

Профилактика фенилкетонурии как пример системы превентивных мероприятий при орфанных заболеваниях

С.Ш. Яфарова^{1,2}, Р.Ф. Шавалиев³, С.Я. Волгина¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;

²ГАУЗ «Городская детская больница №1», Казань;

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Prevention of phenylketonuria as an example of the system of preventive measures in orphan diseases

S.Sh. Yafarova^{1,2}, R.F. Shavaliyev³, S.Ja. Volgina¹

¹Kazan State medical University, Kazan, Russian Federation;

²City Children hospital №1, Kazan, Russian Federation;

³Children republic clinical hospital, Kazan, Russian Federation

На примере фенилкетонурии рассмотрены современные аспекты профилактики редких болезней. Фенилкетонурия – наследственное заболевание, при отсутствии лечения характеризующееся прогрессирующей умственной отсталостью, эпилепсией, тяжелыми дерматитами, но при ранней диагностике и проведении диетотерапии удается избежать клинических проявлений болезни. Первичная профилактика фенилкетонурии направлена на предупреждение появления больного ребенка в семье и наиболее эффективно осуществляется с помощью медико-генетического консультирования. Вторичная профилактика состоит в пренатальной диагностике патологии, а также проведении неонатального скрининга на фенилкетонурию. К третичной профилактике относятся лечение, абилитация и реабилитация пациентов. На практике указанные подходы тесно взаимосвязаны, что отражено в статье. Подчеркнута роль прегравидарной подготовки женщин, больных фенилкетонурией, для предотвращения синдрома «материнской фенилкетонурии» у будущего ребенка.

Ключевые слова: дети, фенилкетонурия, материнская фенилкетонурия, профилактика, неонатальный скрининг.

Для цитирования: Яфарова С.Ш., Шавалиев Р.Ф., Волгина С.Я. Профилактика фенилкетонурии как пример системы превентивных мероприятий при орфанных заболеваниях. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 124–129. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–124–129

In the article on the example of phenylketonuria, modern aspects of the prevention of rare diseases are considered. Phenylketonuria is a hereditary disease, in the absence of treatment characterized by progressive mental retardation, epilepsy, severe dermatitis, but with early diagnosis and diet therapy, clinical manifestations of the disease can be avoided. Primary prophylaxis of phenylketonuria is aimed at preventing the appearance of a sick child in the family and is most effectively carried out with the help of medical genetic counseling. Secondary prophylaxis consists in prenatal diagnosis of pathology, as well as neonatal screening for phenylketonuria. Tertiary prevention includes treatment, abilitation and rehabilitation of patients. In practice, these approaches are closely interrelated, which is reflected in the article. The role of pregravid preparation of women with phenylketonuria to prevent the syndrome of «maternal phenylketonuria» in a future child is underlined.

Key words: children, phenylketonuria, maternal phenylketonuria, prophylaxis, neonatal screening.

For citation: Yafarova S.Sh., Shavaliyev R.F., Volgina S.Ja. Prevention of phenylketonuria as an example of the system of preventive measures in orphan diseases. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2017; 62:(5): 124–129 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–124–129

Фенилкетонурия (код МКБ-10 – E70.0; OMIM 261600) – аутомно-рецессивное заболевание, вызванное нарушением обмена фенилаланина, поступающего в организм человека с белковой пищей. Этот метаболический дефект приводит к прогрессирующей умственной отсталости, нарушениям поведения, появлению судорожного синдрома, дерматитов. Фенилкетонурия включена в перечень

жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к уменьшению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, утвержденный Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 г. № 403 [1]. В России редкими принято считать болезни, распространенность которых не более 10 на 100 000 населения [2]. К данной категории относятся многие моногенные наследственные болезни, редкие инфекционные, аутоиммунные, онкологические и тератогенные заболевания. Большинство из них имеют инвалидизирующие проявления и неблагоприятный прогноз при отсутствии эффективных методов лечения, приводят к психологическим последствиям для семьи, значимым моральным и экономическим затратам общества и государства. Все указанное определяет актуальность и приоритетность профилактики орфанных болезней.

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Яфарова Сабина Шамильевна – к.м.н., зав. педиатрическим отделением второго поликлинического отделения Городской детской больницы №1, ORCID 0000-0002-1858-3975

Шавалиев Рафаэль Фирнаялович – к.м.н., гл. врач Детской республиканской клинической больницы

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Волгина Светлана Яковлевна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Исторически открытие фенилкетонурии позволило выявить связь между метаболическим нарушением и тяжелым повреждением головного мозга, что привело к дальнейшему развитию новой концепции наследственных болезней обмена в медицине, биохимии, генетике, дало основание с помощью диетотерапии эффективно предотвращать патологические изменения. Кроме того, изобретение метода массового скрининга на фенилкетонурию стало настоящим прорывом в профилактической медицине XX века.

Профилактика — комплекс мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья, включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и распространения заболеваний, их раннее выявление, устранение вредного влияния факторов окружающей среды [2]. Профилактика редких болезней условно делится на первичную (предотвращение зачатия больного ребенка), вторичную (раннее выявление патологии) и третичную (лечение и комплексная реабилитация).

Важное значение имеет *прегравидарная профилактика (преконцепционная)* как комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на оценку состояния здоровья и подготовку супругов к зачатию, последующему вынашиванию и рождению здорового ребенка. Ее рациональное проведение значительно снижает риск появления на свет детей с врожденными пороками, связанными с недостаточной микронутриентной обеспеченностью матери: дефектами нервной трубки (*spina bifida*, анэнцефалия), аномалиями сердца и др. При наличии у пациентки, планирующей рождение ребенка, экстрагенитальной патологии (сахарный диабет, ожирение, болезни щитовидной железы, мочевыделительной системы, пороки сердца и др.) необходимо еще до наступления беременности провести коррекцию нарушений функций органов и систем, добиться ремиссии заболевания, организовать поддерживающую терапию [3]. Необходимо подчеркнуть, что прегравидарная подготовка женщины, больной фенилкетонурией, лежит в основе предупреждения у плода синдрома «материнской фенилкетонурии», что будет рассмотрено ниже.

В то же время главная роль в первичной профилактике редких болезней принадлежит *медико-генетическому консультированию* — специализированной медицинской помощи, основной целью которой служит предупреждение рождения больного ребенка. При этом наиболее эффективным является *проспективное консультирование*, когда риск появления ребенка с патологией определяется еще до наступления беременности или на ранних ее сроках. Это возможно для пар, планирующих беременность и прошедших диагностику для определения гетерозиготного носительства наиболее частых мутаций, а также при обследовании родственников или сибсов больного ребенка. К сожалению, в Рос-

сии около 70% семей обращаются к медицинским генетикам *ретроспективно* — после рождения ребенка с наследственной аномалией для определения прогноза повторения заболевания у будущих детей [4].

Следует отметить, что медико-генетическое консультирование проходит в несколько этапов. Сначала обязательно уточняется диагноз и тип наследования заболевания в конкретной семье, затем на основании родословной рассчитывается генетический риск появления больных детей у пары. После этого врач-генетик должен в доступной форме объяснить паре, обратившейся за помощью, смысл генетического риска и дать соответствующие рекомендации с учетом тяжести течения, продолжительности жизни при прогнозируемой болезни, возможности внутриутробной диагностики и лечения. Так, генетический риск рождения ребенка с фенилкетонурией при гетерозиготном носительстве мутаций гена фенилаланингидроксилазы *PAH* у обоих супругов — 25% при каждой беременности, при наличии фенилкетонурии у одного из супругов и гетерозиготном носительстве мутации у второго — 50%, но, учитывая, что фенилкетонурия курабельное заболевание, для которого есть методы пренатальной диагностики, рекомендуется планировать деторождение. Решение всегда остается за консультирующимися. Дальнейшие этапы медико-генетического консультирования связаны с выбором оптимального метода пренатальной диагностики.

Вторичная профилактика на пренатальном уровне. Пренатальная диагностика позволяет уже в I триместре беременности выявить патологию развития плода и перейти от вероятностного (при медико-генетическом консультировании) к однозначному прогнозированию здоровья ребенка в семьях с отягощенной наследственностью. Современные алгоритмы пренатальной диагностики регламентируют приказы МЗ РФ № 457 от 30.12.2000 г. [5] и № 572н от 01.11.2012 г. [6].

Существуют два уровня пренатальной диагностики (табл. 1). На первом уровне проводится массовое обследование всех беременных женщин в акушерско-гинекологических учреждениях с целью сформировать группы риска по хромосомной патологии и внутриутробному поражению плода: обязательное трехкратное скрининговое ультразвуковое исследование по триместрам; определение уровня не менее двух материнских сывороточных маркеров — α -фетопротеина, свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человеческого (β -ХГЧ), связанного с беременностью плазменного протеина А (PAPP-A).

На второй уровень пренатальной диагностики — в региональные медико-генетические консультации — направляются беременные женщины, у которых выявлены нарушения в развитии плода

при ультразвуковом или биохимическом скрининге, а также все беременные женщины из семей с отягощенным анамнезом по наследственным болезням и врожденным порокам развития. Указанный уровень включает мероприятия по установлению конкретных форм поражения плода, оценке тяжести болезни и прогнозу состояния здоровья ребенка. Инвазивная диагностика выполняется по показаниям с выбором оптимальной ее тактики (хорионбиопсия, плацентоцентез, амниоцентез, кордоцентез) и с последующей цитогенетической диагностикой хромосомных аномалий или установлением моногенного заболевания биохимическими и молекулярно-генетическими методами. Так, при наличии риска рождения ребенка с фенилкетонурией обязательно проводится ДНК-диагностика мутаций у плода.

При выявлении врожденного порока развития, хромосомной или другой наследственной болезни у плода тактика ведения беременности определяется консультативно, о чем делается запись в медицинской документации беременной женщины. Консилиум должен включать врача-генетика, врача ультразвуковой диагностики, врача-акушера-гинеколога, по показаниям врача-неонатолога и других специалистов. При проведении консилиума беременная женщина и члены ее семьи информируются о характере поражения плода, возможных исходах беременности, прогнозе для жизни и здоровья ребенка. При наличии показаний даются рекомендации по прерыванию беременности. В случае корректируемых состояний пренатальный скрининг дает возможность провести необходимые мероприятия как до, так и после рождения ребенка для предот-

Таблица 1. Основные аспекты организации пренатальной диагностики в РФ
Table 1. The main aspects of the organization of prenatal diagnostics in the Russia

Место обследования	Сроки беременности	Мероприятия
Первый уровень (акушерско-гинекологические учреждения)		
Группа обследуемых – все беременные женщины		
Цель – сформировать группы риска по хромосомной патологии и внутриутробному поражению плода		
Медицинская организация, осуществляющая экспертный уровень пренатальной диагностики (например, пренатальный центр)	10–14 нед* 11–14 нед**	– УЗИ плода по определенному алгоритму с соблюдением всех критериев визуализации – Биохимический анализ крови беременной на β-ХГЧ и РАРР-А – Программный комплексный расчет индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией
Медицинская организация, осуществляющая пренатальную диагностику	16–20 нед* 16–18 нед**	Исследование не менее двух сывороточных маркеров: α-фето-протеина и β-ХГЧ
Цель – выявление врожденных аномалий развития плода и эхографических маркеров хромосомных аномалий		
Медицинская организация, осуществляющая пренатальную диагностику	20–24 нед* 18–21 нед**	УЗИ плода
Цель – выявление поздно манифестирующих пороков развития и функциональная оценка состояния плода		
По месту наблюдения беременной женщины	32–34 нед* 30–34 нед**	УЗИ плода
Второй уровень (региональная медико-генетическая консультация или центр)		
Группа обследуемых – беременные женщины из группы высокого риска по рождению ребенка с наследственной болезнью или ВПР: у которых выявлены нарушения в развитии плода на первом уровне; в возрасте от 35 лет и старше; имеющие в анамнезе рождение ребенка с ВПР, хромосомной или моногенной болезнью; с установленным семейным носительством хромосомной аномалии или генной мутации		
Цель – медико-генетическое консультирование (установление или подтверждение пренатального диагноза, определение дальнейшей тактики ведения беременности перинатальным консилиумом врачей)		
Региональная медико-генетическая консультация (центр)	Любые	– УЗИ плода – Допплерография и цветное доплеровское картирование – Кардиотокография с анатомическим анализом результатов (по показаниям) – Инвазивная диагностика по показаниям (аспирация ворсин хориона, плацентоцентез, амниоцентез, кордоцентез)

*Примечание.** Приказ МЗ РФ № 457[5] от 30.12.2000 г.

** Приказ МЗ РФ № 572н от 01.11. 2012 г. [6]. УЗИ – ультразвуковое исследование;

β-ХГЧ – β-субъединица хорионического гонадотропина человеческого;

РАРР-А – связанный с беременностью плазменный протеина А;

ВПР – врожденный порок развития.

Таблица 2. Основные аспекты массового и селективного скрининга [The main aspects of neonatal and selective screening]

Этап	Цель	Место проведения	Мероприятия	Сроки проведения	Спектр болезней	Определяемый метаболит – методы диагностики
Массовый скрининг						
Группа обследуемых – все новорожденные						
Первый	Формирование групп детей с высокой степенью риска наличия болезни на ее доклинической стадии	Родильный дом, детская поликлиника	Забор образцов крови на фильтровальные бланки, доставка в МГК	4-й день жизни (доношенные дети), 7-й день жизни (недоношенные дети)	Фенилкетонурия	Фенилаланин – флуориметрия, тандемная масс-спектрометрия
			Определение метаболита в сухом пятне крови	До 10 дней от забора крови	Врожденный гипотиреоз Муковисцидоз Адреногенитальный синдром Галактоземия	Тиреотропный гормон – иммунофлуоресцентный метод Иммунореактивный трипсин 17-оксипрогестерон – иммуноферментный метод Тотальная галактоза – флуоресцентный метод
Второй	Уточнение диагноза	МГК	Ретест, подтверждающая диагностика	До 48 ч по получении вызова из МГК, далее зависят от подтверждающих методов	Те же	Ретест – те же методы, что на первом этапе (по определенному алгоритму), затем биохимические и молекулярно-генетические методы
Постановка на учет, обеспечение патогенетическим лечением, диспансерное наблюдение						
Селективный скрининг						
Группа пациентов, отобранных на основании клинических критериев (с подозрением на наследственные болезни)						
Первый	Постановка диагноза	Федеральные медико-генетические центры	Забор образцов крови на фильтровальные бланки, определение метаболита в сухом пятне крови	Зависят от нозологии и методов диагностики	Группы нозологий, например, 3-го класса НБО – аминоктопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального β-окисления	Тандемная масс-спектрометрия, иммунохимические, хроматографические методы и др.
			Подтверждающая диагностика, ДНК-диагностика			
Второй	Уточнение диагноза, определение мутаций – по показателям	Федеральные медико-генетические центры	Подтверждающая диагностика, ДНК-диагностика			
Постановка на учет, обеспечение патогенетическим лечением, диспансерное наблюдение						

Примечание. МГК – Медико-генетическая консультация

вращения младенческой смертности и тяжелых последствий болезни.

Вторичная профилактика редких болезней на постнатальном уровне реализуется с помощью скринирующих программ и направлена на доклиническое выявление болезни, раннее начало лечения и последующее диспансерное наблюдение с целью предотвращения развития тяжелых патологических проявлений, инвалидизации. Выделяют массовый и селективный скрининг (табл. 2).

В РФ неонатальный скрининг проводится на пять болезней (фенилкетонурия, галактоземия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз) согласно приказу МЗ и СР РФ № 185 от 22.03.2006 г. [7]. Для скринирования с использованием экспресс-методов характерны: сплошной подход (основанием служат не жалобы и клиническое состояние, а запланированное обследование всей группы), массовость (осуществляется для всей популяции), профилактическая направленность, этапность. Само массовое просеивание не обеспечивает постановку окончательного диагноза, а лишь позволяет сформировать группу пациентов с высокой степенью риска наличия той или иной патологии. На втором этапе выявленные предположительно больные обязательно проходят повторное обследование с подтверждающей диагностикой биохимическими и молекулярно-генетическими методами.

Увеличить потенциал неонатального скрининга позволяет новая технология — тандемная масс-спектрометрия, основанная на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации исследуемых компонентов пробы. Ее преимуществами являются качественное и количественное выявление одновременно нескольких десятков разных метаболитов в высушенных пятнах капиллярной крови без дополнительных временных и финансовых затрат, высокая чувствительность и низкий процент ложноположительных результатов (0,2–0,3%). Мировой опыт показывает эффективность применения тандемной масс-спектрометрии как в просеивающей, так и в подтверждающей диагностике. В России в г. Москве и Свердловской области с 2012 г. реализуется пилотный проект по дополнительному обследованию всех новорожденных на 11 наследственных нозологий [8].

В то же время *селективный скрининг* на наследственные болезни обмена заключается в обследовании группы пациентов, отобранных на основании клинических критериев, с использованием определенного набора скринирующих тестов. Современные методы верификации диагноза выполняются в специализированных центрах и лабораториях. При этом существуют программы для выявления как нескольких групп заболеваний, так и отдельных нозологий. Примером первых служит селективный скрининг на три класса наследственных болезней обмена (аминоацидопатии, органические ацидурии

и дефекты митохондриального β-окисления) с применением тандемной масс-спектрометрии. Такой подход позволяет идентифицировать патологию среди редких болезней, имеющих значительный клинический полиморфизм и генетическую гетерогенность [8]. Постановка конкретного диагноза дает возможность оказать своевременную помощь больному, а также провести профилактические мероприятия у родственников (медико-генетическое консультирование, установление гетерозиготного носительства, досимптоматическое выявление болезни у сибсов, планирование пренатальной диагностики при последующей беременности).

Третичная профилактика заключается в реабилитации больных орфанными заболеваниями с целью предупреждения их прогрессирования, развития осложнений, инвалидизации и снижения продолжительности жизни.

Необходимо выделить *профилактику синдрома «материнской фенилкетонурии»* у будущего ребенка. Данный синдром связан не с генетическим дефектом, а с повышенным уровнем аминокислоты фенилаланина в крови беременной, больной фенилкетонурией. При этом концентрация фенилаланина в крови плода бывает в 2 раза выше, чем в крови беременной и в плаценте из-за его активного транспорта. Синдром материнской фенилкетонурии характеризуется тяжелым интеллектуальным расстройством у ребенка, микроцефалией, задержкой внутриутробного развития, врожденными пороками сердца и дисморфиями лица. Поэтому для девушек и женщин с фенилкетонурией так важны *планирование семьи, прегравидарная подготовка*. Необходимо за 2–3 мес до и во время беременности поддерживать уровень фенилаланина в крови ниже 360 мкмоль/л. Кроме того, концентрация тирозина в крови будущей матери должна быть в пределах 45–100 мкмоль/л (0,8–1,8 мг/дл) для предотвращения задержки внутриутробного развития плода [9].

Заключение

Таким образом, существуют несколько видов, подходов и методов профилактики фенилкетонурии. Наиболее эффективные — медико-генетическое консультирование с пренатальной диагностикой, направленные на предупреждение появления больного ребенка в семье. Однако большинство супругов обращаются к медицинским генетикам ретроспективно.

Важное место занимает массовое обследование новорожденных, нацеленное на доклиническую диагностику фенилкетонурии для предотвращения ее тяжелых проявлений, инвалидизации. Современные технологии, в том числе тандемная масс-спектрометрия, молекулярно-генетические методы, позволяют снизить число ложноположительных результатов, повысить эффективность подтверждающей диагностики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Постановление Правительства РФ № 403 от 26.04.2012 г. «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». http://www.rg.ru/pril/66/76/35/403_perechen.gif (дата последнего обращения 26.06.2017 г. [Resolution of the Government of the Russian Federation № 403 of 26.04.2012 «On the order of the Federal Register of persons suffering from life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases that lead to a reduction in life expectancy of citizens or their disability and its regional segment». http://www.rg.ru/pril/66/76/35/403_perechen.gif (accessed 26.06.2017). (in Russ)]
2. Федеральный закон №323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyuzakon-323-fz-ot21-noyabrya-2011-g> (дата последнего обращения 26.06.2017 г.) [Federal Law of November 21, 2011 № 323-FZ «On the Basis of Health Protection in the Russian Federation». <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyuzakon-323-fz-ot21-noyabrya-2011-g> (accessed 26.06.2017) (in Russ)]
3. Радзинский В.Е., Пустотина О.А., Верижникова Е.В., Дикке Г.Б., Иловайская И.А., Курмачева Н.А. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М: Редакция журнала Status Praesens 2016; 80. [Radzinskij V.E., Pustotina O.A., Verizhnikova E.V., Dikke G.B., Ilovajskaja I.A., Kurmachjova N.A. et al. Preconception Care: clinical protocol. Moscow: Redakcija zhurnala Status Praesens 2016; 80. (in Russ)]
4. Жученко Л.А., Касимовская Н.А., Якушина И.И. Медико-генетическое консультирование и профилактика врожденной и наследственной патологии в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2015; 23 (6): 38–40. [Juchenko L.A., Kasimovskaja N.A., Yakushina I.I. The medical genetic counseling and prevention of inborn and congenital pathology in the Russian Federation. Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini 2015; 23 (6): 38–40. (in Russ)]
5. Приказ МЗ РФ № 457 от 30.12.2000 г. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике врожденных и наследственных заболеваний у детей». <http://docs.cntd.ru/document/901781668> (дата последнего обращения 26.06.2017 г.) [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 30.12.2000, № 457 «On the improvement of prenatal diagnosis in the prevention of congenital and hereditary diseases in children». <http://docs.cntd.ru/document/901781668> (accessed 26.06.2017). (in Russ)]
6. Приказ МЗ РФ от 01.11.2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)". <http://base.garant.ru/70352632/> (дата последнего обращения 26.06.2017 г.) [The order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 01.11.2012 № 572n «On Approval of the Procedure for the provision of medical assistance in the field of obstetrics and gynecology (with the exception of the use of assisted reproductive technologies)». <http://base.garant.ru/70352632/> (accessed 26.06.2017). (in Russ)]
7. Приказ МЗ и СР РФ № 185 от 22.03.2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». <http://docs.cntd.ru/document/901974446> (дата последнего обращения 26.06.2017 г.) [The order of the Ministry of Health and the Social Development of the Russian Federation of 22.03.2006 № 185 «On the examination of newborn for hereditary diseases». <http://docs.cntd.ru/document/901974446> (accessed 26.06.2017). (in Russ)]
8. Байдакова Г.В., Захарова Е.Ю., Канивец И.В., Коновалов Ф.А., Стрельников В.В., Куцев С.И. Диагностика врожденных и наследственных болезней у детей: достижения и перспективы развития. Вестник Росздравнадзора 2016; 3: 27–33. [Baidakova G.V., Zakharova E.Yu., Kanivets I.V., Kononov F.A., Strelnikov V.V., Kutsev S.I. Diagnosis of congenital and hereditary diseases in children: advancements and prospects for development. Vestnik Roszdravnadzora 2016; 3: 27–33. (in Russ)]
9. Van Spronsen F.J., A.M.J. van Wegberg, Ahring K., Bélanger-Quintana A., Blau N., Bosch A.M. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. The Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 1–14. pii: S2213-8587(16)30320-5. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5.

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.