы, творога, яиц, молочных продуктов, бобовых);
- обязательная компенсация дефицита белка за счет использования специализированных смесей на основе аминокислот без лейцина, изолейцина, валина, соответствующих возрастным потребностям ребенка в основных пищевых веществах и энергии. В начале лечения и в период метаболических кризов в течение 24–72 часов (не более) использовать только специализированную смесь аминокислот;
- обеспечение достаточной энергетической ценности рациона для поддержания процессов анаболизма и предотвращения активации катаболизма;
- обеспечение пациента достаточным количеством жидкости;
- дробные кормления без длительных перерывов во избежание голодания, особенно у детей грудного и раннего возраста;

- психологическая поддержка и обучение родителей правилам организации диетотерапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза [5].

Диетотерапия в межприступный период.

В межприступный период диетотерапия осуществляется в соответствии с вышеописанными принципами:

- общий белок лечебного рациона рассчитывается исходя из возрастных потребностей ребенка, а также с учетом толерантности пациента к белку в зависимости от формы заболевания и тяжести его течения;
- квота белка натуральных продуктов назначается с учетом минимальной потребности в патогенетически значимых аминокислотах (лейцине, валине, изолейцине) и с учетом содержания лейцина в натуральных продуктах (1 г натурального белка содержит от 50 до 80 мг лейцина);
- для ребенка разрабатывается индивидуальный рацион, в котором квота натурального белка составляет от 5 до 12 г в сутки и обеспечивается за счет низкобелковых продуктов (овощей, фруктов, специализированных низкобелковых круп и продуктов на основе крахмала);
- с целью компенсации дефицита белка используются специализированные продукты на основе аминокислот без лейцина, изолейцина и валина и добавки отдельных аминокислот валина и изолейцина.

Потребность в изолейцине и валине ниже, чем в лейцине. Если наблюдается резкое снижение изолейцина и валина в плазме крови могут развиваться тяжелый энтеропатический акродерматит и мегалобластная анемия. В этих случаях необходима компенсация дефицита изолейцина и валина с помощью монодобавок соответствующих аминокислот [начальная доза изолейцина или валина 50–100 мг в сутки (в два приема) с целью поддержания их уровня в сыворотке крови не ниже 200–400 мкмоль/л].

При установлении диагноза болезни «кленового сиропа» для дифференцирования с тиамин-зависимой формой заболевания рекомендуется осуществлять пробное лечение тиамином, который назначается в дозе 10 мг/кг/сут. сроком на 2 недели. Нормализация уровня разветвленно-цепочечных аминокислот и их метаболитов дает

основание для установления тиамин-зависимой формы. В дальнейшем дети продолжают получать тиамин в дозе 50–300 мг/сут. Дополнительно назначают диету с умеренным ограничением белка натуральных продуктов [6].

С целью усиления связывания метаболитов аминокислот с разветвленной цепью больным на длительный срок (на 3–6 месяцев) назначают карнитин из расчета 50–75 мг/кг/сут. в 2–3 приема. Дополнительно в лечении используют витамины группы В в возрастных дозах.

По показаниям назначают антиконвульсанты. Ноотропные препараты применяют с осторожностью во избежание провокации эпилептических приступов.

Лечение детей в период метаболического криза. Метаболические кризы, ведущие к критическим, угрожающим жизни состояниям, при болезни «кленового сиропа» характеризуются остро возникающей энцефалопатией, сопровождающейся дистонией, судорогами, приступами рвоты, признаками отека мозга. Состояние детей быстро ухудшается, вплоть до комы. Кризы обычно провоцируются неблагоприятными факторами, которые обуславливают усиление процессов клеточного катаболизма с накоплением преимущественно лейцина, а также других аминокислот с разветвленной цепью.

Факторы, провоцирующие метаболический криз:

- прием белка, лейцина, изолейцина и валина в количестве, превышающем толерантность организма больного ребенка;
- недоедание, низкая калорийность рациона, длительное голодание;
- интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные инфекционные заболевания;
- физическая или психоэмоциональная нагрузка.

Тяжесть состояния обусловлена выраженным метаболическим кетоацидозом, гипонатриемией, угрозой отека мозга. Может иметь место гипогликемия. Метаболический криз является показанием для госпитализации и проведения интенсивной терапии.

Лечение метаболического криза должно начинаться незамедлительно. Лечебные мероприятия направлены на прекращение накопления и усиление выведения из организма раз-

ветвленно-цепочечных аминокислот (в первую очередь лейцина) и их токсичных производных.

Интенсивная терапия в период криза включает коррекцию кетоацидоза, водно-электролитных нарушений с отеком мозга, дополнительное введение глюкозы для энергетической поддержки и уменьшения интенсивности процессов катаболизма, активацию связывания накапливающихся органических кислот путем введения левокарнитина, коррекцию диетотерапии.

При отсутствии быстрой положительной реакции на интенсивную терапию, сохраняющемуся кетоацидозе и гипераммониемии, для более эффективного выведения токсичных метаболитов проводят перитонеальный диализ или гемодиализ.

Диетотерапия детей в период метаболического криза:

- перевести ребенка на питание исключительно смесью аминокислот без лейцина, валина, изолейцина (не более чем на 72 часа) в режиме дробных и частых кормлений с промежутками между кормлениями 2–3 часа, возможно непрерывное капельное вскармливание через инфузомат. При наличии срыгиваний, рвоты, отказа от еды – кормление через назогастральный зонд или гастростому;

- количество общего потребляемого белка должно быть не ниже безопасного уровня;

- обеспечить высококалорийное питание за счет использования 5–10 % глюкозы, глюкозополлимерных растворов (мальтодекстрин) в дополнение к смеси на основе аминокислот, а также липидов до 1 г/кг/сут., при необходимости вводят инсулин;

- через 24–72 часа от начала лечения медленное постепенное введение продуктов, содержащих натуральный белок. С целью поддержания энергетической ценности рациона продолжают использовать мальтодекстрин. Пища должна иметь щадящую кулинарную обработку;

- увеличение квоты натурального белка проводят в соответствии с нутритивным статусом ребенка, для детей первого года жизни следует учитывать, что содержание лейцина в грудном молоке составляет 1 мг/мл;

- в тяжелых случаях назначают парентеральное питание с использованием аминокис-

лотных смесей, липидов, растворов глюкозы для в/в введения;

- при отсутствии эффекта от интенсивной терапии возможно проведение гемодиализа или перитонеального диализа.

Показано, что благоприятный эффект дает поддержание изолейцина и валина в крови на высоком уровне 500–800 мкмоль/л, создающее конкуренцию для транспорта лейцина в клетку.

Кроме того, рекомендуется дополнительное назначение тирозина, аланина и глутамина (до 100–200 мг/кг) с целью ингибирования перехода лейцина через гематоэнцефалический барьер [7].

Для устранения повторных приступов рвоты больным рекомендуется назначать зофран (ондансетрон) в суточной дозе 0,1–0,2 мг/кг детям раннего возраста, 2 мг – детям в возрасте 2–7 лет, 4 мг – детям в возрасте 8–12 лет (однократно). Препарат может вводиться внутривенно, в свечах, в таблетках или в виде сиропа.

Коррекция метаболического кетоацидоза осуществляется внутривенным введением щелочных растворов гидрокарбоната натрия, трисоля или трисамина. Гидрокарбонат натрия применяется в виде 8,4 и 4,2%-го раствора. Кроме того, больным рекомендуется щелочное питье – раствор соды из расчета 1 чайная ложка на 200 мл воды, щелочные минеральные воды.

Для предотвращения отека мозга, устранения гипонатриемии назначают внутривенное введение 5–10%-го гипертонического раствора хлорида натрия (5–10 мЭкв/кг/сут.) под контролем содержания натрия в крови. С целью повышения осмолярности плазмы и выведения жидкости из ткани мозга используют маннитол вводят внутривенно в суточной дозе 0,5–1,5 г/кг. Доза для детей первого года жизни составляет 5–15 г/сут., для детей младшего возраста – 15–30 г/сут., в старшем возрасте – 30–75 г/сут.

Для усиления дегидратационного эффекта, торможения тубулярной реабсорбции натрия и хлора назначают фуросемид (лазикс) в дозе 1–3 мг/кг 1–2 раза в сутки с интервалом не менее 6 часов. С целью устранения энергетического дефицита и гипогликемии проводят внутривенное введение 10–20%-го раствора глюкозы из расчета 20 мл/кг под контролем содержания глюкозы в крови [6].

Для активации связывания накапливающихся органических кислот суточную дозу карнитина увеличивают до 100–150 мг/кг, внутривенно или внутримышечно.

В случае низкой эффективности проводимой терапии, при неблагоприятном течении болезни с частыми кетоацидотическими кризами осуществляют трансплантацию печени [8].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ. Дети с болезнью «кленового сиропа» часто попадают в отделение патологии детей раннего возраста, инфекционное отделение или реанимацию в состоянии метаболического криза, развившегося на фоне метаболического ацидоза, отека мозга, гипогликемии.

Продолжительность госпитализации зависит от скорости верификации диагноза, коррекции метаболических нарушений путем проведения интенсивной терапии и начала патогенетической диетотерапии, а также от сроков появления положительной динамики со стороны ЦНС и других органов, скорости восстановления показателей глюкозы крови и кислотно-щелочного состояния, ответ на лечение отмечается в течение 5–7 дней. Пребывание в стационаре в среднем составляет 21 день.

После выписки из стационара ребенок должен находиться на амбулаторно-поликлиническом наблюдении у педиатра, невропатолога, генетика, больные с симптоматической эпилепсией нуждаются в наблюдении эпилептолога. Ежемесячно необходимо проводить исследования КЩС крови, 1 раз в 6–12 месяцев рекомендуется контролировать содержание патологических метаболитов в сыворотке крови или моче методом tandemной масс-спектрометрии.

Ежегодно дети должны проходить углубленную диспансеризацию в условиях дневного стационара (длительность госпитализации не менее 10 суток), где также осуществляются необходимые реабилитационные мероприятия.

Родители должны быть обучены правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза. У ребенка при себе всегда должна находиться памятка с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза [9].

ПРОФИЛАКТИКА. Профилактические меры включают медико-генетическое консульти-

рование и пренатальную диагностику. Риск повторения заболевания в семье составляет 25 %. В связи с установлением генного дефекта и локализации мутантного гена профилактика заболевания достигается путем проведения пренатальной диагностики и молекулярно-генетического исследования биоптата хориона с выявлением мутации соответствующего гена или определения органических кислот в амниотической жидкости [5].

ПРОГНОЗ состояния и уровня психического развития больных зависит от многих факторов: формы заболевания и связанной с ней тяжести энзимного дефекта; сроков начала и адекватности специализированного лечения; эффективности интенсивной терапии кетоацидотических кризов, ведущих к отеку головного мозга и глубокому поражению ЦНС. Прогноз для жизни относительно благоприятный при ранней диагностике и тщательном метаболическом контроле [10].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Neurological damage in MSUD: the role of oxidative stress / A. Sitta, G. S. Ribas, C. P. Mescka [et al.] // Cell Mol Neurobiol. 2014. No. 34(2). P. 157–165.
2. Strauss K., Puffenberger E., Morton D. Maple syrup urine disease // Gene Reviews, University of Washington, Seattle, WA. 2006. No. 30. P. 1993–2013.
3. Клиточенко Г. В., Тонконоженко Н. Л., Долецкий А. Н. Неэпилептические судорожные состояния у детей // Лекарственный вестник. 2011. Т. 6, № 3(43). С. 37–41.
4. Burrage L. C., Nagamani S. C., Campeau P. M., Lee B. H. Branched-chain amino acid metabolism: from rare Mendelian diseases to more common disorders // Hum Mol Genet. 2014. No. 23(R1). P. 1–8.
5. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach / M. F. Dianne, A. Courtney, H. Caroline [et al.] // Molecular Genetics and Metabolism. 2014. No. 112. P. 210–217.
6. Баранов А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью «кленового сиропа». М., 2015. 30 с.
7. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена. Методическое письмо / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Т. Э. Боровик [и др.]. М., 2013. 97 с.
8. Domino liver transplantation in maple syrup urine disease: a case report and review of the literature / I. R. Badell, S. I. Hanish, C. B. Hughes [et al.] // Transplant Proc. 2013. No. 45(2). P. 806–809.
9. Singh R. H., Rohr F., Splett P. L. Bridging evidence and consensus methodology for inherited metabolic disorders: creating nutrition guidelines // J Eval Clin Pract. 2013. No. 19(4). P. 584–590.
10. Zeltner N. A., Huemer M., Baumgartner M. R., Landolt M. A. Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism – a systematic review // Orphanet J Rare Dis. 2014. No. 9. P. 159.

Информация об авторах

Клиточенко Г. В. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Малюжинская Н. В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Полякова О. В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Скиба А. П. – ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 24.02.2022; одобрена после рецензирования 16.03.2022;

принята к публикации 12.05.2022