

Особенности и сложности медицинского сопровождения пациентов при постановке клинического диагноза наследственных болезней обмена, входящих в группу расширенного неонатального скрининга (на примере клинического случая изовалериановой ацидемии)

М.С. Панова¹, Т.В. Белоусова^{1, 2}, И.В. Андрюшина¹, А.В. Лебедева^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Внедрение расширенного неонатального скрининга (РНС) в медицинскую практику в Российской Федерации (РФ), в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 274н от 21.04.2022 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями», существенно повысило выявляемость наследственных болезней обмена веществ (НБО) у детей. Однако, ввиду ряда причин, диагностика орфанных заболеваний по-прежнему сопряжена с большими трудностями.

В этом обзоре мы представляем имеющиеся на настоящий момент сведения об изовалериановой ацидемии/ацидуреи (ИВА) – одной из НБО, входящих в группу РНС. Рассматриваются вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, клинической манифестации, диагностики и лечения этого орфанного заболевания. В качестве иллюстрации особыхностей медицинского сопровождения педиатрических пациентов с предварительным положительным результатом РНС по ИВА и сложностей на пути к верификации диагноза представляем случай из собственной практики.

Ключевые слова: изовалериановая ацидемия, расширенный неонатальный скрининг, наследственные болезни обмена, орфанская патология.

Образец цитирования: Панова М.С., Белоусова Т.В., Андрюшина И.В., Лебедева А.В. Особенности и сложности медицинского сопровождения пациентов при постановке клинического диагноза наследственных болезней обмена, входящих в группу расширенного неонатального скрининга (на примере клинического случая изовалериановой ацидемии) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):133-144. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-133-144

Features and difficulties of medical supportive care for patients in making a clinical diagnosis of hereditary metabolic diseases from the group of extended neonatal screening (exemplified by a clinical case of isovaleric acidemia)

M.S. Panova¹, T.V. Belousova^{1, 2}, I.V. Andryushina¹, A.V. Lebedeva^{1, 2}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introducing expanded neonatal screening (ENS) into medical practice in the Russian Federation (RF), in accordance with the Order of the Ministry of Health of the RF No. 274n dated 21.04.2022 “On approval of the procedure for providing

Поступила в редакцию 06.05.2025
Прошла рецензирование 22.05.2025
Принята к публикации 29.05.2025

Автор, ответственный за переписку
Панова Марина Сергеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: merik2002@mail.ru

Received 06.05.2025
Revised 22.05.2025
Accepted 29.05.2025

Corresponding author
Marina S. Panova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny pros., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: merik2002@mail.ru

medical care to patients with congenital and (or) hereditary diseases”, significantly increased the detection of hereditary metabolic diseases (HMDs) in children. However, due to several reasons, the diagnosis of orphan diseases is still fraught with great difficulties.

In this review, we present the currently available data on isovaleric acidemia/aciduria (IVA), one of the HMDs from the ENS group of diseases. The issues of epidemiology, etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnosis and treatment of this orphan disease are considered. As an illustration of the features of medical supportive care for pediatric patients with a preliminary positive ENS for IVA, and the difficulties at the stage of verifying the diagnosis, we present a case from our own practice.

Keywords: isovaleric acidemia, advanced neonatal screening, hereditary metabolic diseases, orphan diseases.

Citation example: Panova M.S., Belousova T.V., Andryushina I.V., Lebedeva A.V. Features and difficulties of medical supportive care for patients in making a clinical diagnosis of hereditary metabolic diseases from the group of extended neonatal screening (exemplified by a clinical case of isovaleric acidemia). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):133-144. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-133-144

ВВЕДЕНИЕ

В 2024 г. в рамках расширенного неонатального скрининга (РНС) на наличие наследственных заболеваний было обследовано около 1 млн 230 тыс. новорожденных в 85 субъектах РФ и сформирована группа риска, составившая 1,86 % от общего числа живорожденных детей. Подтверждающую диагностику провели у 87,12 % детей из группы риска, по результатам которой выявлено 379 случаев наследственных болезней обмена веществ (НБО), 117 детей со спинальной мышечной атрофией и 180 случаев первичных иммунодефицитов [1].

Общеизвестно, что раннее выявление НБО позволяет своевременно, еще до их клинической манифестации, применить ряд специфических лечебных мероприятий для предотвращения неблагоприятных последствий, включая случаи летального исхода, и улучшить качество жизни пациентов [1].

Одной из таких НБО является изовалериановая ацидурия/ацидемия (ИВА). Благодаря широкому внедрению современных технологий диагностики, накопилось определенное количество данных, позволяющих составить в целом представление об этом заболевании и тактике медицинского и социального сопровождения пациентов. Вместе с тем последние научные исследования представляют информацию о вновь выявляемых видах патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах и связанных с этими генетическими «поломками» особенностях течения заболевания [2, 3].

В настоящем обзоре освещены вопросы этиопатогенеза, диагностики, клинической картины и тактики ведения пациентов с ИВА. Поскольку

INTRODUCTION

In 2024, as part of the expanded neonatal screening (ENS) for hereditary diseases, about 1 230 000 newborns were examined in 85 regions of the Russian Federation (RF), and a risk group was formed, accounting for 1,86% of the total number of live-born children. Confirming testing was performed in 87,12% of children at-risk, which revealed 379 cases of hereditary metabolic diseases (HMDs), 117 children with spinal muscular atrophy, and 180 cases of primary immunodeficiency [1].

It is well known that early detection of HMDs makes it possible to apply a number of specific therapeutic interventions in a timely manner, even before their clinical manifestation, to prevent adverse effects, including deaths, and improve the quality of life of patients [1].

One of these HMDs is isovaleric acidemia/aciduria (IVA). Due to the widespread introduction of modern diagnostic technologies, a certain amount of data has accumulated, allowing us to form a general understanding of this disease and the tactics of medical and social support of patients. At the same time, recent scientific studies provide data on newly identified types of pathogenic and probably pathogenic variants of the nucleotide sequence in genes and the features of the disease course associated with these genetic abnormalities [2, 3].

This review highlights the issues of etiopathogenesis, diagnosis, clinical picture and management of patients with IVA. Since the description of each individual case of orphan disease allows to expand the understanding of the features of its development and course, we found it possible to demonstrate not only the features, but also the difficulties in the process of diagnosing HMDs from the group of organic acide-

описание каждого отдельного случая орфанного заболевания позволяет расширить представление об особенностях его развития и течения, то мы сочли возможным продемонстрировать не только особенности, но и сложности в процессе диагностики НБО из группы органических ацидурий/ацидемий, в частности ИВА, представив случай из собственной клинической практики.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ИВА представляет собой наследственное нарушение обмена веществ, вызванное изменениями в гене, кодирующем фермент изовалерил-КоА-дегидрогеназу, что приводит к его недостаточной активности или отсутствию в печени, почках, скелетных мышцах, фибробластах. Данный фермент отвечает за один из этапов в расщеплении лейцина, а его дефицит приводит к накоплению химических субстратов в крови [4, 5]. По патофизиологической классификации наследственных болезней ИВА относится к группе органических ацидурий [4].

Первое упоминание симптомов, характерных для ИВА, представлено в 1966 г. K. Tanaka et al. В 1967 г. M. Budd et al. описали семейные случаи среди больных детей, у которых также отмечалась клиническая картина данного заболевания [4].

Частота возникновения ИВА по данным разных авторов весьма вариабельна. Так, в США она составляет 1 случай на 250 000, в Китае – 1 на 190 000 [6, 7]. В отдельно взятых китайских провинциях частота встречаемости составляет примерно 1:85 000 [2]. В РФ частота заболевания на настоящий период времени не определена [8].

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Возникновение ИВА обусловлено дефектом гена изовалерил-КоА-дегидрогеназы – *IVD* в локусах 15q14-q15. Наследование происходит по аутосомно-рецессивному типу. Если оба родители являются гетерозиготами по патогенному варианту нуклеотидной последовательности в *IVD*, то каждый сиб имеет вероятность 25 % быть пораженным и в 50 % случаев стать бессимптомным носителем [9].

Данный патогенный вариант нуклеотидной последовательности приводит к снижению активности фермента митохондриальной изовалерил-КоА-дегидрогеназы и его недостаточности в печени, почках, скелетных мышцах и фибробластах [9]. В свою очередь, указанная недостаточность фермента сопровождается нарушением синтеза 3-метилкетонил-КоА из изовалерил-

mia/aciduria, in particular IVA, by presenting a case from our own clinical practice.

DEFINITION AND EPIDEMIOLOGY

IVA is a hereditary metabolic disorder caused by changes in the gene encoding isovaleryl-CoA dehydrogenase (*IVD*) enzyme, which leads to its deficiency or absence in the liver, kidneys, skeletal muscles, fibroblasts. This enzyme is responsible for one of the steps of leucine breakdown, and its deficiency leads to the accumulation of chemical substrates in the blood [4, 5]. According to the pathophysiological classification of hereditary diseases, IVA belongs to the group of organic aciduria [4].

The first mentioning of symptoms characteristic of IVA was presented in 1966 by Tanaka et al. In 1967, Budd et al. described family cases among sick children who also had a clinical picture of this disease [4].

The incidence of IVA according to different authors is very variable. For example, in the USA, it is 1 case per 250 000, in China it is 1 per 190 000 [6, 7]. In individual Chinese provinces, the incidence is approximately 1:85 000 [2]. In the RF, the incidence of IVA has not been determined at the present time [8].

ETIOPATHOGENETIC ASPECTS

The occurrence of IVA is caused by a defect in the *IVD* gene at loci 15q14-q15. Inheritance is autosomal recessive. If both parents are heterozygous by the pathogenic variant of the nucleotide sequence in *IVD*, then each sib has a 25% chance of being affected and in 50% of cases becoming an asymptomatic carrier [9].

This pathogenic variant of the nucleotide sequence leads to a decrease in the activity of mitochondrial *IVD* and its deficiency in the liver, kidneys, skeletal muscles and fibroblasts [9]. In turn, this enzyme deficiency is accompanied by a disturbance of the synthesis of 3-methylcrotonyl-CoA from isovaleryl-CoA (products of leucine catabolism), which leads to the accumulation of isovaleryl-CoA derivatives in tissues and biological fluids (isovaleric, 3-hydroxyisovaleric, 4-hydroxyisovaleric acids, isovalerylcarnitine (C5), isovalerylglycine, etc.). As a result of the above processes, toxic effects of metabolites occur causing the changes in the central nervous system, liver, and bone marrow and leading to the development of severe metabolic ketoacidosis, secondary hyperammonemia, hyperglycinemia, and hyper-/hypoglycemia. A consequence of high renal excretion of isovalerylcarnitine is secondary carnitine deficiency [5].

КоА (продуктов катаболизма лейцина), что сопровождается накоплением в тканях и биологических жидкостях производных изовалерили-КоА (изовалериановой, 3-гидроксизовалериановой, 4-гидроксизовалериановой кислот, изовалерилкарнитина (C5), изовалерилглицина и др.). В результате вышеописанных процессов возникают токсические эффекты метаболитов с изменениями в центральной нервной системе, печени, костном мозге, обусловливая развитие тяжелого метаболического кетоацидоза, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипер-/гипогликемии. Следствием высокой почечной экскреции изовалерилкарнитина является вторичная недостаточность карнитина [5].

Наиболее часто встречается и описывается многими авторами патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *IVD* в точке 932C>T (p.A282V), считающийся бессимптомной формой, при которой частично сохранена ферментативная активность. Однако появляется всё больше данных об отдаленных неблагоприятных последствиях вышеописанных метаболических нарушений и всё больше информации о регистрации новых и ранее не описанных типов патогенных вариантов гена. Например, Y. Lin et al. (2020) зарегистрировали такие варианты однонуклеотидного полиморфизма, как c.499A>G (p.M167V), c.640A>G (p.T214A), c.740G>A (p.G247E), c.832G>C (p.V278L) и c.1195G>C (p.D399H). Эти виды нарушений являются патогенными и способны вызывать структурные повреждения и органные дисфункции [2].

R. Rock et al. (2025) наблюдали 38 пациентов с ИВА, и подавляющее большинство (69%) имели самый распространенный патогенный, но бессимптомный вариант c.932C>T (p.Ala311Val). Вместе с тем выявлены и два новых патогенных варианта, а именно c.487G>A (p.Ala163Thr) и c.985A>G (p.Met329Val), при этом у трети обследуемых был симптомный вариант течения болезни [3].

Всего по данным литературы при ИВА описано порядка 70 видов патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности [4].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

По времени появления симптомов различают неонатальную и хроническую интермиттирующую форму заболевания. Неонатальная форма манифестирует до 14-го дня жизни, хроническая интермиттирующая – на первом году жизни и позднее [2]. ИВА характеризуется острой метабо-

The pathogenic variant of the nucleotide sequence in the *IVD* gene, missense mutation 932C>T (p.A282V) is most often found and described by many authors as an asymptomatic form in which enzymatic activity is partially preserved. However, there are more and more data on the long-term adverse effects of the above-described metabolic disorders, and more and more information about the identification of new and previously undescribed types of pathogenic gene variants. For example, Lin et al. (2020) documented such single-nucleotide polymorphisms as c.499A>G (p.M167V), c.640A>G (p.T214A), c.740G>A (p.G247E), c.832G>C (p.V278L) and c.1195G>C (p.D399H). These types of disorders are mutant and can cause structural damage and organ dysfunction [2].

Rock et al. (2025) followed up 38 patients with IVA, and the vast majority (69%) had the most common pathogenic but asymptomatic variant, c.932C>T (p.Ala311Val). At the same time, two new pathogenic variants were identified, namely c.487G>A (p. Ala163Thr) and c.985A>G (p. Met329Val), while one third of the subjects had symptomatic IVA [3].

In total, according to the literature, about 70 types of pathogenic and probably pathogenic variants of the nucleotide sequence have been described in IVA [4].

CLINICAL MANIFESTATIONS

According to the time of the onset of symptoms, neonatal and chronic intermittent forms of the disease are distinguished. The neonatal form manifests up to the 14th day of life, the chronic intermittent form – in the first year of life and later [2]. IVA is characterized by acute metabolic decompensation: vomiting, poor appetite, lethargy, hypotonia, seizure disorders, and the characteristic odor of sweaty feet. Trigger factors for metabolic crisis include fasting, digestive disorders such as gastroenteritis, or increased protein intake. In the neonatal form, clinical deterioration often occurs within a few hours or days after birth [3].

The literature provides limited data on the correlation between genotype and phenotype of the disease. Patients with classic IVA, which was not diagnosed via neonatal screening, develop acute metabolic decompensation after a short asymptomatic period following birth. Within hours or days after birth, repeated vomiting occurs, children refuse feeding, and lose body weight. Generalized hypotonia develops, accompanied by abnormal movements; a distinct specific odor of sweaty feet may be present. Characteristic laboratory findings include severe metabolic acidosis, high

лической декомпенсацией в виде рвоты, снижения аппетита, вялости, гипотонии мышц, судорожным синдромом и характерным запахом «потных ног». Триггерными факторами возникновения метаболического криза являются голодание, заболевания органов пищеварения по типу гастроэнтерита или повышенное потребление белка. При неонатальной форме клиническое ухудшение часто наступает в течение нескольких часов или дней после рождения [3].

В литературе представлено мало сведений о корреляции между генотипом и фенотипом болезни. У пациентов с классической формой ИВА, которая не была диагностирована в ходе неонатального скрининга, развивается острая метаболическая декомпенсация в течение короткого бессимптомного периода после рождения. Спустя несколько часов или дней после рождения возникает многократная рвота, дети отказываются от кормления, теряют массу тела. Возникает генерализованная мышечная гипотония с присоединением патологических движений, может присутствовать специфический запах «потных ног». Характерными лабораторными критериями являются тяжелый метаболический ацидоз, высокий уровень лактата крови, кетоз и гипераммониемия (от 200 до 1200 мкмоль/л). В плазме крови изовалериановая кислота превышает значения в несколько сотен раз, другие метаболиты также высокие. К патогномоничным признакам заболевания относится выявление в моче повышенного уровня изовалерилглицина (от 2000 до 15 000 нмоль/сут при норме менее 15 нмоль/сутки). При прогрессировании заболевания и отсутствии лечения отмечается угнетение сознания вплоть до комы с присоединением судорожного синдрома, что может закончиться либо летальным исходом, либо тяжелыми неврологическими последствиями. Метаболические приступы развиваются в разные периоды детства, а также у взрослых людей, в том числе и у лиц, у которых была ранее выявлена ИВА с помощью неонатального скрининга [9–13].

У детей с ИВА по мере роста может формироваться задержка психомоторного развития. Дети с классической и рано диагностированной с помощью РНС формой имели метаболическую декомпенсацию в периоде новорожденности, задержку развития речи и моторного развития (крупной и мелкой моторики) [9, 10]. Кроме того, у пациентов могут появиться различные по степени выраженности патологические движения в виде трепора, дисметрии, экстрапирамидных расстройств. Они возникают на ранних стадиях

blood lactate levels, ketosis, and hyperammonemia (200–1200 $\mu\text{mol/l}$). Plasma isovaleric acid levels are elevated several hundred-fold, and other metabolites are also markedly high. Pathognomonic signs of the disease include elevated urinary isovalerylglycine levels (2000–15 000 nmol/day, reference values: >15 nmol/day). With disease progression and lack of treatment, impairment of consciousness up to coma is observed, accompanied by the onset of seizures, this can result either in a lethal outcome or in severe neurological consequences. Metabolic crises occur at various periods during childhood, as well as in adults, including individuals previously diagnosed with IVA through neonatal screening [9–13].

In children with IVA, psychomotor retardation may develop as they grow. Children with the classic form and with early diagnosis via ENS had experienced metabolic decompensation in the neonatal period, as well as speech and motor retardation (both gross and fine motor skills) [9, 10]. Furthermore, patients may develop abnormal movements of varying severity, such as tremor, dysmetria, and extrapyramidal disorders. They manifest in the early stages of the disease, particularly in children with recurrent metabolic decompensations [9].

A number of studies have demonstrated impaired cognitive abilities in patients with IVA. However, children who received early therapy showed better results compared to the cohort with those diagnosed late. The lowest IQs were registered in individuals who had experienced severe metabolic decompensations [10, 14]. During periods of metabolic disorders, behavioral problems such as attention-deficit/hyperactivity disorder may occur [9].

Due to bone marrow suppression during metabolic crises, the development of pancytopenia, as well as isolated neutropenia, thrombocytopenia, or anemia, are possible [9].

In rare cases, with late onset or delayed diagnosis, individuals with IVA may develop pancreatitis [10, 12].

In a prospective multicenter study, in which patients with confirmed IVA were followed up for 10 years, the effectiveness of metabolic maintenance therapy in classical (severe) IVA is questioned [10]. It has been shown that ENS for IVA reduces the mortality, but does not prevent the development of severe neonatal metabolic decompensation, which is crucial for a favorable neurocognitive outcome. At the same time, patients with mild IVA had favorable neurocognitive outcomes regardless of metabolic maintenance therapy.

заболевания, особенно у детей с рецидивирующими метаболическими декомпенсациями [9].

Ряд исследований показал нарушение когнитивных способностей у больных с ИВА. Однако дети, которые получали раннюю терапию, имели более высокие результаты в отличие от когорты с поздно диагностированным заболеванием. Наиболее низкие показатели интеллекта были выявлены у лиц, перенесших тяжелую метаболическую декомпенсацию [10, 14]. В период метаболических расстройств возможны проблемы в поведенческой сфере по типу синдрома дефицита внимания и гиперактивности [9].

В результате подавления функции костного мозга во время метаболических кризов возможно развитие панцитопении, а также изолированной нейтропении, тромбоцитопении или анемии [9].

В редких случаях при позднем начале заболевания или поздней диагностике у лиц с ИВА наблюдается панкреатит [10, 12].

В одном из проспективных многоцентровых исследований, в ходе которого наблюдали пациентов с подтвержденной ИВА в течение 10 лет, ставится под сомнение эффективность метаболической поддерживающей терапии при классической (тяжелой) ИВА [10]. Было показано, что проведение РНС, ориентированного на данную патологию, снижает количество смертельных случаев, но не предотвращает развитие тяжелой неонатальной метаболической декомпенсации, что имеет решающее значение для благоприятного нейрокогнитивного исхода. В то же время пациенты с легкой формой ИВА имели благоприятные нейрокогнитивные исходы независимо от метаболической поддерживающей терапии.

ДИАГНОСТИКА

Специфическим методом лабораторной диагностики в нашей стране является РНС методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС). Характерный признак ИВА – повышение концентрации C5, соотношения C5/C2 [2, 4]. C5-карнитин имеет несколько изомеров (изовалерилкарнитин, 2-метилбутирилкарнитин или пивалоилкарнитин). Высокие уровни данных изомеров могут быть следствием других наследственных заболеваний, а также специфической терапии. Так, например, пивалоилкарнитин является производным антибиотиков (принимаемых матерью и/или ребенком), содержащих пивалиновую кислоту. При их приеме возможно получение ложноположительных результатов [5, 15].

Для подтверждения диагноза необходимо провести анализ органических кислот и молеку-

DIAGNOSIS

A specific method of laboratory testing in our country is tandem mass spectrometry (TMS) within a framework of ENS. A characteristic sign of IVA is an increase in the concentration of C5, the C5/C2 ratio [2, 4]. C5-carnitine has several isomers (isovalerylcarntine, 2-methylbutyrylcarnitine, or pivaloylcarnitine). High levels of these isomers may be the result of other hereditary diseases, as well as specific therapies. For example, pivaloylcarnitine is a derivative of antibiotics (taken by a mother and/or child) containing pivalic acid. When taking them, false positive results are possible [5, 15].

To confirm the diagnosis, analysis of organic acids and molecular genetic testing (MGT) in order to identify biallelic pathogenic variants of *IVD* are necessary. When pathogenic variants of the nucleotide sequence in the *IVD* gene are detected in a family member, carrier testing is possible for at-risk relatives, as well as prenatal and preimplantation genetic testing [9, 16].

In the presence of neurological symptoms or in the acute phase of the disease, computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI) is necessary, which reveals cortical atrophy, ventricular hypertrophy, delayed myelination, disorders in the basal ganglia, signs of cerebral edema [4, 5].

In addition to the above mentioned, patients should undergo echocardiography and electrocardiography to detect/exclude cardiomyopathy and cardiac arrhythmias, as well as abdominal ultrasound for diagnosis of pancreatitis, and ophthalmoscopy – for optic atrophy [8].

TREATMENT

The basis of pathogenetic treatment for IVA is a diet with natural protein restriction. Particularly important is limitation of such amino acid as leucine (1 g of protein contains 85 mg of leucine).

As is known, the only source of protein in the first months of a child's life is either breast milk or standard infant formula. However, the protein content in the diet for IVA therapy should not exceed 1,2–1,3 g/100 ml of the reconstituted product. In order to obtain a product that meets the requirements of nutritional therapy, in the absence of breast milk, standard infant formulas are combined with a specialized therapeutic product in the amount required. In particular, the therapeutic formulas registered in the RF for children with IVA are Nutrigen 14-leu (for children under one year of age) and Nutrigen 20-leu (for children over one year of age) [8]. Medicinal products are introduced into the diet gradually, at

лярно-генетическое исследование с целью идентификации биаллельных патогенных вариантов *IVD*. При выявлении патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в гене *IVD* у члена семьи возможно тестирование на носительство для родственников из группы риска, а также пренатальное и преимплантационное генетическое тестирование [9, 16].

При наличии неврологической симптоматики или в острый период заболевания необходима нейровизуализация методом компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая выявляет кортикалную атрофию, расширение желудочков мозга, задержку миелинизации, нарушения в области базальных ганглиев, признаки отека головного мозга [4, 5].

Кроме вышеперечисленного, пациентам необходимо провести эхокардиографию и электрокардиографию с целью выявления/исключения кардиомиопатии и нарушений сердечного ритма, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости для диагностики поражения поджелудочной железы и офтальмоскопию для выявления атрофии зрительного нерва [8].

ЛЕЧЕНИЕ

Основа патогенетического лечения ИВА – диетотерапия с ограничением количества натурального белка. Особенno важным является ограничение аминокислоты лейцина (1 г белка содержит 85 мг лейцина).

Как известно, единственным источником поступления белка в первые месяцы жизни ребенка является либо грудное молоко, либо стандартные детские молочные смеси. Вместе с тем содержание белка при диетотерапии ИВА не должно превышать 1,2–1,3 г/100 мл восстановленного продукта. Для получения продукта, удовлетворяющего требованиям лечебного питания, при отсутствии грудного молока стандартные молочные смеси соединяют с необходимым количеством специализированного лечебного продукта. В частности, в РФ зарегистрированными лечебными смесями для детей с ИВА являются «Нутриген 14-leu» (для детей до года) и «Нутриген 20-leu» (для детей старше года) [8]. Вводят лечебные продукты в рацион постепенно, в каждый прием пищи, начиная с 1/5–1/10 части суточного количества и постепенно увеличивая до необходимого объема, уменьшая при этом долю натуральных белков. Переход на смесь, которая предназначена для детей старше года, осуществляется постепенно в течение 1–2 недель. Специализированный лечебный продуктдается

each meal, starting with 1/5–1/10 of the daily amount and gradually increasing to the required volume, while reducing the proportion of natural proteins. The transition to a formula for children over one year old is carried out gradually over 1–2 weeks. The specialized therapeutic product is administered in divided doses, 3–4 times per day for younger children, and 2–3 times for older children. The intervals between meals should be 2,5–3 h during the day and no more than 4 h at night. The protein load should be evenly distributed throughout the day. The main energy value of the diet is provided by the carbohydrates (50–60%) through vegetables, fruits, juices, sugars, and starch-containing products [8, 17].

The main laboratory sign for the effectiveness of therapeutic nutrition is decreased blood leucine levels (reference values: 50–160 $\mu\text{mol/l}$), as well as urine levels of 3-hydroxyisovaleric acid (reference values: <2 mmol per 1 mol of creatinine) and isovalerylglycine (reference values: <0,1 mmol per 1 mol of creatinine). During dietary expansion in adolescents and adults, neuropsychological status is assessed [8].

Due to prolonged protein restriction, there may be growth retardation (in particular, in terms of height), so it is important to monitor the anthropometric parameters and nutritional status of a child over time [18].

Pharmaceutical treatment consists in the prescription of levocarnitine and glycine, which bind the toxic isovalerylic residual and correct secondary carnitine deficiency. The dosage of levocarnitine at an early age is 100–150 mg/kg/day in 2–3 divided doses, at an older age – 60–80 mg/kg/day (no more than 3 g per day). Glycine is administered *per os* at a dose of 150–250 mg/kg/day; in older age, the dosage may decrease to 60 mg/kg/day [8, 17].

In addition to the main treatment, antiepileptic drugs and vitamins are recommended [2].

During metabolic crises, the child must be hospitalized in children's hospital. Treatment in the intensive care unit is aimed at relieving catabolic processes, eliminating toxic compounds from the body through therapeutic nutrition, increasing the dose of glycine and L-carnitine, and correcting metabolic acidosis, hyperammonemia, and water and electrolyte imbalance. Additional dextrose administration is also necessary for energy support [8, 10, 12].

To illustrate the features of medical management for a patient with a preliminary positive result for IVA during ENS, we present a case from our practice.

CASE PRESENTATION

Male newborn A., born in early 2025 from the second pregnancy, the first extremely early prema-

дробно 3–4 раза в сутки детям младшего возраста и 2–3 раза – детям старшего возраста. Интервалы между приемами пищи должны составлять от 2,5–3 ч днем и не более 4 ч ночью. Белковая нагрузка должна быть равномерно распределена в течение дня. Основная энергетическая ценность рациона обеспечивается углеводным компонентом (50–60 %) за счет овощей, фруктов, соков, сахаров, а также крахмалосодержащих продуктов [8, 17].

Основным лабораторным критерием эффективности диетотерапии является снижение содержания лейцина в крови (норма 50–160 мкмоль/л) и содержания 3-гидроксизовалериановой кислоты (норма менее 2 ммоль на 1 моль креатинина) и изовалерилглицина (норма менее 0,1 ммоль на 1 моль креатинина) в моче. В период расширения питания подросткам и взрослым проводится оценка нервно-психического статуса [8].

Вследствие длительного ограничения белка может наблюдаться задержка физического развития (в частности, по показателям роста), поэтому важно контролировать антропометрические параметры и в целом нутритивный статус ребенка в динамике [18].

Медикаментозное лечение состоит в назначении левокарнитина и глицина, которые связывают токсичный изовалерилрадикал и корректируют вторичную карнитиновую недостаточность. Дозировка левокарнитина в раннем возрасте составляет 100–150 мг/кг/сут в 2–3 приема, в старшем возрасте 60–80 мг/кг/сут (не более 3 г в сутки). Глицин назначается в дозе 150–250 мг/кг/сут перорально, в старшем возрасте дозировка может снижаться до 60 мг/кг/сут [8, 17].

В дополнение к основному лечению рекомендуется назначение по показаниям противоэpileптических препаратов и витаминотерапии [2].

В период метаболических кризов ребенок обязательно должен быть госпитализирован в детский стационар. Лечение в условиях отделения интенсивной терапии направлено на купирование катаболических процессов, выведение токсичных соединений из организма путем коррекции диеты, увеличения дозы глицина и левокарнитина, коррекцию метаболического ацидоза, гипераммониемии и водноэлектролитных нарушений. Также необходимо дополнительное введение декстрозы для энергетической поддержки [8, 10, 12].

В качестве иллюстрации особенностей медицинского сопровождения пациента с предварительным положительным результатом РНС на ИВА представляем случай из нашей практики.

ture operative delivery at 28 1/7 weeks of gestation, due to premature rupture of the membranes, detachment of the normally located placenta, open type. The pregnancy proceeded under threatened miscarriage at 25 weeks. Screening ultrasound during pregnancy revealed cervical insufficiency (CI), hemodynamic abnormalities in the uterine arteries, single umbilical artery, and fusion of anterior lateral ventricle horns. The pregnant woman had a history of syphilis that did not require prophylaxis during childbirth, epilepsy, and arachnoid cyst of the right temporal lobe. The prenatal consilium decided to prolong the pregnancy.

At the Regional Perinatal Center, the pregnant woman's CI was confirmed, but without treatment, as the woman refused further hospital stay. Antenatal corticosteroid prophylaxis was performed. Shortly before delivery, bacteriological examination of secretions from cervical canal has identified *Streptococcus agalactiae*, in amount of 10⁵ CFU/ml, and *Chlamydia trachomatis*, and a course of antibacterial therapy (with beta-lactam penicillins) was carried out.

Childbirth was early, premature, and operative – at 28 + 1/7 weeks of gestation due to premature rupture of the membranes and detachment of the normally located placenta, open type.

There was severe asphyxia in birth, with Apgar score 1/3/6. The anthropometric parameters corresponded to gestational age (body length 35 cm, birth weight 940 g, head circumference 26 cm). The necessary emergency care was carried out in the delivery room of the Regional Perinatal Center, including CPAP respiratory support with a switch to mechanical ventilation for 45 h, followed by a switch back to CPAP, and the introduction of poractant alpha twice a day. Based on the clinical data, a clinical diagnosis was made: Congenital pneumonia, severe respiratory distress syndrome. Standard empirical antibiotic therapy was initiated, followed by escalation and a switch to reserve antibiotics based on the results of microbiological monitoring. Arterial hypotension 3 h after birth. Severe anemia developed, and blood transfusion was performed. It should be noted that blood sampling for ENS was performed on the 7th day of life before blood transfusion. As a result of the treatment, positive response was noted, and on the 15th day of life, the patient was transferred to the Neonatal Pathology Department for further care and treatment.

Later, the severity of health status was conditioned by signs of respiratory failure due to the formation and course of moderate bronchopulmonary dysplasia. Neurological status: moderate decrease in

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик А., рожденный в начале 2025 г. от второй беременности, первых экстремально ранних преждевременных оперативных родов на сроке гестации 28 1/7 нед, в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек, отслойкой нормально расположенной плаценты открытого типа. Настоящая беременность протекала на фоне угрозы прерывания в 25 нед. При скрининговых УЗИ во время беременности выявлены истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), гемодинамические нарушения в маточных артериях, единственная артерия пуповины, слияние передних рогов боковых желудочков головного мозга у плода. В анамнезе у беременной перенесенный сифилис, не требующий профилактики в родах, эпилепсия, арахноидальная киста височной доли справа. Пренатальный консилиум принял решение пролонгировать беременность.

В условиях перинатального центра беременной подтверждена ИЦН, но ее лечение не осуществлено, так как женщина отказалась от дальнейшего пребывания в стационаре, проведена антенатальная стероидная профилактика. Незадолго до родоразрешения при бактериологическом исследовании материала из цервикального канала был выделен *Streptococcus agalactiae* в количестве 10⁵ КОЕ/мл и *Chlamydia trachomatis*, проведен курс антибактериальной терапии (защищенные пенициллины).

Роды ранние, преждевременные, оперативные на сроке гестации 28 + 1/7 нед в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек, отслойкой нормально расположенной плаценты открытого типа.

Ребенок извлечен в состоянии тяжелой асфиксии, с оценкой по шкале Апгар 1/3/6 баллов. Антропометрические показатели соответствовали сроку гестации (длина тела – 35 см, масса тела при рождении – 940 г, окружность головы – 26 см). В родильном зале областного перинатального центра проведены необходимые реанимационные и стабилизационные мероприятия, включая респираторную поддержку методом СРАР с переходом на аппаратную искусственную вентиляцию легких в течение 45 ч, с последующим переводом вновь на СРАР, введение порактанта альфа дважды. По совокупности данных поставлен клинический диагноз «врожденная пневмония, респираторный дистресс-синдром тяжелой степени», назначена стандартная эмпирическая антибактериальная терапия с последующей эскалацией и переходом на резервные антибиотики с учетом результатов микробиоло-

гической активности и гипотония, утомляемость рефлексов. Рекомендовано восстановление. Во время нейросонографии, признаки не зрелости, диффузные изменения в перивентрикулярных зонах, отсутствие полости перегородки луковицы были выявлены, и как результат МРТ, агенезия перегородки луковицы была диагностирована. На возрасте 1 месяц и 29 дней, диагноз «ретинопатия недоношенности с extremely rapid progression and plus-disease development» был поставлен, поэтому, интравитреальная инъекция ингибитора ангидрофеномина была выполнена в обеих глазах.

По результатам ЭНС, наличие наследственного метаболического заболевания, именно ИВА, было подозреваемо. Повторное тестирование перед кровотечением показало небольшое увеличение концентрации изоавальр-2-метилбутироилкарнитина (C5) – 1,05 μmol/l (с верхним порогом 1 μmol/l). При консультации генетика было сказано, что пациент является высокорискованным для развития метаболических кризисов, и МГТ, а также секвенирование всего генома рекомендованы; последнее было выполнено в Н.П. Бочков Research Centre for Medical Genetics (Moscow). Патогенные и вероятно патогенные нуклеотидные варианты, соответствующие результатам ЭНС, не были идентифицированы. Полное геномное покрытие было 99%. Однако, в этом исследовании, 6-й экзон гена ИВА не был анализирован. В момент публикации статьи, он был исследован с помощью Sanger секвенирования.

Ввиду расхождения между биохимическими и молекуларными генетическими данными, было рекомендовано для носителя собирать мочу и кровь для биохимического диагностирования и проводить медицинский и генетический консультирование семьи. Результаты МГТ также не считаются окончательными, поэтому дополнительное расширенное диагностическое исследование требуется (так как 6-й экзон гена ИВА не был исследован, это не позволило однозначно исключить или подтвердить наличие этой редкой болезни).

CONCLUSION

Помимо введения ЭНС в РФ, что делает возможной точную диагностику нескольких редких болезней из группы HMDs, для которых ранняя терапия необходима, в частности, терапевтическое питание, предстаивает определенные трудности из-за особенностей клинических вариантов болезни и длительной проверки генетических мутаций. Кроме того, расширенная МГТ не предоставляется обязательной медицинской страховкой, что значительно удлиняет путь врачей и пациентов к окончательному клиническому диагнозу и иногда сопровождается задержкой назначения необходимой и доступной патогенетической терапии для существующих метаболических нарушений. Оно должно

тического мониторинга. Через 3 ч после рождения зафиксирована артериальная гипотензия. Имело место развитие тяжелой анемии – выполнена гемотрансфузия. Следует отметить, что забор крови для РНС был проведен на 7-е сутки жизни до момента проведения гемотрансфузии. В результате проведенного лечения отмечалась положительная динамика и на 15-е сутки жизни пациент был переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей для дальнейшего выхаживания и лечения.

В дальнейшем тяжесть состояния определялась признаками дыхательной недостаточности, обусловленной формированием и течением бронхолегочной дисплазии средней степени тяжести. Неврологический статус: умеренно выраженные снижение двигательной активности и мышечная гипотония, быстрая истощаемость рефлексов. Были рекомендованы абилитационные мероприятия. В динамике по данным нейросонографии выявлены признаки незрелости, диффузные изменения перивентрикулярных зон, отсутствие полости прозрачной перегородки (ПП), а по результатам МРТ диагностирована агенезия ПП. В возрасте 1 мес 29 дней поставлен диагноз «ретинопатия недоношенных с прогрессированием в динамике до активного периода с развитием плюс-болезни», в связи с чем выполнено интравитральное введение ингибитора ангиогенеза в оба глаза.

По результатам РНС – подозрение на наличие НБО, а именно ИВА. Повторное тестирование, проведенное до гемотрансфузии, показало незначительное повышение концентрации изовалерил-2-метилбутирилкарнитина (C5) – 1,05 мкМ/л (при верхней границе нормы 1 мкМ/л). При консультировании врачом-генетиком констатировано, что пациент относится к группе риска по развитию метаболических кризов, и рекомендовано проведение молекулярно-генетического тестирования (МГТ), полного геномного секвенирования, которое было выполнено в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». Патогенных и вероятно патогенных нуклеотидных вариантов, согласующихся с результатами неонатального скрининга пациента, не выявлено. Общее интегральное покрытие генов на панели составило 99 %. Вместе с тем в данном исследовании 6-й экзон гена ИВА не был проанализирован, на момент публикации статьи проводится его анализ методом прямого секвернирования по Сенгеру.

В связи с несоответствием биохимических и молекулярно-генетических данных было рекомендовано сдать мочу и передать кровь пробанда

also be remembered that a long way to diagnosis is a difficult aspect from a moral and ethical standpoint for the family as a whole.

To overcome the existing difficulties, it is necessary to consolidate the position of specialists involved in the care of such a category of patients in each subject of the RF with developing interdisciplinary and regional regulations to optimize providing medical care to such a complex group of patients.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

для проведения биохимической диагностики, также было рекомендовано медико-генетическое консультирование семьи. Результаты МГТ также не считаются окончательными, поэтому требуется дополнительный расширенный диагностический поиск (поскольку 6-й экзон гена ИВА проанализирован не был, это не позволило окончательно опровергнуть или подтвердить наличие данного орфанного заболевания).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на внедрение в РФ РНС, постановка окончательного клинического диагноза ряда орфанных заболеваний из группы НБО, нуждающихся в ранней терапии, в первую очередь диетотерапии, представляет определенные сложности, обусловленные как особенностями клинических вариантов течения самого заболевания, так и длительностью верификации генетических «поломок». Кроме того, расширенный формат МГТ не предусмотрен в системе обязательного медицинского страхования, что существенно удлиняет путь врачей и пациента к заключительному клиническому диагнозу и порой сопровождается запозданием в назначении необходимой и доступной патогенетической коррекции имеющихся метаболических нарушений. Следует также помнить, что долгий путь к диагнозу является сложным аспектом и с морально-этических позиций для семьи в целом.

Для преодоления имеющихся сложностей необходима консолидация позиции специалистов, участвующих в сопровождении такой категории пациентов в каждом субъекте РФ с разработкой междисциплинарных и региональных положений для оптимизации оказания медицинской помощи столь сложной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронин С.В., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В. и др. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2024;103(1):16-29. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29.
2. Lin Y., Chen D., Peng W. et al. Newborn screening for isovaleric acidemia in Quanzhou, China // Clin. Chim. Acta. 2020;509:25-29. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.010.
3. Rock R., Rock O., Daas S. et al. Newborn screening algorithm distinguishing potential symptomatic isovaleric acidemia from asymptomatic newborns // J. Inherit. Metab. Dis. 2025;48(1):e12800. DOI: 10.1002/jimd.12800.
4. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2024. 400 с.
5. Неонатальный скрининг: национальное руководство / под ред. С.И. Куцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 360 с.
6. Zegarra Buitron E., Vidal Panduro D.A., Guillen Ramirez N.S., Gonzalez Arteaga M. Isovaleric acidemia: a case report // Cureus. 2023;15(11):e49362. DOI: 10.7759/cureus.49362.
7. Wu F., Fan S.J., Zhou X.H. Neonatal isovaleric acidemia in China: A case report and review of literature // World J. Clin. Cases. 2021;9(2):436-444. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i2.436.
8. Изовалериановая ацидемия/ацидурия: клинические рекомендации /Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/405_3 (дата обращения: 29.05.2025).
9. Mütze U., Reischl-Hajiabadi A., Kölker S. et al. Classic isovaleric acidemia // GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. 2024 Mar 14.
10. Mütze U., Henze L., Gleich F. et al. Newborn screening and disease variants predict neurological outcome in isovaleric aciduria // J. Inherit. Metab. Dis. 2021; 44(4):857-870. DOI: 10.1002/jimd.12364.
11. Grünert S.C., Wendel U., Lindner M. et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric academia // Orphanet J. Rare Dis. 2012;7:9. DOI: 10.1186/1750-1172-7-9.
12. Schlune A., Riederer A., Mayatepek E., Ensenauer R. Aspects of newborn screening in isovaleric academia // Int. J. Neonatal Screen. 2018;4(1):7. DOI: 10.3390/ijns4010007.
13. Tuncel A.T., Boy N., Morath M.A. et al. Organic acidurias in adults: late complications and management // J. Inherit. Metab. Dis. 2018; 41(5):765-776. DOI: 10.1007/s10545-017-0135-2.
14. Heringer J., Valayannopoulos V., Lund A.M. et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias // J. Inherit. Metab. Dis. 2016; 39(3):341-353. DOI: 10.1007/s10545-015-9907-8.
15. Murko S., Aseman A.D., Reinhardt F. et al. Neonatal screening for isovaleric aciduria: Reducing the increasing false-positive rate in Germany. JIMD Rep. 2022;64:114-120. DOI: 10.1002/jmd2.12345.

REFERENCES

1. Voronin S.V., Zakharova E.Yu., Baydakova G.V. et al. Advanced neonatal screening for hereditary diseases in Russia: first results and future prospects. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2024;103(1):16-29. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29. (In Russ.)
2. Lin Y., Chen D., Peng W. et al. Newborn screening for isovaleric acidemia in Quanzhou, China. Clin. Chim. Acta. 2020;509:25-29. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.010.
3. Rock R., Rock O., Daas S. et al. Newborn screening algorithm distinguishing potential symptomatic isovaleric acidemia from asymptomatic newborns. J. Inherit. Metab. Dis. 2025;48(1):e12800. DOI: 10.1002/jimd.12800.
4. Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. (2024). Neurometabolic diseases in children and adolescents: Diagnosis and Treatment Approaches. 3rd ed., revised. Moscow: Litterra. 400 p. (In Russ.)
5. Kutseva S.I. (ed.) (2024). Neonatal screening: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media. 360 p. (In Russ.)
6. Zegarra Buitron E., Vidal Panduro D.A., Guillen Ramirez N.S., Gonzalez Arteaga M. Isovaleric acidemia: a case report. Cureus. 2023;15(11):e49362. DOI: 10.7759/cureus.49362.
7. Wu F., Fan S.J., Zhou X.H. Neonatal isovaleric acidemia in China: A case report and review of literature. World J. Clin. Cases. 2021;9(2):436-444. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i2.436.
8. Isovaleric acidemia/aciduria: clinical guidelines / Union of Pediatricians of Russia, Association of Medical Geneticists. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/405_3 (accessed 29.05.2025).
9. Mütze U., Reischl-Hajiabadi A., Kölker S. et al. Classic isovaleric acidemia. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 2024 Mar 14.
10. Mütze U., Henze L., Gleich F. et al. Newborn screening and disease variants predict neurological outcome in isovaleric aciduria. J. Inherit. Metab. Dis. 2021; 44(4):857-870. DOI: 10.1002/jimd.12364.
11. Grünert S.C., Wendel U., Lindner M. et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric academia. Orphanet J. Rare Dis. 2012;7:9. DOI: 10.1186/1750-1172-7-9.
12. Schlune A., Riederer A., Mayatepek E., Ensenauer R. Aspects of newborn screening in isovaleric academia. Int. J. Neonatal Screen. 2018;4(1):7. DOI: 10.3390/ijns4010007.
13. Tuncel A.T., Boy N., Morath M.A. et al. Organic acidurias in adults: late complications and management. J. Inherit. Metab. Dis. 2018; 41(5):765-776. DOI: 10.1007/s10545-017-0135-2.
14. Heringer J., Valayannopoulos V., Lund A.M. et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. J. Inherit. Metab. Dis. 2016; 39(3):341-353. DOI: 10.1007/s10545-015-9907-8.
15. Murko S., Aseman A.D., Reinhardt F. et al. Neonatal screening for isovaleric aciduria: Reducing the increasingly high false-positive rate in Germany. JIMD Rep. 2022;64:114-120. DOI: 10.1002/jmd2.12345.

- ingly high false-positive rate in Germany // JIMD Rep. 2022;64:114-120. DOI: 10.1002/jmd2.12345.
16. Ding S., Liang L., Qiu W. et al. Prenatal diagnosis of isoameric acidemia from amniotic fluid using genetic and biochemical approaches // Front. Genet. 2022; 13:898860. DOI: 10.3389/fgene.2022.898860.
17. Романенко О.П. Питание детей раннего возраста при наследственных болезнях обмена веществ // Медицина: теория и практика. 2019;4(1):52-61.
18. Mütze U., Garbade S.F., Gleich F. et al. Long-term anthropometric development of individuals with inherited metabolic diseases identified by newborn screening // J. Inherit. Metab. Dis. 2023;46(1):15-27. DOI: 10.1002/jimd.12563.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Панова Марина Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: oooo-0003-3144-4889.

Белоусова Тамара Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель педиатрической клиники ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: oooo-0002-4234-9353.

Андрюшина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: oooo-0002-0340-5842.

Лебедева Анастасия Владимировна – ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия. ORCID: ooo9-0004-2831-0921.

16. Ding S., Liang L., Qiu W. et al. Prenatal diagnosis of isoameric acidemia from amniotic fluid using genetic and biochemical approaches. *Front. Genet.* 2022; 13:898860. DOI: 10.3389/fgene.2022.898860.
17. Romanenko O.P. Infant feeding in hereditary metabolic diseases. *Medicine: Theory and Practice.* 2019;4(1):52-61. (In Russ.)
18. Mütze U., Garbade S.F., Gleich F. et al. Long-term anthropometric development of individuals with inherited metabolic diseases identified by newborn screening. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2023;46(1):15-27. DOI: 10.1002/jimd.12563.

ABOUT THE AUTHORS

Marina S. Panova – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Departments of Pediatrics and Neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: oooo-0003-3144-4889.

Tamara V. Belousova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Departments of Pediatrics and Neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: oooo-0002-4234-9353.

Irina V. Andryushina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Departments of Pediatrics and Neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: oooo-0002-0340-5842.

Anastasia V. Lebedeva – Assistant, Departments of Pediatrics and Neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: ooo9-0004-2831-0921.