Наследственные и врождённые заболевания (гипотиреоз, фенил-кетонурия, галактоземия, андреногенитальный синдром, муковисцидоз, цилиакия)

Преподаватель Баранникова Ольга Сергеевна

Скрининг новорожденных

Скрининг – это обследование детей, которое призвано выявить наличие у новорожденного каких-либо заболеваний. Анализу подвергаются генные факторы:

- Наличие унаследованных патологий;
- Наличие белков в крови;
- Наличие аномальных генных продуктов.

МНК. Лаборатория наследственных болезней обмена веществ

Цель неонатального скрининга новорожденных

Реализация национального проекта в сфере здравоохранения по расширению массового обследования новорожденных на наследственные болезни обмена веществ:

- доклиническая диагностика заболеваний;
- установление частоты заболеваний среди новорожденных;
- назначение раннего патогенетического лечения, которое позволяет предотвратить младенческую смертность и детскую инвалидизацию;
- медико-генетическое консультирование семей с целью профилактики наследственных заболеваний.

Неонатальный скрининг новорожденных

Обязательный скрининг на 5 заболеваний проводится у каждого новорожденного с помощью взятия крови на специальный тест-бланк, который направляется в медико-генетическую консультацию для проведения исследования *(Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22 марта 2006 года № 185).*

Согласно статистическим данным, по результатам скрининга 1% новорожденных детей имеют наследственную патологию.

Скрининг новорожденных

Обязательный скрининг по утвержденной национальной программе, включает диагностику 5 заболеваний:

- Фенилкетонурия;
- Муковисцидоз;
- Галактоземия;
- Адреногенитальный синдром;
- Врожденный гипотиреоз.

Скрининг новорожденных

Кровь у ребенка берется на 4-5 сутки у доношенных;

- на 7 сутки у недоношенных.

Если результаты исследования показали отклонения от биохимической нормы, то проводится повторный анализ.

Неонатальный скрининг

- С 31 декабря 2022 г. вступает в силу приказ №274н «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОРЯДКА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ВРОЖДЕННЫМИ И (ИЛИ) НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ», согласно которому неонатальный скрининг на всей территории Российской Федерации расширяется до **36 групп нозологий.**
- С полным текстом приказа можно ознакомиться по ссылке: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207130023?ysclid=lbz0767oey298399166

Фенилкетонурия

- ФКУ
- финилпировиноградная олигофрения
- болезнь Фёллинга

Фенилкетонурия

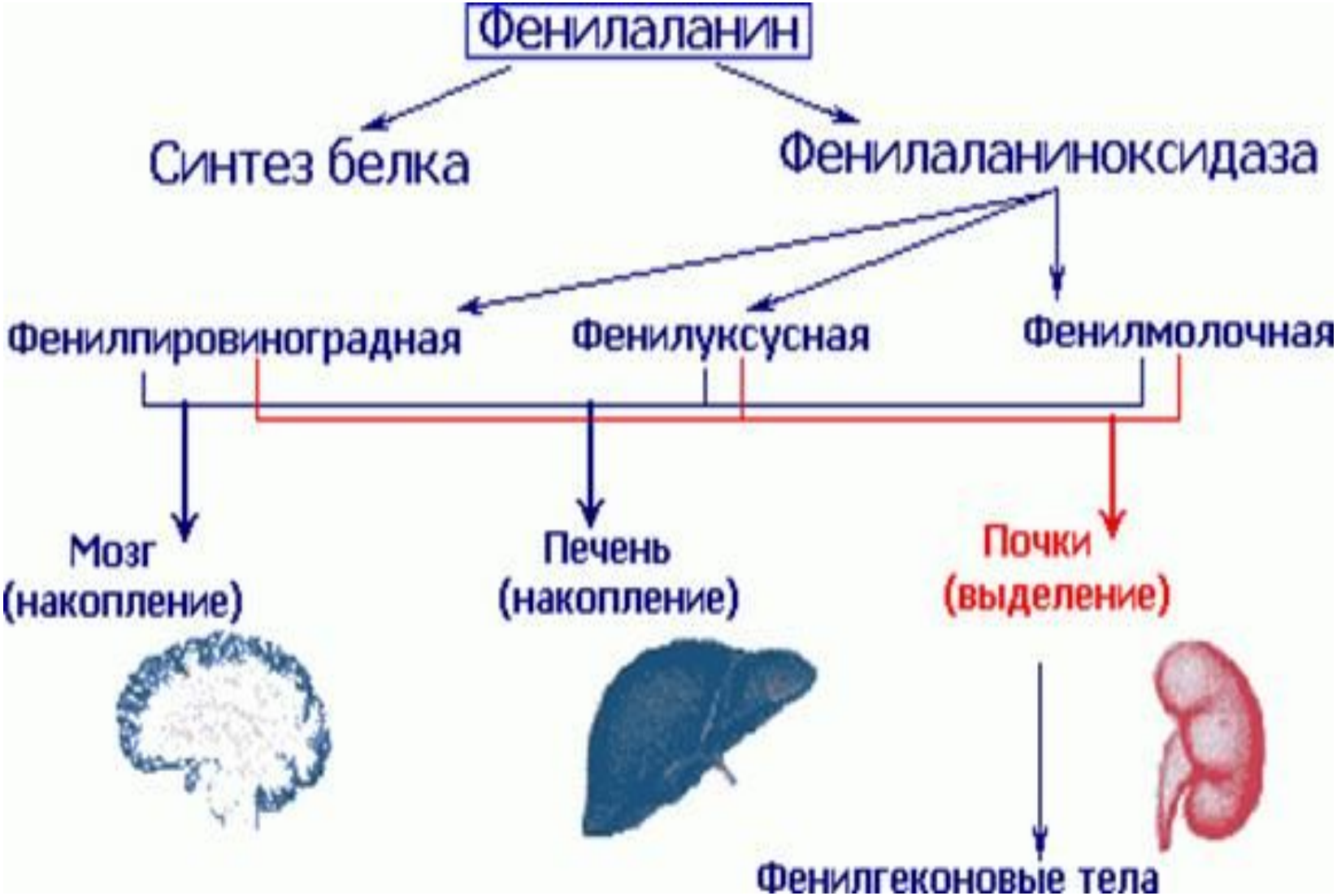
Наследственное заболевание обмена одной из важных аминокислот (фенилаланина), в связи с недостатком или полным отсутствием необходимого для обмена фермента. Это приводит к накоплению в организме особо токсичных веществ, поражающих нервную систему.

Местоположение гена в хромосоме (локус):

12 q 22 – 24, 2

4 p 15,3

Этиология и патогенез:

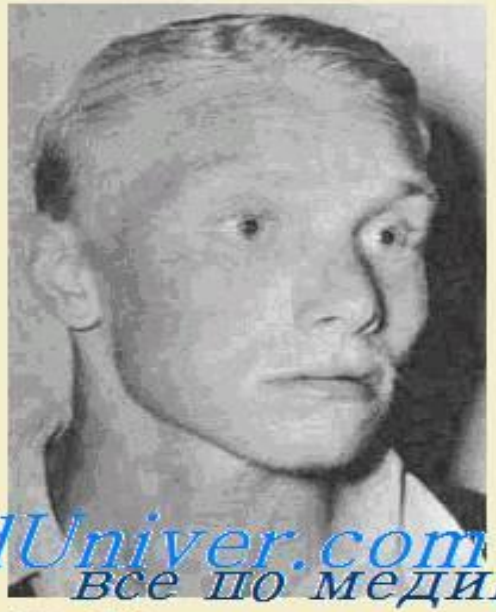


Физические признаки:

- дети белокурые со светлой кожей и голубыми глазами
- часто отмечаются экзема, дерматиты
- моча и пот имеют « заплесневелый», «мышиный», «волчий» запах
- быстрое и чрезмерное прибавление в весе, однако остаются рыхлыми, вялыми.
- у большинства рано зарастает большой родничок

Психопатологически отмечается:

- *Умственная отсталость(65% - глубокая, 31.8% - умеренная и 3.2% - легкая)*
- *Недоразвитие речи (ее или совсем нет, или есть отдельные слова, которые больные не соотносят с объектом), т.е. нарушено:*
  - *понимание речи*
  - *звукопроизношение*



MedUniver.com
все по медицине...

Рис. 12.8
Больной с фенилкетонурией. Слабая пигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз, умеренная степень олигофрении

Неврологическая симптоматика:

- *Эпилептиформные припадки*
- *Нарушение мышечного тонуса*
- *Плохая координация движений*
- *Много стереотипии, часты другие знаки экстрапирамидной недостаточности (атетоидные, хореиформные движения)*

Расстройства поведения:

- *Двигательное беспокойство, целенаправленные, неуправляемые перемещения от объекта к объекту, бесцельные манипуляции с предметами.*

или

- *Дети пассивны, вялы, плохо узнают близких, оживляются при упоминании о еде.*

Патологоанатомически обнаруживается:

- малая масса мозга
- дефекты миелинезации в коре больших полушарии(особенно в лобных и височных долях), и других структурах (внутренняя капсула, зрительные проводящие пути)
- депигментация черной субстанции

Диагностика

- **Скрининг-тест.** Проводится на 3-5 день жизни доношенного и 7 день жизни недоношенного ребенка путем забора образца капиллярной крови на специальный бумажный бланк. При обнаружении гиперфенилаланемии более 2,2 мг% ребенка направляют к детскому генетику для повторного обследования.
- **Биохимические исследования.** Для подтверждения диагноза фенилкетонурии проверяется концентрация фенилаланина и тирозина в крови, определяют активность печеночных ферментов (фенилаланингидроксилазы), выполняется биохимическое исследование мочи (определение кетоновых кислот), метаболитов катехоламинов в моче и др.
- **Неврологическое обследование.** Дополнительно проводится ЭЭГ и МРТ головного мозга, осмотр ребенка детским неврологом.
- **Пренатальная диагностика.** Генетический дефект при фенилкетонурии может быть обнаружен еще на этапе беременности в ходе инвазивной пренатальной диагностики плода (хорионбиопсии, амниоцентеза, кордоцентеза). В остальных случаях окончательный диагноз выставляется по результатам ДНК-диагностики после рождения.

Обследование детей:

Все новорожденные обследуются по специальным программам скрининга на повышение концентрации фенилаланина. Используют:

*1.**Микробиологический метод** определения концентрации фенилаланина в крови.*

*2. **Проба Фёллинга** на фенилпировидноградную кислоту в моче (берется 5% раствор трехххлористого железа и уксусной кислоты и прибавляется несколько капель к моче, появление зеленой окраски говорит о положительной реакции на фенилаланин).*

*В дальнейшем определяют **количественное содержание фенилаланина в крови и моче** (хроматография аминокислот), , это исследование с помощью специальных анализаторов.*

Наследственность:

Болезнь наследуется по рецессивному типу (т. е. болеют сестры и братья из одной семьи, а родители здоровы, хотя и являются гетерозиготными носителями гена ФКУ).

Ген фенилкетонурии встречается в среднем у 1-2 на 100 человек, но болезнь может возникнуть лишь в том случае, если и мать и отец ребенка являются носителями этого гена, и ребенок унаследует его в двойном наборе. Поэтому болезнь встречается значительно реже, чем распространен ген. Больные ФКУ (обладатели двух патологических генов) могут иметь детей с фенилкетонурией только при вступлении в брак с носителями таких же генов. При вступлении в брак с лицами свободными от гена ФКУ, дети не болеют этим заболеванием.

Диетотерапия:

Основополагающим фактором в лечении фенилкетонурии является соблюдение диеты, ограничивающей поступление белка в организм.

Исключить:

мясо, рыбу, бульоны, яйца, творог, сыр, мучные изделия, каши из естественных круп, фасоль, орехи, шоколад.

Меню для детей составляется из:

фруктов, овощей, крахмальных изделий, жиров, со строгим учетом содержания в них фенилаланина.

MD мил ФКУ-0»

Лечебное питание на основе аминокислот без фениланина, предназначенное для вскармливания детей, больных фенилкетонурией первого года жизни.

«MD мил ФКУ-1»

Лечебное питание на основе аминокислот без фенилалина, предназначенное для питания больных фенилкетонурией детей в возрасте от 1 года.

«MD мил ФКУ-2»

Лечебное питание на основе аминокислот без фенилалина, предназначенное для питания больных фенилкетонурией детей в возрасте от 1 года.

«MD мил ФКУ-3»

Лечебное питание на основе аминокислот без фенилалина, предназначенное для питания больных фенилкетонурией - детей старше 1 года, взрослых и беременных женщин.

При несоблюдении женщиной специфической диеты во время беременности у ребёнка возникают следующие пороки развития:

в 92% случаев - *умственная отсталость*

в 73% случаев - *микроцефалия*

в 12% случаев - *врождённые пороки сердца*

в 40% случаев - *низкая масса тела при рождении*

Профилактика фенилкетонурии:

- ***1. Большое значение имеет специальное наблюдение за «семьями риска».*** *Новорожденные из этих семей должны быть подвергнуты обязательному биохимическому исследованию и при показаниях к раннему лечению.*
- ***2. Внедрение программ массового скрининга новорожденных для раннего выявления ФКУ и своевременного назначения диетотерапии.***
- ***3. Пренатальная диагностика в «семьях высокого риска»***

Используемая литература:

- *Л.О.Бадалян «Невропатология» М. – 2003.*
- *«Краткая медицинская энциклопедия» Гл. редактор Б.В. Петровский М. – 1990.*
- *Ф.А. Самсонов «Основы генетики в дефектологии» М. – 1980.*
- *А.Ю. Асанов, Н.С.Демикова, С.А. Морозов «Основы генетики и наследственные нарушения у детей» М . – 2003*
- *Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина «Основы генетики» м. – 2003*
- *http://mame66.ru/zdorovya_baby/-fenilketonuriya/*
- *http://www.medactiv.ru/yguide/f/guide-f-0059.shtml*

Галактоземия

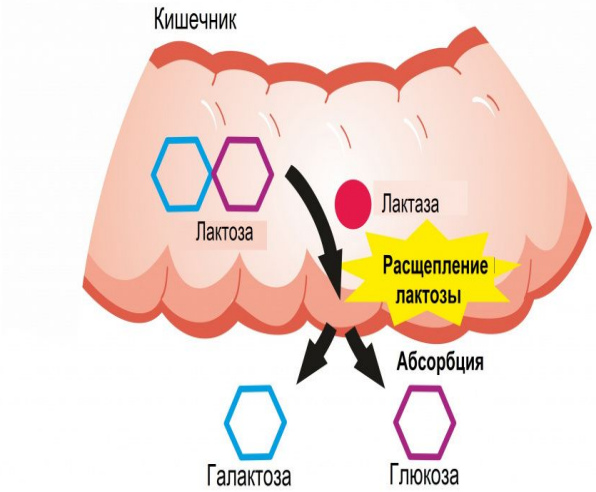
- **Галактоземия** – группа наследственных нарушений обмена углеводов, вызывающих в организме накопление избытка галактозы и ее метаболитов. Галактоза (от греч. galaktos – молоко) – это моносахарид, который входит в состав лактозы (молочного сахара) и содержится во всех молочных продуктах, включая грудное молоко.

  В течение дня люди потребляют продукты, содержащие лактозу, из которой в кишечнике в результате гидролиза образуется галактоза.

Галактоземия

- Кроме того, галактоза может образовываться эндогенным путем, и подавляющее ее количество синтезируется в процессе ферментативных реакций.

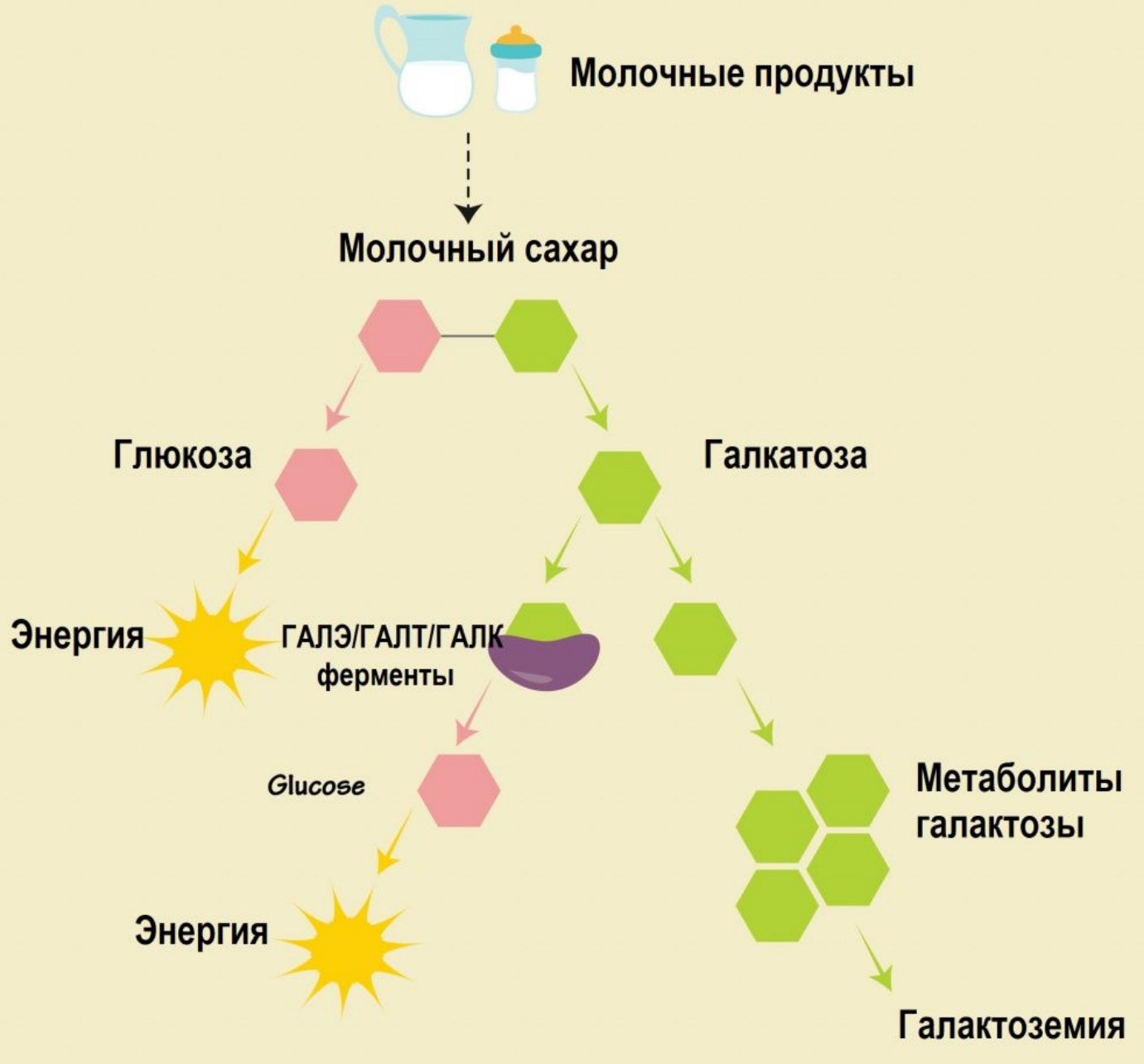
В норме молочный сахар, поступающий в организм человека расщепляется на глюкозу и галактозу, затем галактоза всасывается и в печени превращается в глюкозу под воздействием ферментов



Галактоземия

- В основе галактоземии лежит недостаточность одного из трех ферментов, участвующих в метаболизме галактозы: галактозо-1-фосфатуридилтраснферазы (ГАЛТ), галактокиназы (ГАЛК) или уридин-дифосфат-галактозо-4-эпимиразы (ГАЛЭ). Из-за мутации в генах, отвечающих за синтез этих ферментов, у больных галактоземией они не вырабатываются, вследствие чего в организме накапливается избыток галактозы и ее производных – метаболитов. Это оказывает токсический эффект и приводит к повреждению органов и тканей (печени, глаз, центральной нервной системы).

ГАЛАКТОЗЕМИЯ



Классификация заболевания

- Выделяются следующие *варианты заболевания:*

  I тип – классическая галактоземия – обусловлена дефицитом фермента ГАЛТ. Вариант классической галактоземии – форма Дуарте. Это более легкая форма, активность фермента ГАЛТ при таком варианте может достигать 25%, а иногда и выше;
- II тип – недостаточность галактокиназы – характеризуется мутацией в гене, кодирующем фермент ГАЛК;
- III тип – дефицит эпимеразы – характеризуется мутацией в гене, кодирующем фермент ГАЛЭ. Выделяют доброкачественный и тяжелый фенотипы. Легкая форма считается доброкачественной и связана с дефицитом фермента только в циркулирующих клетках крови. При тяжелой форме недостаточность фермента наблюдается во всех тканях организма.

Степени тяжести

- В зависимости от *степени тяжести* выделяются такие виды заболевания:

  легкий тип, который обычно диагностируется случайно и проявляется непереносимостью молока;
- средний тип – симптомы появляются сразу после кормления грудным молоком либо молочными смесями;
- тяжелый тип – характеризуется серьезными поражениями органов и тканей.

Симптомы галактоземии

- **Симптомы галактоземии**

  При галактоземии симптомы отличаются в зависимости от степени тяжести заболевания. Если болезнь протекает легко, то может наблюдаться плохая переносимость молока и достаточно ранний отказ ребенка от грудного вскармливания.

  При классической галактоземии в течение нескольких дней или недель потребления грудного молока или продуктов, содержащих лактозу, у ребенка могут появиться:

  симптомы отравления: тошнота, рвота, диарея, вялость;

- быстрое снижение веса;
- желтуха и гепатомегалия, свидетельствующие о развитии поражения печени;
- скопление жидкости в брюшной полости;
- мышечные судороги;
- непроизвольные движения глазных яблок;
- снижение тонуса мышц;
- отставание в физическом и психическом развитии;
- катаракта;
- кровоточивость, связанная с гипокоагуляцией (нарушением свертываемости крови);
- в редких случаях – гемолитическая анемия;
- геморрагическая сыпь на коже в результате повреждения стенок сосудов;
- отеки в результате нарушения функции почек.

ГАЛАКТОЗЕМИЯ

Диагностика галактоземии

- Диагноз классической галактоземии обычно ставится в течение первой недели жизни ребенка по анализу крови в рамках стандартного скрининга новорожденных. Уровень тотальной галактозы (сумма концентраций галактозы и галактозы-1-фосфата) в сыворотке крови не должен превышать 7,2 мг/дл. Если показатели выше, проводят подтверждающую диагностику:

  определение активности фермента ГАЛТ;
- ДНК исследование состоит из двух этапов:

- 1) скрининг на наиболее частые мутации в гене GALT и вариант Дуарте;
  2) если мутаций в гене GALT не обнаруживают, то проводят поиск мутаций в генах GALE и GALK1.
  - определение уровня галактозы;
  - лактоза в кале;

Лечение галактоземии

- **Диетотерапия** — основной метод коррекции галактоземии, поскольку пациент с галактоземией никогда не сможет правильно переваривать продукты, содержащие галактозу. В настоящее время отсутствует лекарственный заменитель для восполнения дефицита соответствующего фермента.

  Необходимо пожизненно исключить все продукты, содержащие лактозу и галактозу:

  любое молоко, в том числе детские молочные смеси;
- все молочные продукты (даже с низким содержанием лактозы);
- продукты, куда они могут быть добавлены (хлеб, выпечка, сосиски, колбасы, карамель, сладости и т.д.).

Лечение галактоземии

- Кроме того, исключают ряд продуктов растительного и животного происхождения, которые содержат галактозиды и нуклеопротеины — вещества, способные метаболизироваться с образованием галактозы.

К этим продуктам относятся:

бобовые, в том числе соя (кроме изолята соевого белка);

- шпинат;
- какао, шоколад;
- орехи;
- мясные субпродукты (печень, почки, мозги и т. д.), печеночный паштет, ливерная колбаса;
- яйца.

Лечение галактоземии

- Для лечения больных галактоземией используют специализированные смеси на основе изолята соевого белка, гидролизатов казеина, безлактозные казеинпредоминантные молочные смеси, а также смеси на основе синтетических аминокислот.
- **Лечебными продуктами** первоочередного выбора для больных первого года жизни с галактоземией являются смеси на основе изолята соевого белка, в которых полностью отсутствуют растительные галактозиды.

Лечение галактоземии

- Дополнительно могут потребоваться следующие методы терапии:

  сосудистые препараты, гепатопротекторы, антиоксиданты;
- витамины, АТФ, кокарбоксилаза;
- переливание крови при нарушении функции печени, если она неспособна синтезировать факторы свертывания крови, что может стать причиной серьезных осложнений.

Осложнения

- Достаточно частым осложнением считаются катаракта, остеомаляция, вызванная гиперкальциурией, и преждевременное угасание функции яичников.

Профилактика галактоземии

- На сегодняшний день с целью раннего выявления детей с галактоземией проводится неонатальный скрининг. На третьи сутки жизни у новорожденных берут кровь из пятки и определяют активность фермента, который превращает глюкозу в галактозу.
- Детей с галактоземией нужно обследовать тщательнее в течение жизни: регулярно проверять состояние нервной системы, зрения, физического развития и показателей крови, а у девочек — уровень полового развития по достижении пубертата.

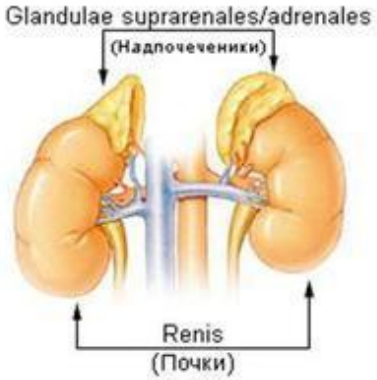
Источники:

- Клинические рекомендации «Нарушения обмена галактозы (Галактоземия)». Разраб.: Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России, Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологов «Российское общество неонатологов». – 2021.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с галактоземией. Под ред. акад. РАН Баранова А.А. – 2015. – 27 с.
- Орловская И.В., Перепелкина А.Е., Грошева Е.В., Рюмина И.И. Ранняя диагностика галактоземии у новорожденного // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8-2. – С. 107-110.

АНДРЕНОГИНЕТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Определение

- **АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (врожденная дисфункция коры надпочечников, врожденная гиперплазия коры надпочечников) - группа наследственных болезней, в основе которых лежит недостаточность ферментов на различных уровнях синтеза стероидных гормонов коры надпочечников - кортизола и альдостерона, что приводит к недостаточному количеству глюкокортикоидов и избытку андрогенов в организме.**



Тип наследования аутосомно-рецессивный.

MyShared

Эпидемиология

- **Распространенность** адреногенитального синдрома значительно варьирует среди разных национальностей. Среди представителей европейской расы распространенность классических вариантов (сольтеряющий и простой вирильный) дефицита 21-гидроксилазы составляет примерно 1 на 14000 новорожденных. Значительно выше этот показатель у евреев (неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы - до 19 % евреев Ашкенази). Среди эскимосов Аляски распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет 1 на 282 новорожденных.
- **Частота** 1:5000-1 :6500, частота гетерозиготного носительства 1:20-50 человек.

MyShared

Патогенез

В зависимости от конкретного биохимического дефекта выделяют 5 основных форм патологии:

1. дефицит 20-22-десмолазы;
2. дефицит 3-бета-ол-дегидрогеназы;
3. дефицит 11-бета-гидроксилазы;
4. дефицит или недостаточность 21-гидроксилазы;
5. дефицит 18- и 17-альфа-гидроксилаз.

Наиболее часто встречается дефицит 21-гидроксилазы.

Гены, связанные с гиперплазией надпочечников, кодируют ферменты, участвующие в стероидогенезе – цепочке реакций по преобразованию холестерина в стероиды.

MyShared

Патогенез

Наследственный дефект в ферментативных системах приводит к снижению содержания в крови кортизола и альдостерона.

Синтез половых гормонов при этом в коре надпочечников не нарушается. Низкий уровень кортизола в крови по принципу обратной связи стимулирует гипоталамо-гипофизарную систему и повышение секреции АКТГ.

В свою очередь высокий уровень АКТГ способствует гиперплазии коры надпочечников именно той зоны, в которой не нарушен синтез гормонов - преимущественно андрогенов. Одновременно с андрогенами образуются промежуточные продукты синтеза кортизола.

MyShared

Классификация

В зависимости от характера ферментативного дефекта выделяют следующие формы АГС:

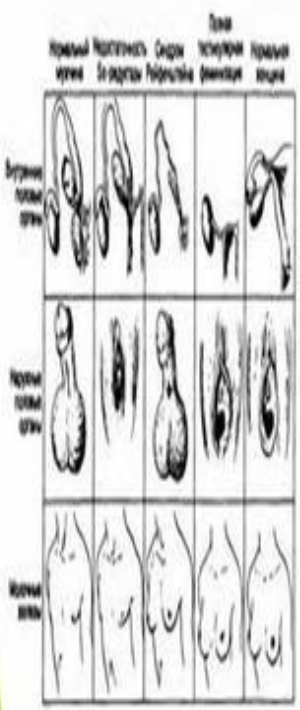
вирильная (простая, компенсированная), сольтеряющая и гипертензивная.

Несмотря на врожденный характер дефицита С21-гидроксилазы, он может проявляться в различные периоды онтогенеза, в зависимости от этого выделяют врожденную, пубертатную, постпубертатную формы адреногенитального синдрома.

Поздняя форма (проявляется в подростковом возрасте. У девочек наблюдается умеренное увеличение клитора, раннее развитие молочных желез, нарушения менструального цикла, избыточное оволосение кожных покровов. У мальчиков симптомы избытка мужских половых гормонов могут проявляться лишь преждевременным физическим и половым развитием).

MyShared

Клиника



Больные с адреногенитальным синдромом при рождении обычно отличаются большой массой и длиной тела, однако уже в 11 — 12 лет костные зоны роста у таких детей закрываются, и больные остаются низкорослыми с утрированно мужским типом фигуры:

плечи значительно шире таза, туловище крупное, конечности короткие.

Рано, иногда уже в период с 3 до 7 лет, у девочек обнаруживаются признаки вирилизации: понижается голос, на лице и теле появляются волосы, растущие по мужскому типу; у мальчиков с адреногенитальным синдромом в этом возрасте отмечают так называемое ложное раннее половое созревание.

Иногда у больных бывают периоды резкого повышения температуры тела, что объясняют выбросом в кровь избыточного количества одного из надпочечниковых андрогенов — этиохоланолона.

MyShared

Клиника

В 8-10 лет у девочек появляются стержневые волосы на лице. Анаболическое действие андрогенов стимулирует развитие мышечной и костной ткани, телосложение приобретает мужской тип.

К 10-12 годам длина тела достигает 150-155 см, происходит окостенение зон роста костей. Костный возраст в это время соответствует 20 годам. "Маленькие Геркулесы".

В 16 лет полностью исчезает поперечная исчерченность в области слияния эпифизов лучевой и локтевой костей, что свидетельствует о зрелости костной ткани и соответствует возрасту старше 23 лет. Телосложение диспластическое: широкие плечи, узкий таз, короткие конечности, трубчатые кости значительно массивнее, чем у взрослых женщин.

С 5-6 лет на коже лица и спины появляются acne vulgaris. Преждевременное половое созревание начинается рано (3-5 лет). Рано появляется оволосение на лобке - с 2-5 лет. Ближе к пубертату появляется гирсутизм (усы, борода, бакенбарды), увеличивается клитор, понижается тембр голоса (гипертрофия голосовых связок), увеличивается перстневидный хрящ. молочные железы отсутствуют.

MyShared

Вирильная форма

- ***Вирилизм*** (лат. virilis, мужской) - наличие у женщин вторичных мужских половых признаков, то есть гирсутизма (мужского типа оволосения), характерного для мужчин строения скелета и произвольных мышц, массивного клитора, а также низкого тембра голоса.

MyShared

Вирильная форма

Наиболее частая форма синдрома; она обусловлена частичной недостаточностью 21-гидроксилазы. При этой форме нарушается только синтез глюкокортикоидов, что частично компенсируется гиперплазией надпочечников и приводит клатентной надпочечниковой недостаточности. Гиперпродукция андрогенов, начинающаяся еще внутриутробно, приводит к андрогенизации вторичных половых признаков плода и рождению девочек по признаками ложного женского гермафродитизма, а мальчиков — с увеличенным половым членом. Имеет место гиперпигментация наружных половых органов, кожных складок, ареол вокруг сосков, анального отверстия, морщинистость кожи мошонки, выраженная пигментация шва полового члена.

MyShared

Вирильная форма

- Если диагноз после рождения не поставлен, то в дальнейшем характерно появление признаков преждевременного полового созревания (в среднем в 2 — 4 года), сопровождающегося маскулинизацией, ранним половым оволосением, низким голосом, acne vulgaris, ускорением роста. Вследствие раннего закрытия зон роста дети остаются низкорослыми. Степень выраженности указанных симптомов может варьировать в довольно широких пределах.

MyShared

Вирильная форма

- Если диагноз после рождения не поставлен, то в дальнейшем характерно появление признаков преждевременного полового созревания (в среднем в 2 — 4 года), сопровождающегося маскулинизацией, ранним половым оволосением, низким голосом, acne vulgaris, ускорением роста. Вследствие раннего закрытия зон роста дети остаются низкорослыми. Степень выраженности указанных симптомов может варьировать в довольно широких пределах.

MyShared

Вирильная форма

- В постнатальном периоде продолжается избыточная секреция андрогенов, усиливаются явления вирилизации. Дети быстрее растут, имеют развитую мускулатуру. Вначале больные обгоняют в росте сверстников, в дальнейшем же, после 9-10 лет, в связи с закрытием зон роста остаются низкорослыми. В возрасте 2–4 лет появляется преждевременное оволосение на лобке, подмышках, туловище, лице. У некоторых мальчиков значительно увеличивается половой член и появляются эрекции. Телосложение девочек мускулинного типа. В пубертатный период менструации не наступают, молочные железы не развиваются, так как повышенная секреция андрогенов надпочечниками по принципу обратной связи тормозит образование и выделение гонадотропинов. У мальчиков по этой причине угнетается развитие яичек — они остаются маленькими.

MyShared

Вирильная форма

- **Диагноз:** помимо данных анамнеза и клиники, основывается на данных рентгенографии кистей рук (ускорение костного возраста), выявлении повышенной экскреции с мочой 17-кетостероидов (17-КС), снижения экскреции 17-оксикортикостерои-дов, высокого уровня в крови АКТГ, 17-оксипрогестерона.
- **Дифференциальный диагноз:** Проводят с надпочечниковой недостаточностью, гермафродитизмом другого генеза, различными вариантами преждевременного полового созревания, андрогенпродуцирующей опухолью надпочечников.
- **Лечение:** Глюкокортикоиды пожизненно. Дозу подбирают индивидуально под контролем 17-КС в суточной моче. Психотерапия. При необходимости проводят пластику наружных половых органов — пластику влагалища, клиторэктомию.
- **Прогноз:** При своевременно начатом лечении для жизни благоприятный.

MyShared

Адреногенитальный синдром у новорожденных

- При врожденной дисфункции коры надпочечников, андрогены действуют на плод еще до рождения. С 12-ти недель беременности, когда начинают формироваться наружные половые органы плода, надпочечник с измененной функцией выделяет большое количество андрогенов. К чему это приводит? Если генетически развивалась девочка, то за 12 недель внутриутробного развития внутренние половые органы плода матка, трубы, яичники, две верхние трети влагалища (уже сформировались; а наружные, формирующиеся после 12 недель, под воздействием андрогенов надпочечников развиваются по мужскому типу. Это приводит к гермафродитизму - ребенок рождается с внутренними женскими половыми органами, женским набором хромосом и почти мужским строением наружных половых органов.

MyShared

Адреногенитальный синдром у мальчиков

Так как все формы адреногенитального синдрома могут развиваться и у ребенка с мужским генетическим полом, диагноз в этом случае очень сложен.

Клинически заболевание характеризуется симптомами ложного преждевременного полового созревания: половой член увеличивается в размерах, рано появляется оволосение на лобке и в подмышечных впадинах, но яички остаются маленькими.

У взрослых больных наблюдается олигоспермия (пониженный объем эякулята) и бесплодие.

MyShared

Психические расстройства

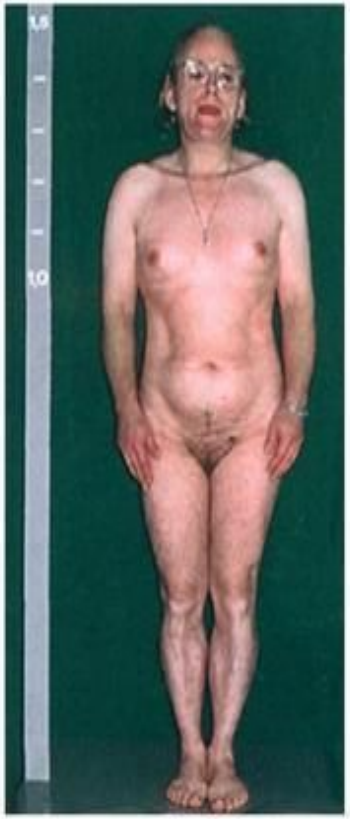
В большой мере зависят от возраста больного: для детей и подростков характерна инфантильность с отсутствием непосредственности и живости эмоций при нормальном интеллектуальном развитии.

Преждевременное половое развитие у мальчиков в большинстве случаев не сопровождается поведенческими сдвигами, хотя возможно повышенное сексуальное влечение (обычно при некоторой задержке интеллектуального развития).

У девушек и взрослых женщин в картине адреногенитального синдрома на первый план выступают эмоциональные расстройства в виде депрессий, неврозоподобные состояния. Важной особенностью психических нарушений при адреногенитальном синдроме являются психогенные реакции (реакции на изменение внешности в связи с гирсутизмом, вирилизмом). Это выражается депрессией, аутичностью, аффективной напряженностью, суицидальными мыслями и т. п.

MyShared

Адреногенитальный синдром



MyShared

Диагностика

1. УЗИ, компьютерная томография. Надпочечники увеличены, сохраняют треугольную форму, что свидетельствует о гиперпластическом, а не опухолевом процессе. Размеры матки отстают от нормы.
2. Повышенное содержание 17-КС в моче или тестостерона, ДЭА в крови, нормализующееся после дексаметазоновой пробы. Уровень ФСГ и ЛГ в первое десятилетие жизни при вирильной форме выше, чем у здоровых. Гонадотропная функция гипофиза активируется раньше. Патогномоничный признак - повышение 17-оксипрогестерона в крови.

При пробе с АКТГ (синактеном) - снижение кортизола и повышение 17-оксипрогестерона.

3. Результаты рентгенографии кистей рук (ускорение костного возраста) .

MyShared

Алгоритм проведения процедуры скрининга

(Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology, 2001)

День 4

Сбор образцов крови,
Отправка их в лабораторию.

День 6

Получение образцов в лаборатории,
Регистрация и идентификация образцов,
Начало теста (17OHP).

MyShared

День 7-8
Выборка положительных образцов, 2 проверочный тест сомнительных образцов
День 9-10
Сообщение о позитивных результатах лечещему врачу,
День 12- 14
Инициация дальнейшего обследования выявленных пациентов
Уточнение диагноза
Определение 17OHP, K, Na в сыворотке крови, ДНК анализ гена CYP21
MyShared

Лечение

Цель: Подавление избыточной секреции надпочечниковых андрогенов

Реализация: назначение глюкокортикоидов в дозе, подавляющей секрецию АКТГ

Осложнения: подавление роста

Выбор тактики: избегать применение препаратов с длительным сроком действия (преднизолон, дексаметазон)

расчет дозы по эквиваленту гидрокортизона: 15-20мг/м2

Доза гидрокортизона > 25мг/м2 - выраженная задержка роста

MyShared

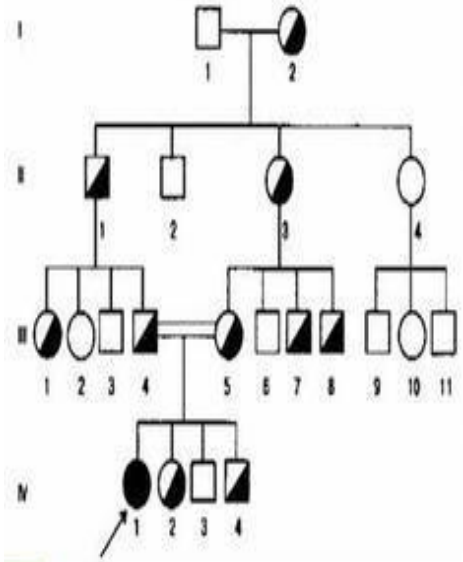
Терапия сольтеряющей формы ВДКН

Пациент Т., 1год 4мес
ГК-12мг/м^2, МК-0,05мг/сут
Вес 4,6 кг

Через 6 мес на фоне
ГК-12мг/м2, МК-0,2мг/сут
Вес 12 кг

MyShared

Профилактика



- Поскольку АГС является наследственным заболеванием, для его профилактики семьям, где имелись случаи АГС, необходимо воспользоваться возможностями медико-генетического консультирования, а также пренатальной диагностики этого заболевания у плода еще во время беременности.
- Аутосомно-рецессивный тип наследования
- 1. Больной ребенок рождается у клинически здоровых родителей.
- 2. Болеют сибсы, т.е. братья и сестра.
- 3. Оба пола поражаются одинаково.
- 4. Чаще встречается при кровно-родственных браках.
- 5. Если больны оба супруга, то все дети будут больными.

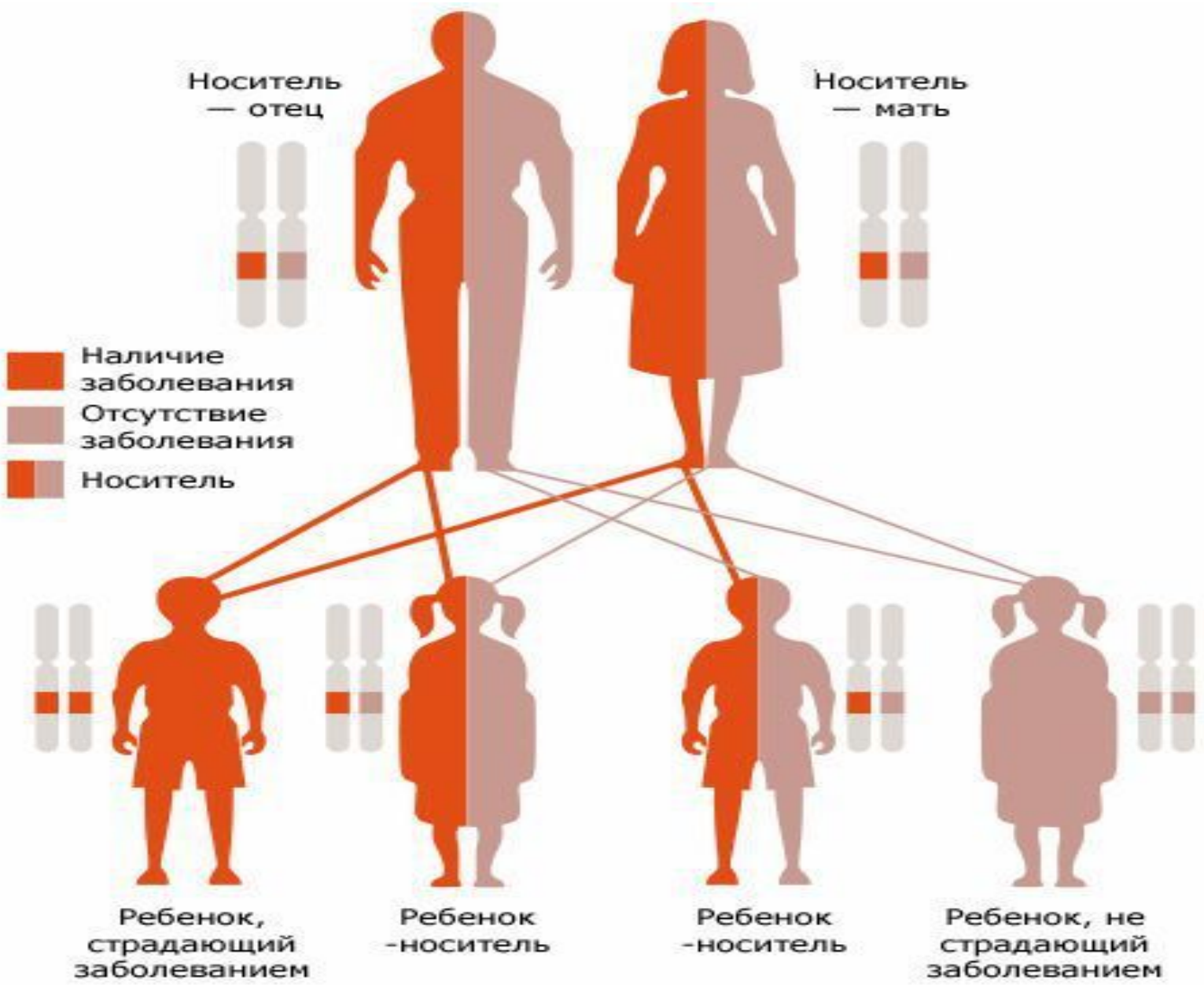
MyShared

Муковисцидоз (кистозный фиброз)

- **Муковисцидоз** — это наследственное заболевание, при котором нарушаются функции желёз внешней секреции. Болезнь поражает весь организм, но сильнее всего страдает дыхательная система и поджелудочная железа.
- Заболевание также называется кистозным фиброзом, синдромом Фанкони. Характеризуется системным поражением экзокринных желез: слизеобразующих (респираторных, кишечника, поджелудочной) и серозных (слюнных, потовых, слезных).

Муковисцидоз нарушает работу лёгких, кишечника, поджеледочной железы, печени, половых органов и потовых желёз

- Муковисцидоз — это аутосомно-рецессивное заболевание, то есть болезнь проявляется в том случае, если "дефектный" ген унаследован от обоих родителей. Для этого и отец, и мать должны быть носителями мутации, вероятность рождения больного ребёнка у них составляет 25 %


Носитель
— отец
Носитель
— мать
Наличие
заболевания
Отсутствие
заболевания
Носитель
Ребенок,
страдающий
заболеванием
Ребенок
-носитель
Ребенок
-носитель
Ребенок, не
страдающий
заболеванием

Симптомы муковисцидоза

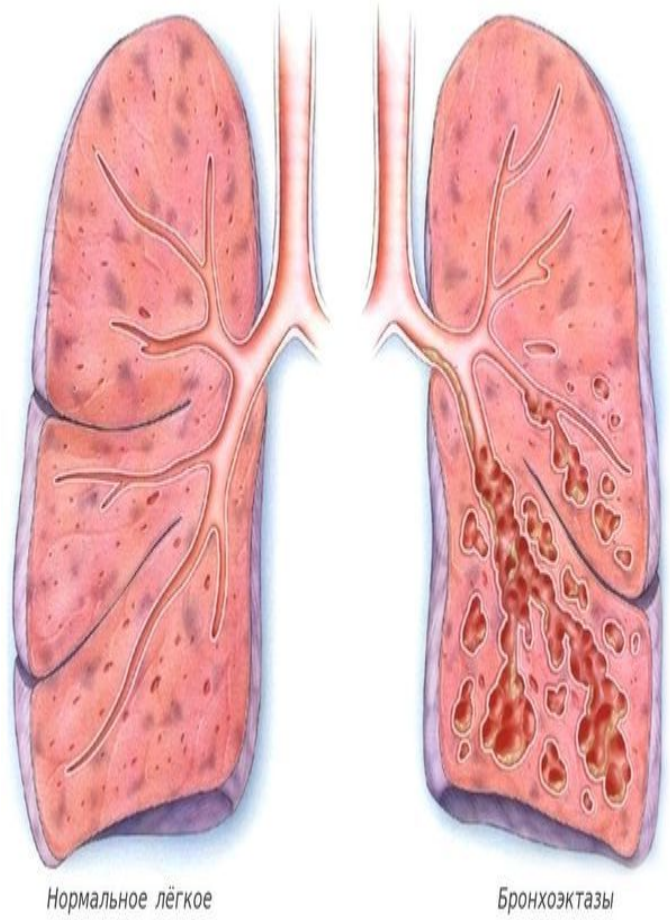
- При муковисцидозе симптомы болезни зачастую видны сразу после рождения ребёнка и проявляются признаками непроходимости кишечника (мекониальным илеусом):
- выраженное беспокойство и постоянный плач;
- сильное вздутие живота;
- рвота;
- повышенное слюноотделение;
- длительная задержка стула;
- повышенная температура тела;
- частые поносы;
- непереносимость жирной пищи;
- характерный стул — вязкий, липкий, жирный.

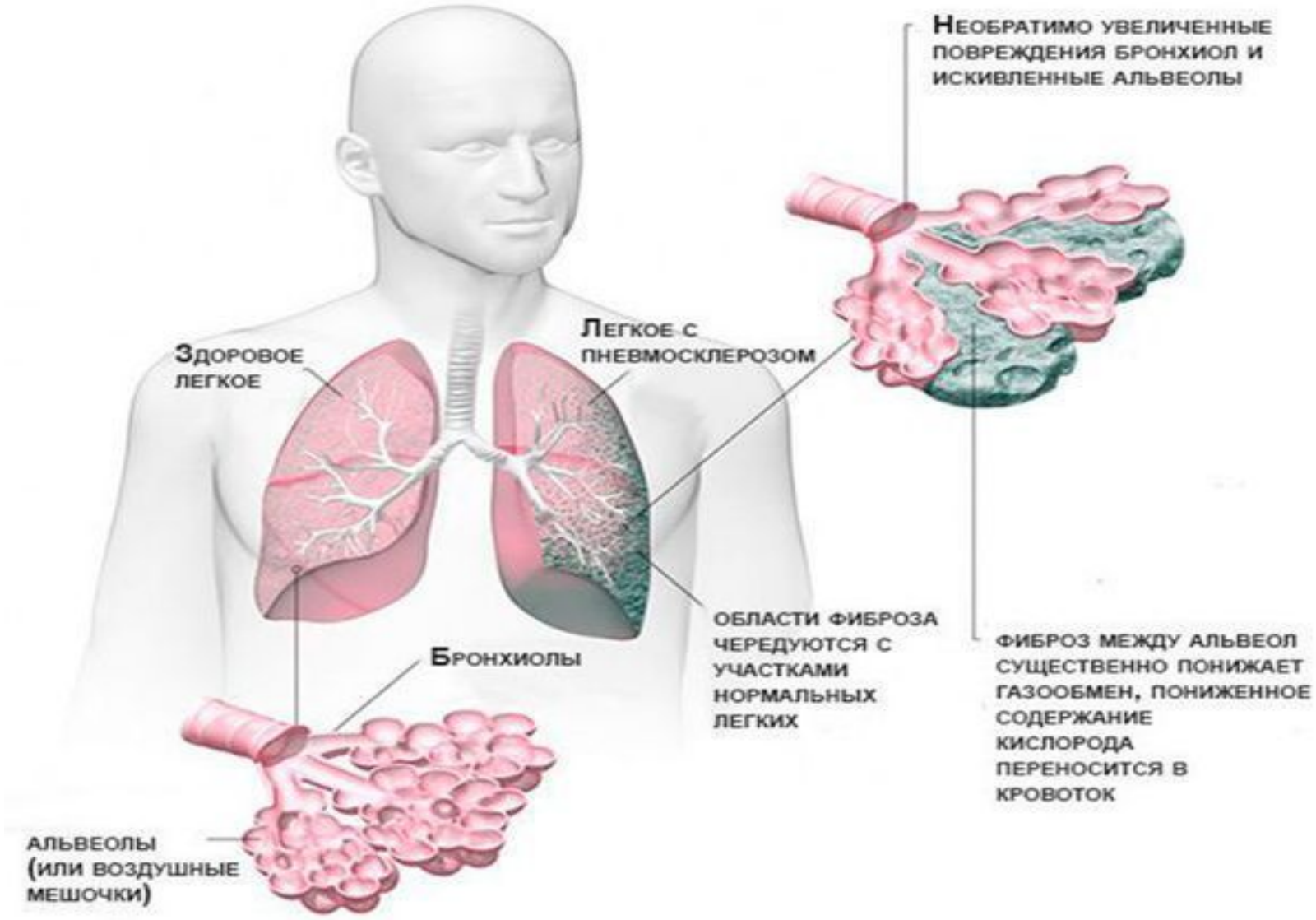
- Для заболевания также характерны:
- изменение стула;
- хроническая диарея;
- вздутие кишечника;
- частые гнойные заболевания лёгких неясной этиологии;
- одышка;
- гаймориты и синуситы.

У пациентов выражена задержка роста, фаланги пальцев и ногти изменяются по типу "барабанных палочек" и "часовых стёкол".

- У больных может наблюдаться задержка в половом развитии или отсутствие вторичных половых признаков:
  - отсутствие волос в подмышечных впадинах и на лобке;
  - замедленный рост половых органов;
  - недоразвитие молочных желёз у девочек;
  - отсутствие менструального цикла.
- У женщин с муковисцидозом снижена фертильность, у мужчин наблюдается азооспермия — отсутствие сперматозоидов в эякуляте

- При муковисцидозе страдает не только дренажная функция дыхательных путей, но и клеточный и гуморальный иммунитет. Это происходит из-за нарушений в работе клеток и затруднённого движения ресничек мерцательного эпителия бронхов.




Необратимо увеличенные повреждения бронхиол и искривленные альвеолы
Здоровое легкое
Легкое с пневмосклерозом
Области фиброза чередуются с участками нормальных легких
Бронхиолы
Альвеолы (или воздушные мешочки)
Фиброз между альвеол существенно понижает газообмен, пониженное содержание кислорода переносится в кровоток

Различают четыре стадии развития муковисцидоза:

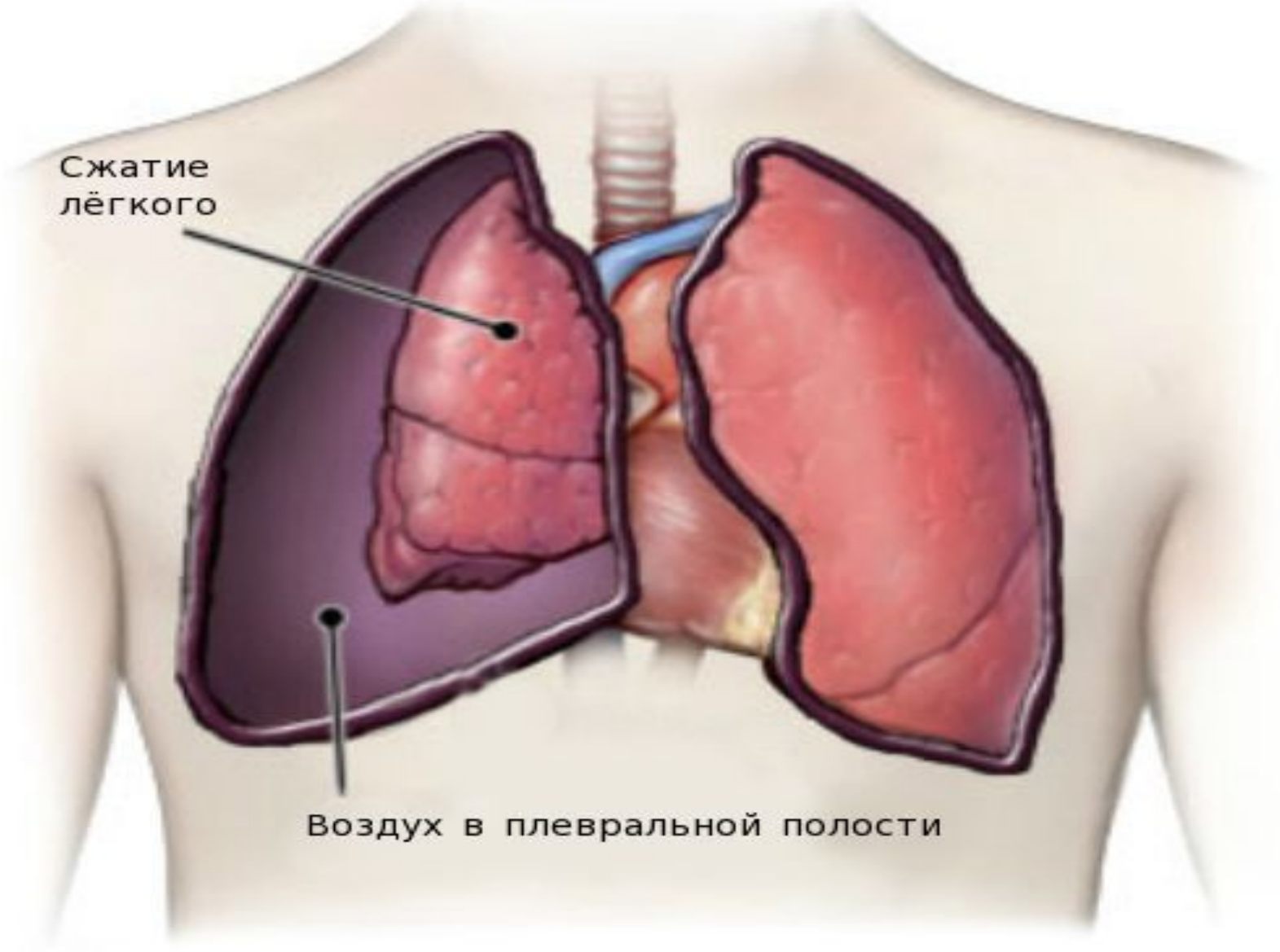
- 1. Непостоянство симптомов, пациент жалуется на частый сухой кашель и небольшую одышку при физических нагрузках. Стадия может длиться до 10 лет.
- 2. Кашель с отделением мокроты, одышка появляется в покое и усиливается при физической нагрузке, фаланги пальцев и ногтевые пластины деформируются по типу "барабанных палочек" и "часовых стёкол". Стадия продолжается от 2 до 15 лет.
- 3. Бронхолёгочные симптомы прогрессируют, развиваются тяжёлые осложнения. У пациентов усиливается одышка и появляются признаки сердечной недостаточности: отёки на ногах, одышка при небольшой активности или в покое, быстрая утомляемость, непереносимость физических нагрузок. На УЗИ сердца видны признаки гипертрофии левых и правых отделов, а также снижение сердечной фракции выброса левого желудочка. На рентгенологических снимках можно обнаружить зоны пневмофиброза, бронхоэктазы и кисты. Формируется сердечная недостаточность по правожелудочковому типу, так называемое "лёгочное сердце". Длительность стадии от 3 до 5 лет.
- 4. Тяжёлая кардио-респираторная недостаточность. Из-за дисфункции левого желудочка нарушается работа сердца и лёгких, снижается фракция выброса левого желудочка, учащается сердцебиение, прогрессирует гипотензия. Стадия длится несколько месяцев и завершается смертью больного, вызванной развитием дыхательной недостаточности и остановкой сердечной деятельности.

- **Различают стадии обострения и ремиссии:**
- лёгкое обострение — не чаще раза в год, в период ремиссии клинических проявлений нет, работоспособность пациентов не изменена;
- обострение средней тяжести — 2-3 раза в год, сохраняется кашель, периодически поднимается температура, страдает работоспособность;
- тяжёлые обострения – следуют одно за другим, ремиссии почти нет, масса тела больного снижается, больные становятся инвалидами.

- Критерии обострения:
- увеличивается частота дыхания;
- повышается температура тела;
- вес снижается более чем на 1 кг;
- усиливается кашель;
- увеличивается количество мокроты;
- появляются хрипы;
- снижается ОФВ1 (объём форсированного выдоха за первую секунду манёвра) на 10 % и более в сравнении с измеренным за последние три месяца;
- снижается уровень сатурации кислорода на 10 % и более по сравнению с измерением за три последних месяца;
- ухудшается переносимость физических нагрузок.

Осложнения муковисцидоза

- Для муковисцидоза характерны следующие бронхолёгочные осложнения:
- ателектаз — спадание части лёгкого;
- абсцессы в лёгких — развитие в них полости с гнойным содержимым.
- Пациенты жалуются на выраженную одышку, отмечаются симптомы сильной интоксикации, повышается температура и выделяется большое количество зловонной гнойной мокроты.
- Одним из тяжёлых осложнений является спонтанный пневмоторакс — скопление воздуха в плевральной полости. Нарушение проявляется резкой колющей болью в грудной клетке, усиливающейся при дыхании, кашле и движениях. Больной начинает дышать часто и поверхностно, отмечается сильная одышка и чувство нехватки воздуха, беспокоит кашель, появляется синюшность кожных покровов лица.


Сжатие
лёгкого
Воздух в плевральной полости

- У больных старше 12 лет высока вероятность развития сахарного диабета I типа, может наблюдаться остеопороз, артриты и отёки нижних конечностей.
- Постоянные или частые боли в животе могут указывать на панкреатит, эзофагит или язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Осложнять течение болезни может развитие фиброза печени различной степени выраженности, который чаще всего прогрессирует и в дальнейшем приводит к билиарному циррозу печени и портальной гипертензии.

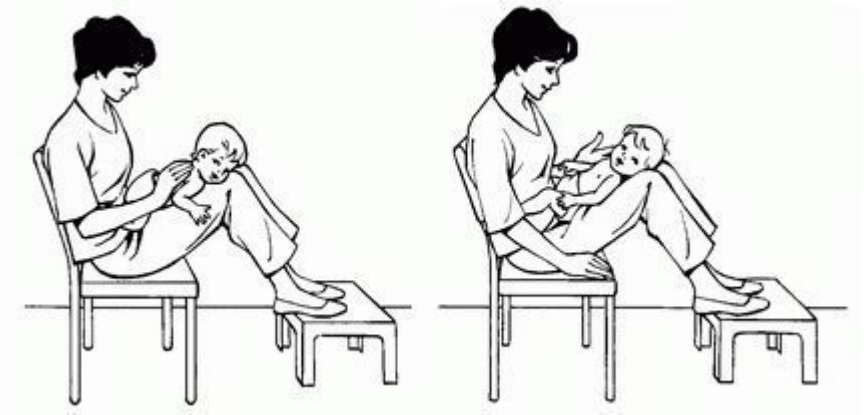
Диагностика муковисцидоза

- Скрининг на муковисцидоз проводится в роддоме всем новорождённым и направлен на выявление заболевания ещё до клинических проявлений. Для этого у ребёнка на 4-7 день жизни берётся кровь из пятки на фильтровальную бумагу и определяют уровень иммунореактивного трипсина (ИРТ).

Лечение муковисцидоза

- Основной целью лечения при муковисцидозе является удаление из дыхательных путей вязкой мокроты. Для этого применяют различные методики дренирования бронхиального дерева, например кинезотерапию — одну из форм лечебной физкультуры, способствующую очищению бронхов от вязкой и агрессивной слизи.
- Приёмы кинезотерапии:
- Углублённые вдох и выдох, позволяющие слизи легче отделяться от стенок бронхов.
- Дыхание с сопротивлением губами.
- Мобилизация — упражнения для повышения эластичности грудной клетки, позвоночника и мышечного баланса тела.
- Физиотерапевтическое лечение младенцев и детей раннего возраста включает как активную, так и пассивную техники.

ПАССИВНАЯ



АКТИВНАЯ

- При муковисцидозе важно соблюдать диету — питание должно быть высококалорийным, с повышенным содержанием белков и жиров. Пищу принимают часто и небольшими порциями, дополнительно подсаливая. Из рациона исключается еда, которая тяжела для переваривания: грубая клетчатка, навары из супов, жареные блюда, шоколад, торты, пирожные. Суточный калораж должен превышать возрастную норму на 20—40 %, главным образом за счёт увеличенного количества белка (до 6 г на 1 кг массы тела в сутки). Из-за нарушенной функции поджелудочной железы у больных не усваиваются жиры и жирорастворимые витамины А, Д, Е и К, поэтому необходим их дополнительный приём.

- Для облегчения отхождения мокроты применяют следующие препараты:
- Амброксол в таблетках по 30 мг. В период ремиссии лекарство принимают один раз в сутки, во время обострения заболевания — до шести раз.
- Дорназа альфа — генно-инженерный вариант природного фермента человека, который помогает расщеплять гнойную мокроту. Применяется с помощью небулайзера по 2,5 мг один раз в сутки.
-

- Для облегчения отхождения мокроты применяют следующие препараты:
- Амброксол в таблетках по 30 мг. В период ремиссии лекарство принимают один раз в сутки, во время обострения заболевания — до шести раз.
- Дорназа альфа — генно-инженерный вариант природного фермента человека, который помогает расщеплять гнойную мокроту. Применяется с помощью небулайзера по 2,5 мг один раз в сутки.
-

- Для ингаляционной терапии используют бронхолитики:
- "Беродуал" — на одну процедуру в небулайзере нужно 20 капель беродуала + 3,0 мл физраствора. Ингаляции делают два раза в день утром и вечером в течение 7-10 дней.
- "Вентолин" — препарат заливают в небулайзер в неразбавленном виде, стандартная доза 2,5 мл, в сутки разрешается делать не больше четырёх ингаляций.
- "Пульмикорт" — на одну процедуру нужно 1 мл препарата + 1 мл. физраствора, дважды в день утром и вечером в течение пяти дней.

Прогноз. Профилактика

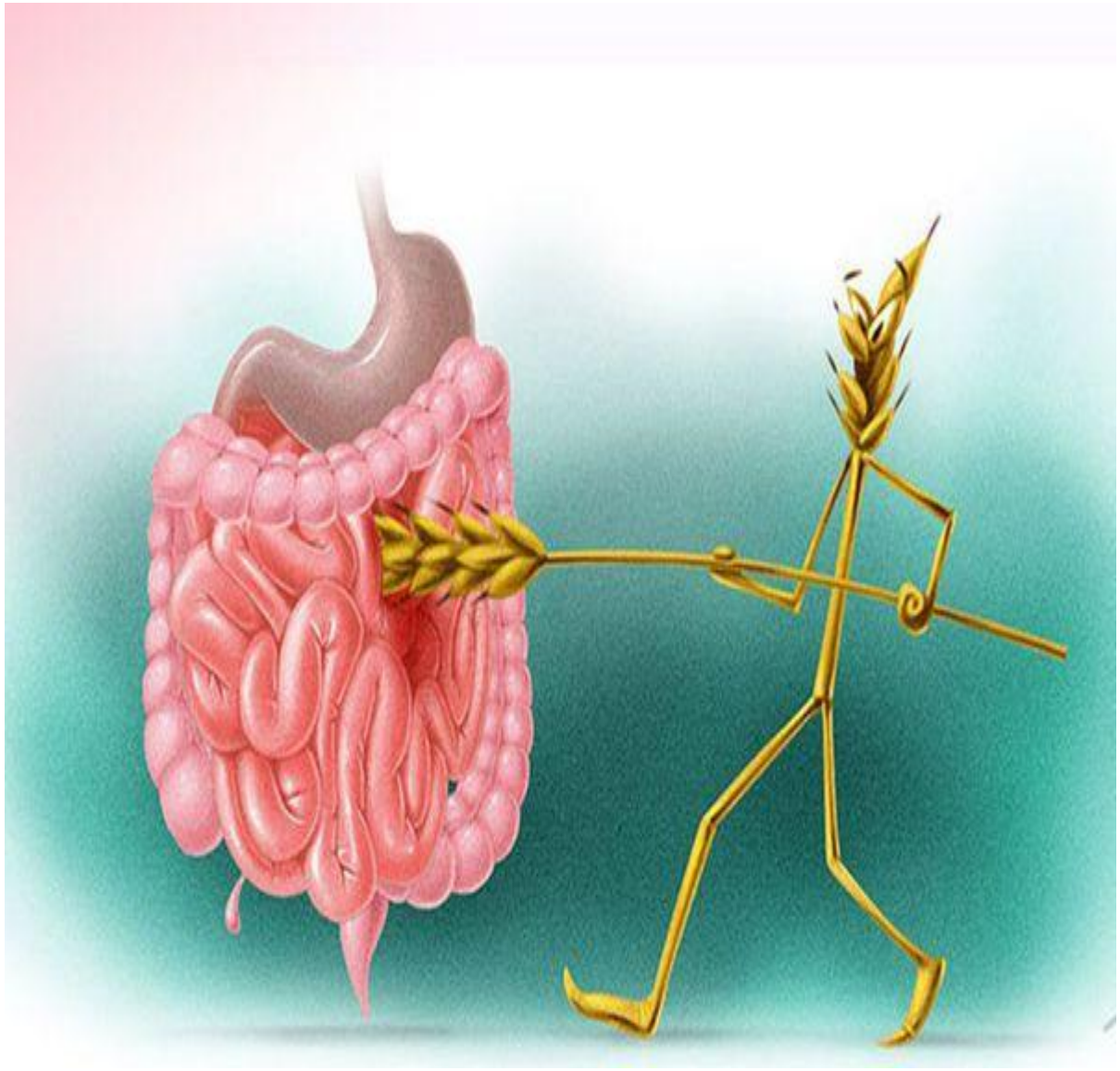
- Муковисцидоз — это неизлечимое хроническое заболевание, но при своевременной диагностике и адекватной постоянной терапии многие пациенты доживают до взрослого возраста.
- Для больных муковисцидозом возможна полноценная жизнь, но только при условии постоянного получения необходимых препаратов. Основными причинами смертности этих пациентов являются бронхолёгочные осложнения: развитие инфекции в нижних дыхательных путях, бронхоэктазы и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Список литературы

- Кондратьева Е. И. Антибактериальная терапия при муковисцидозе. Лекция // ФБГУ МГНЦ РАМН.
- в тексте Чучалин А. Г. Пульмонология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 960 с.
- в тексте Клинические рекомендации МЗ РФ. Пульмонология. Кистозный фиброз (муковисцидоз): микробиологическая диагностика хронической респираторной инфекции, 2018. — С. 127.
- в тексте Капранова Н. И., Каширской Н. Ю. Муковисцидоз. Методические рекомендации. Современные достижения и актуальные проблемы. — Москва, 2011. — 92 с.
- в тексте Орлов А. В. Муковисцидоз (клиническая картина, диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация): уч. пос. для врачей. — Санкт-Петербург: СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. — 160 с.
- в тексте Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» // Российское общество медицинских генетиков. Российское респираторное общество / под ред. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю. — Москва, 2019. — 107 с.
- в тексте Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России, 2016. — С. 58.
- в тексте Молчанова М. С., Егорова А. С., Титова Н. А. Муковисцидоз: болезнь, лечение, надежды. — Москва, 2013. — С. 58.
- в тексте Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. // Пульмонология, 2012; (3): 79-86.
- в тексте Амелина Е. Л., Красовский С. А., Усачева М. В., Крылова Н. А. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России // Пульмонология, 2017; 27 (2): 298-301.
- в тексте Муковисцидоз-Россия. Единый Российский портал по генетическому заболеванию муковисцидоз. https://cfrussia.ru/.
- в тексте Сайт ДомМедика на основе трудов Авдеевой Т. Г., Блохина Б. М., Игнатовой М. С., Масгана А. Л., Новикова П. В., Heird W. C., Pickering L. K., Wyllie R.
- в тексте Физиотерапия при кистозном фиброзе. Кинезотерапия при муковисцидозе. Пособие для врачей. Перевод с английского языка Горшкова М. Д., 2005.

Целиакия (непереносимость глютена)

- **Целиакия (глютеновая непереносимость)** — это хроническое генетическое заболевание, при котором пища, содержащая глютен (выпечка, макароны, сухие завтраки, йогурты), повреждает слизистую оболочку тонкого кишечника, в которой происходит основное всасывание питательных веществ. При целиакии организм не получает белки, жиры, углеводы и витамины в полном объёме, что приводит к снижению веса



- Основной причиной возникновения целиакии является глютен — белковый компонент злаковых культур: пшеницы, ржи, ячменя. Он, как клейковина, связывает между собой белки этих злаковых культур.
- Непереносимость глютена развивается только у людей с генетической поломкой в иммунной системе. В таких случаях продукты с этим компонентом воспринимаются организмом как аллерген, "чужеродный" агент.

- В каких изделиях может содержаться глютен:

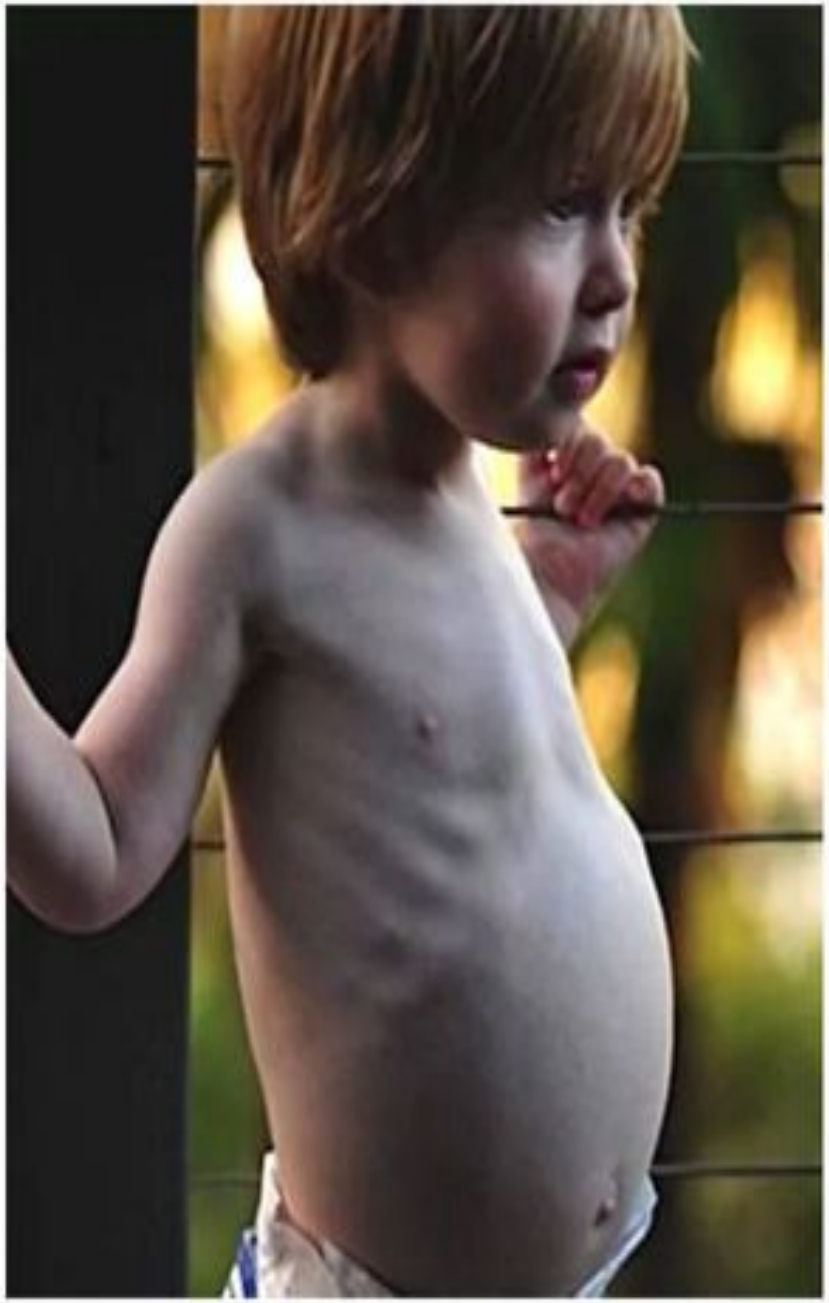
- в изделиях из пшеничной муки: хлебе, макаронах, выпечке;
- в изделиях, содержащих рожь, овёс, ячмень.
- Учитывая его широкое применение в качестве "загустителя", глютен также содержат:

- сладости;
- йогурты;
- мороженое;
- консервы;
- пиво;
- густые соусы;
- сухие завтраки, исключая настоящие кукурузные хлопья.

Симптомы целиакии

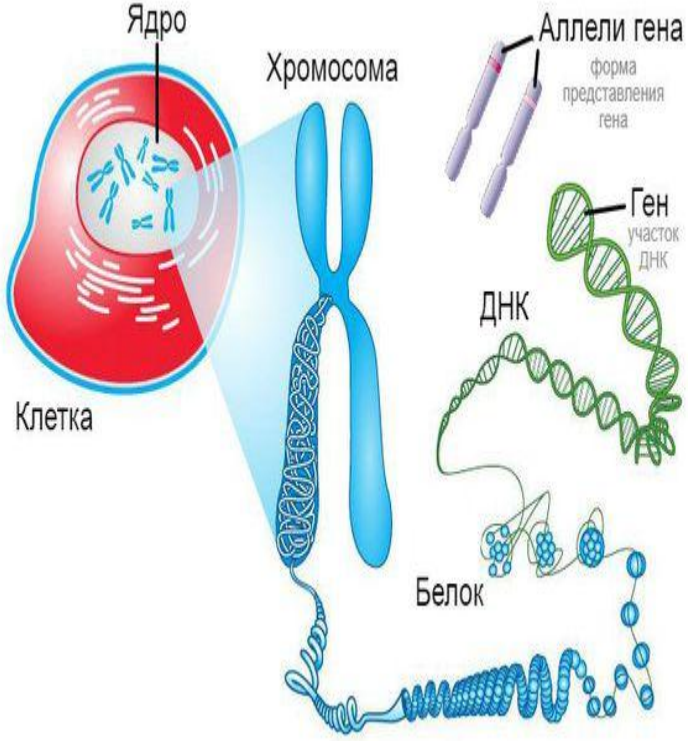
- Чаще всего первые признаки заболевания возникают у детей через 1,5-2 месяца после введения прикорма (мучных изделий и мультизлаковых каш).
- У ребёнка снижается аппетит вплоть до отказа от еды. Могут появиться приступы рвоты и проблемы со стулом — он становится обильным, пенистым, жирным и зловонным. Ребёнок отстаёт от своих сверстников по весу, плохо растёт, что говорит о задержке физического развития .
- Родители отмечают у ребёнка повышенную раздражительность, нарушение сна, иногда апатию и снижение настроения.

- В целом существует несколько специфических симптомов, по которым педиатр может заподозрить наличие непереносимости глютена:
- боли в животе (при исключении хирургической патологии);
- обильный, зловонный, пенистый, жирный стул;
- рвота (от редкой до ежедневной);
- увеличение окружности живота.

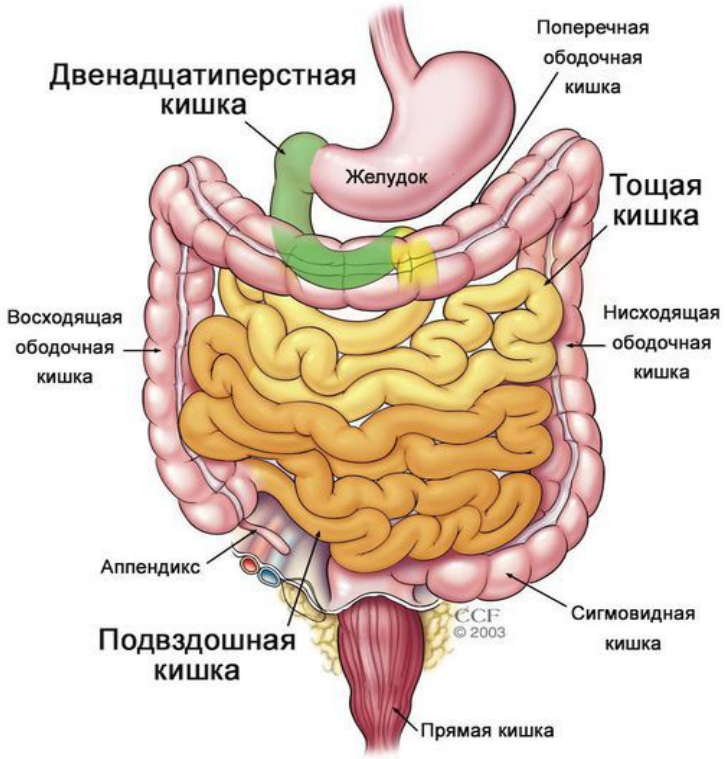


Патогенез целиакии

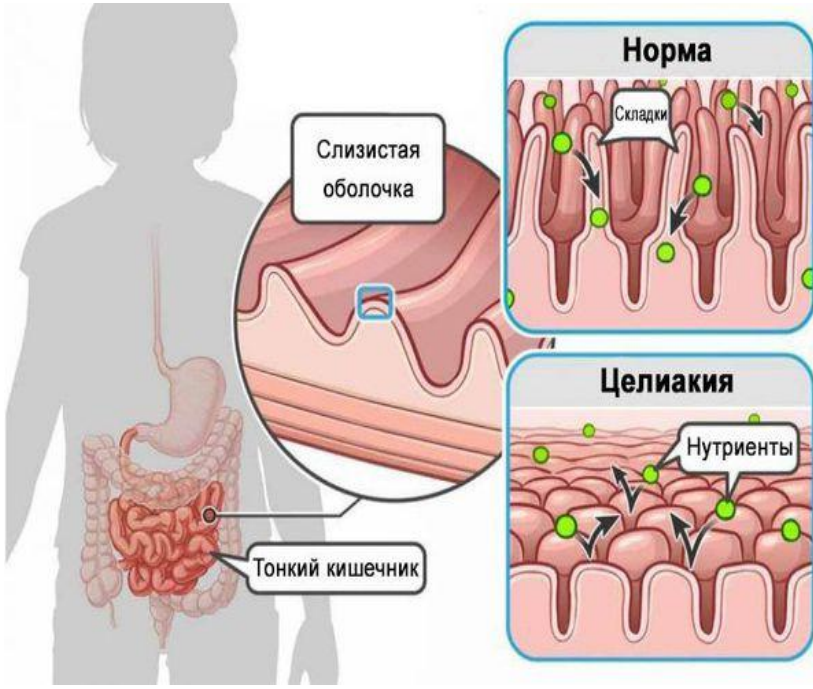
- Целиакия развивается только у лиц с генетической поломкой — наличием таких вариантов лейкоцитарных антигенов человека (HLA), как HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Они располагаются на шестой хромосоме, большинство генов которой программируют иммунный ответ организма. Если эти аллели отсутствуют, то развитие целиакии невозможно



- Патогенез заболевания связан с механизмом поражения тонкого кишечника — самого длинного отдела пищеварительного тракта, который включает в себя три отдела: двенадцатиперстную, тощую и подвздошную кишку.



- В результате токсического воздействия нарушается структура слизистой оболочки тонкого кишечника, площадь всасываемой поверхности уменьшается. Таким образом, поражается основное место всасывания полезных веществ, из-за чего снижается количество питательных веществ, попадающих в организм.

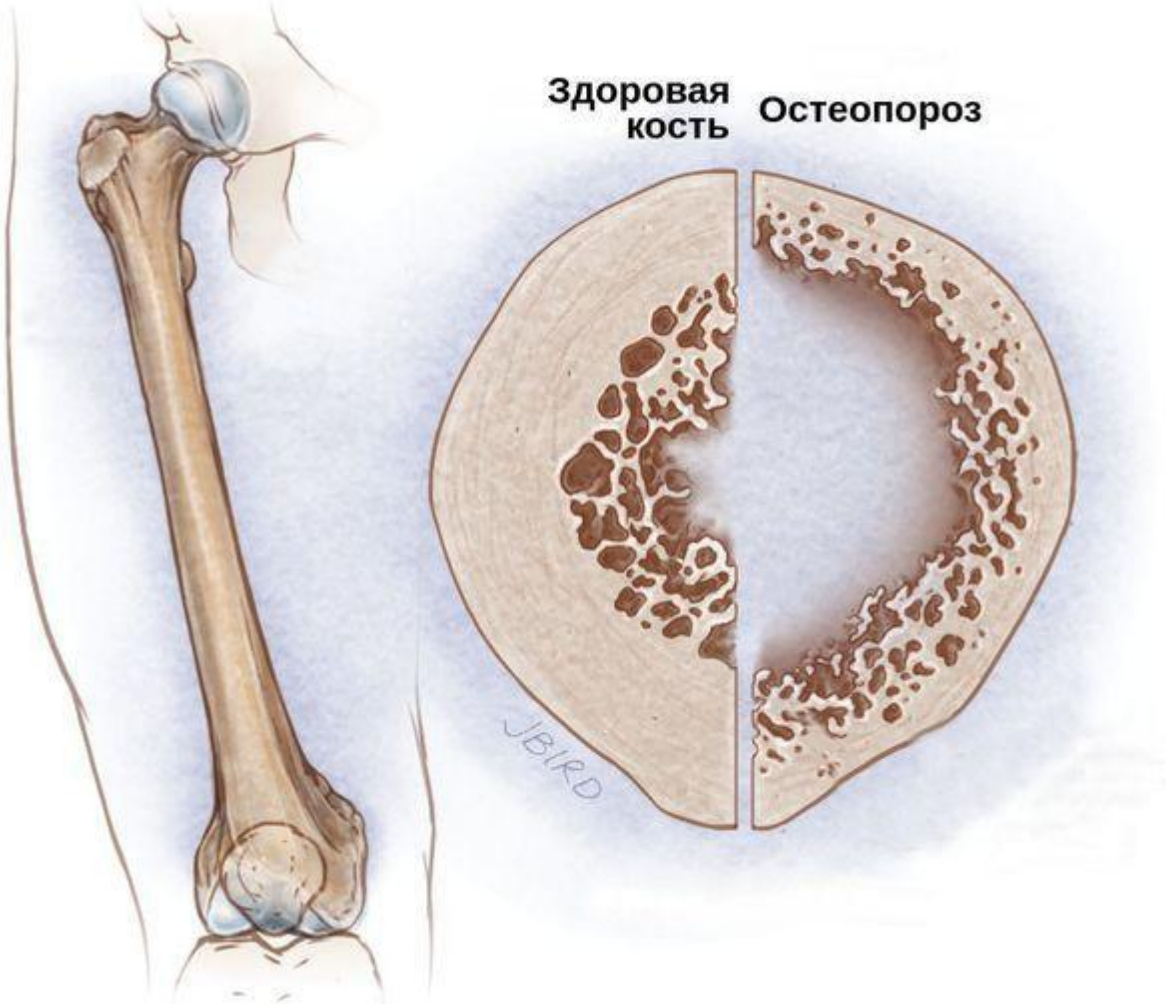


Классификация и стадии развития целиакии

- В соответствии с клинической картиной и преобладанием в ней кишечных симптомов, типичных для глютеновой непереносимости, выделяют две основные формы заболевания:
- **Типичная целиакия**. Классическая картина характерна для пациентов детского возраста. У них наблюдается диарея, рвота, боли в животе, увеличение его объёма, отставание в росте и весе.
- **Атипичная целиакия**. Данная форма заболевания встречается чаще всего. Её сложнее диагностировать, потому что кишечных симптомов в этом случае либо нет, либо они очень слабо выражены. К проявлениям атипичной целиакии относятся: анемия, остеопороз, задержка физического развития, неврологические симптомы. У взрослых возможно бесплодие.

Осложнения целиакии

- Осложнения целиакии чаще всего развиваются у взрослых с атипичной формой целиакии через много лет после начала заболевания. К ним относятся:
- Изменения со стороны кожи: герпитеформный и атопический дерматит, витилиго, алопеция, афтозный стоматит, хейлит


Здоровая кость
Остеопороз
JBIRD

Лечение целиакии

- Так как причина данного заболевания — это глютеносодержащие продукты, нужно не просто ограничить их потребление, а полностью исключить. Заболевание нельзя устранить окончательно, можно только поддерживать организм, поэтому диету необходимо соблюдать постоянно.

Прогноз. Профилактика

- Специфических мероприятий по профилактике целиакии, направленных на предупреждение появления её причины, в настоящее время нет.
- При строгом соблюдении диеты, полном отказе от глютеносодержащих продуктов прогноз благоприятный.

Сестринский процесс при врожденных и наследственных заболеваниях

Стадии реакции осознания реальности:

1 стадия - шок на сообщение о болезни ребенка;
2 стадия - неверие, отрицание реальности;
3 стадия - поиски виновных, агрессия;
4 стадия - осознание случившегося.

Возможные проблемы ребенка:

- нарушение питания;
- нарушение функции жизненно важных органов, высокий риск смерти;
- высокий риск присоединения инфекции (из-за снижения иммунитета);
- отставание в физическом, психическом и умственном развитии;
- нарушение самоухода из-за психической и умственной отсталости;
- страдания по поводу внешнего вида;
- дефицит общения, семейной поддержки;
- инвалидизация и др.

Возможные проблемы родителей:

- стресс, психологический дискомфорт;
- дефицит знаний о заболевании;
- трудности в организации ухода, вскармливания, воспитания и обучения ребенка;
- ситуационный кризис в семье (материальные трудности, потеря работы, необходимость постоянного ухода за проблемным ребенком);
- поиски специалистов, владеющих современными методиками лечения и реабилитации и др.

Контрольные вопросы и задания

1. Что такое наследственные болезни? Как они подразделяются?

2. В чем причины возникновения галактоземии, целиакии, ФКУ, адреногенитального синдрома?

3. Задание. Проследите возможности ранней диагностики ФКУ у новорожденных и составьте возможный алгоритм действий

4. Возможно ли бессимптомное течение галактоземии?

5. Какие существуют формы муковисцидоза, адреногенитального синдрома?

6. Каковы особенности клинической симптоматикиФКУ?

7. Как осуществляется скрининг-диагностика наследственных заболеваний?

8. Каковы основные принципы лечения галактоземии, муковисцидоза, целиакииадреногенитального синдрома?

9. Каковы основные принципы диетотерапии ФКУ?

Список литературы

- Список литературы
- Министерство здравоохранения РФ, Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. — М., 2015. — 22 с.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической низкорослости у детей и подростков. — М., 2013. — С. 15.
- Захарова И. Н., Боровик Т. Э., Рославцева Е. А., Андрюхина Е. Н., Дмитриева Ю. А. Клинические варианты целиакии в практике педиатра // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011. — Т. 3, № 6. — С. 52-58.
- Януль А, Н., Слезник П. Б., Шелетун В. Г., Бабушкина Л. В., Еськов А. С. Целиакия — заболевание "хамелеон" // Военная медицина. — 2014. — № 1. — С. 132-136.
- Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Дзебисова Ф. С. Целиакия и ассоциированные заболевания // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2014. — № 3. — С. 44-49.
- Дмитриева Ю. А. Целиакия у детей: современные подходы к лечению // Медицинский совет. — 2011. — № 9-10. — С. 39-44.

Спасибо за внимание!

MyShared