

## Межприступный период при ацетонемическом синдроме у детей – «мифы» и реалии

В.В. Корнева<sup>1,2</sup>, к.м.н., доцент, Е.А. Боярская<sup>2</sup>, М.А. Капичина<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>кафедра педиатрии № 2 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев,

<sup>2</sup>Киевская городская детская клиническая больница № 1

*Многовековая история врачевания гласит, что между здоровьем и болезнью находится целый ряд переходных состояний. К числу таких состояний относится и ацетонемический синдром у детей (АСД), частота которого в Украине за последние годы значительно возросла.*

*Вокруг этого сложного и разноликого синдрома существует много мифов как на уровне обывателя, так и медицинского характера. Это обусловлено многообразием причин данного состояния, сложностью прогнозирования приступов, зачастую неэффективностью мер профилактики.*

**Наиболее типичные мифы, касающиеся межприступных периодов АСД:**

- миф № 1 – отсутствие различий между первичным (синдромом циклической рвоты) и вторичным АСД;
- миф № 2 – неотвратимость приступа синдрома циклической рвоты и его тяжести;
- миф № 3 – сложность диагностики продромального периода АСД.

Начнем с **мифа № 1**: различия между первичным синдромом циклической рвоты (CVS – Cyclic Vomiting Syndrome) и вторичным АСД отсутствуют. Как известно, большинство отечественных педиатров выделяют две разновидности АСД – первичный и вторичный [2, 3, 5, 9].

В Международной классификации болезней десятого пересмотра ацетонемический синдром не выделяется как отдельная нозологическая форма. Однако раздел XVIII под шифром R11 содержит рубрику «Синдром циклической рвоты». Согласно Римским критериям III (2006 г.), а также унифицированному клиническому протоколу медицинской помощи детям с функциональными гастроинтестинальными нарушениями (Приказ МОЗ Украины № 59 от 29.01.2013 г.), пациенты с этим диагнозом требуют дифференцированного подхода на различных этапах лечения и клинического наблюдения [10].

Литературные данные о распространенности первичного АСД (CVS) и вторичного АСД разноречивы. Так, ряд авторов [2, 6, 9] считают, что вторичный АСД встречается в 2 раза чаще, чем первичный АСД. В то же время многие исследователи в своих работах продемонстрировали, что CVS в педиатрии встречается в 2-2,5 раза чаще, чем вторичный ситуационный ацетонемический синдром [11, 14, 18].

Первичный АСД (CVS) встречается у детей с нервно-артритической аномалией конституции (мочекислым диатезом) и характеризуется:

- нарушением пуринового обмена с избыточной продукцией мочевой кислоты и ее предшественников;

- неустойчивостью углеводного и липидного обмена (с склонностью к кетозу);
- лабильностью медиаторных функций нервной системы, определяющих особенности ее реакций.

Возникает CVS преимущественно у детей в возрасте от 2 до 10 лет и проявляется гиперурикемией, периодическими метаболическими (ацетонемическими) кризами с развитием гиперкетонемии, ацетонурии, ацидоза. При этом в происхождении АСД ведущая роль отводится особенностям обмена веществ, низкой ацетилирующей способности ацетил-коэнзима А, тенденции к гиперурикемии, повышенной возбудимости и быстрой истощаемости нервной системы, нарушениям эндокринной регуляции. Некоторые исследователи высказывают мысль, что CVS есть проявлением митохондриальной болезни. В последние годы все чаще такие состояния продолжают и в подростковом возрасте [3, 6, 8, 13, 14].

Для детей с CVS типична нервно-артритическая аномалия конституции, которая отличает их от своих сверстников уже с рождения. Характерна повышенная возбудимость, эмоциональная лабильность, нарушение сна, пугливость, аэрофагии и пилороспазм. К году они заметно отстают в массе от сверстников, однако нервно-психическое развитие, напротив, опережает возрастные нормы. Дети быстро овладевают речью, проявляют любознательность, интерес к окружающему, хорошо запоминают и пересказывают услышанное, однако часто в поведении проявляют упрямство и негативизм.

С 2-3-летнего возраста появляются эквиваленты подагрических приступов и кризов в виде переходящих ночных болей в суставах, абдоминальные боли спастического характера. Для них характерны непереносимость запахов и другие идиосинкразии, мигреноподобные головные боли, дисфункциональные расстройства билиарной системы. Зачастую бывают тики, логоневроз, энурез. Типична уратурия, периодическая дизурия, возможно развитие пиелонефрита. Нередко имеются респираторные и кожные аллергические проявления. Появляются типичные ацетонемические кризы.

У детей препубертатного и пубертатного возрастов развиваются астено-вегетативные синдромы или астено-невротический тип акцентуации; у девочек – истероидные черты характера. С возрастом возможно возникновение артериальной гипертензии, сахарного диабета [4-6, 14, 17].

В настоящее время предложены следующие критерии диагностики CVS:

- **обязательные симптомы:**
  - минимум 3 типичных рецидивирующих тяжелых приступа рвоты и/или тошноты и рвоты;
  - более чем четырехкратная рвота в фазе разгара заболевания;
  - эпизоды длительностью от нескольких часов (в среднем 24-48 часов), минимум 2 часа, но иногда до 10 дней и более;
  - частота приступов – менее 2 эпизодов в неделю, в среднем – каждые 2-4 недели;
  - периоды совершенно нормального самочувствия различной длительности;
  - отсутствие очевидной причины рвоты при обследовании;
- **дополнительные критерии:**
  - стереотипность приступов;
  - возможность самоликвидации;
  - случаи мигрени или CVS в семейном анамнезе;
  - анамнестические данные о необходимости внутривенного введения жидкости в течение приступа у определенной части пациентов.

Дополнительные симптомы (не у всех больных) – рвота с примесью желчи, тошнота, боль в животе, головная боль, неприятные ощущения во время движения, повышенная чувствительность к свету и шуму [6, 10].

**Вторичный АСД** наиболее часто возникает при: инфекционном токсикозе; сочетанной патологии желудочно-кишечного тракта, сопровождающейся симптомами интоксикации, холестаза; токсическом поражении печени; нарушении микрофлоры кишечника. Также причиной вторичного АСД может быть: голодание, декомпенсированный сахарный диабет, гиперинсулинизм, инсулиновая гипогликемия, тиреотоксикоз, черепно-мозговая травма, опухоль мозга в области турецкого седла, болезнь Иценко – Кушинга, гемолитическая анемия и другие состояния. Клиническая картина ацетонемического синдрома в таких случаях определяется основным заболеванием, на которое наслаивается кетонемия [2, 9].

Многие исследователи относят ацетонемический синдром к проявлениям дизадаптоза. Метаболической основой развития кетоацидоза является усиленный липолиз, приводящий к поступлению в печень большого количества жирных кислот. Ограниченные возможности утилизации продуктов липолиза приводят к избыточному образованию кетоновых тел – ацетона, ацетоуксусной и β-оксимасляной кислот, которые раздражают слизистую оболочку пищевого канала, что обуславливает боль в животе и рвоту. Кетоновые тела также вызывают развитие метаболического ацидоза, что приводит к нарушению гемодинамики (периферический вазоспазм) и, как следствие, к относительной гиповолемии, которая в дальнейшем усиливается рвотой; наркоподобному влиянию на центральную нервную систему. Кетоновые тела провоцируют компенсаторную гипервентиляцию (гиперкапнию), появляется запах ацетона при дыхании, обнаруживаются кетоновые тела в моче. В результате формируется типичная картина ацетонемического синдрома. Возникающая при этих состояниях рвота и перспиративные потери жидкости за счет одышки влечут за собой выраженные нарушения электролитного баланса у детей [3, 8].

Для своевременной диагностики синдрома циклической рвоты очень важно обратить внимание на ведущие проявления внеприступного периода и анамнестические данные у ребенка. На протяжении ряда лет (2009-2013 гг.) мы анализировали анамнез межприступного периода у 34 детей с первичным АСД (CVS). Клинические симптомы проявлений внеприступного периода и особенностей анамнеза представлены на **рисунке 1**.

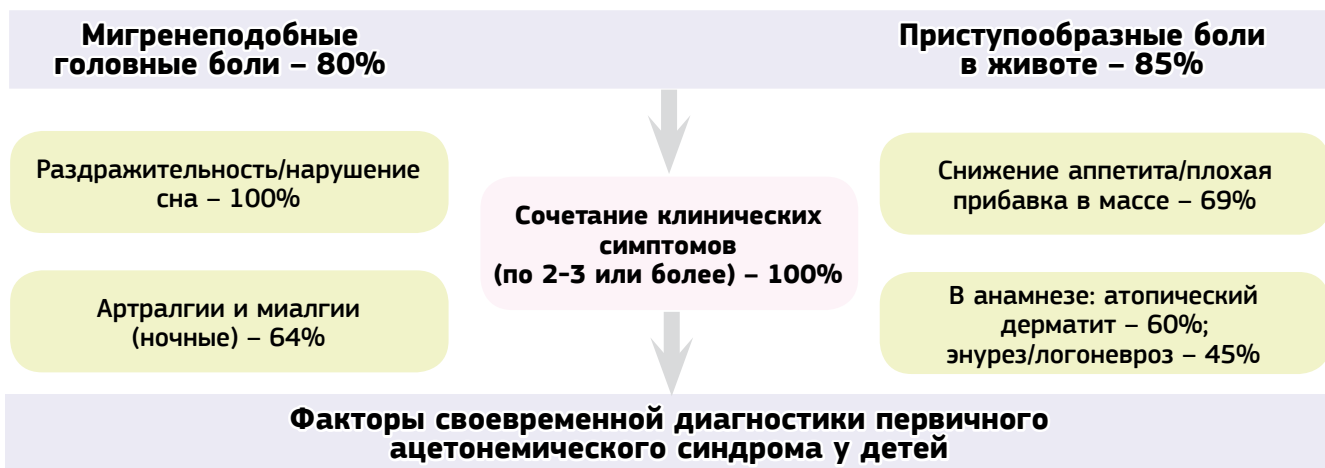
При анализе вышеуказанных анамнестических данных у 48 детей со вторичным ацетонемическим синдромом четкой закономерности по указанным критериям нами не было отмечено. Однако в анамнезе этих пациентов были данные о функциональной диспепсии и/или дискинезии желчевыводящих путей (45,8%), рецидивирующих гельминтозах (72,9%), пищевых аллергических реакциях (14,9%). У 25% со вторичным АСД ранее был диагностирован хронический гастродуоденит, у 37,5% в анамнезе были проявления вегетативной дисфункции.

С учетом того, что CVS носит, как правило, семейный характер, нами был проанализирован семейный анамнез в указанной группе детей. Особенности семейного анамнеза детей с первичным ацетонемическим синдромом представлены на **рисунке 2**.

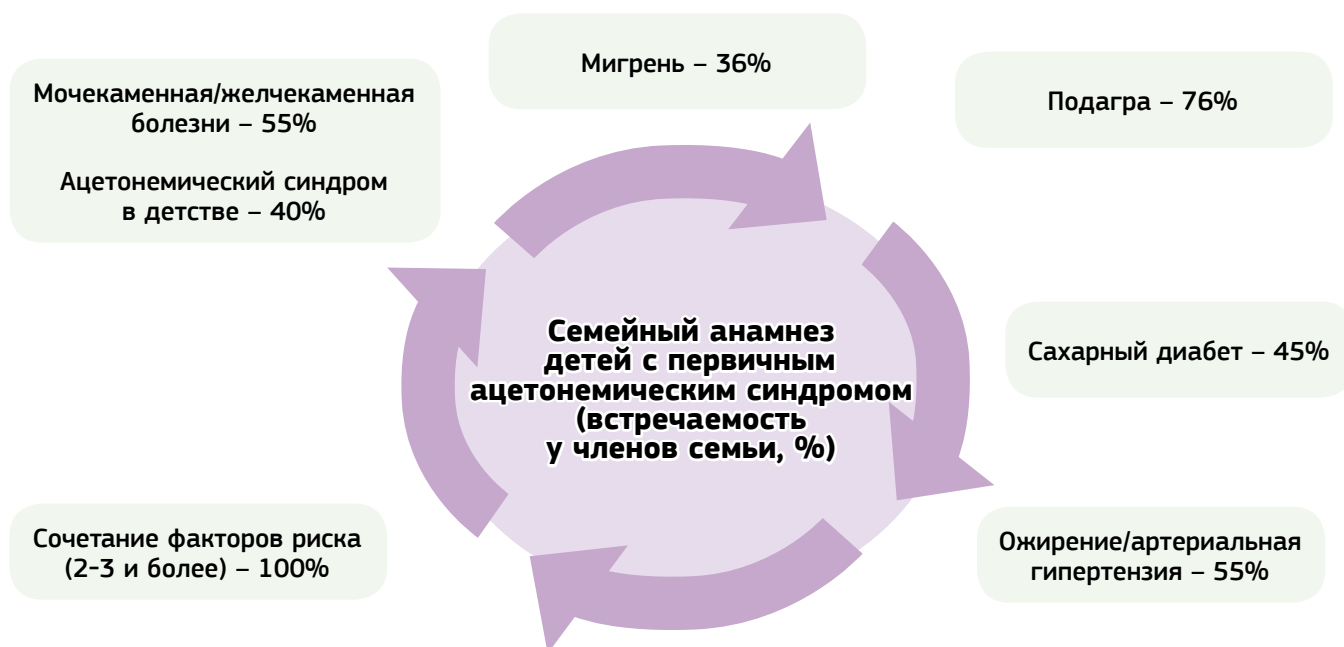
---

**Следовательно, исходя из данных мирового опыта и клинических исследований отечественных педиатров, можно констатировать, что CVS (первичный АСД) отличается от вторичного АСД по многим показателям семейного анамнеза и особенностям клинических симптомов во внеприступном периоде. В то же время ряд патогенетических звеньев кетоацидоза, манифестирующих клинических проявлений этих состояний имеют много общего.**

---



**Рисунок 1.** Клинические симптомы внеприступного периода у пациентов при первичном ацетонемическом синдроме у детей (синдроме циклической рвоты)



**Рисунок 2.** Семейный анамнез у детей с первичным ацетонемическим синдромом

Данные, представленные на **рисунках 1 и 2**, должны быть тщательно проанализированы семейными врачами и педиатрами с целью дифференциальной диагностики видов АСД, а также для раннего выявления первичного АСД. Также следует обратить внимание на группы семейного риска развития АСД и сформулировать соответствующие режимные, диетические, а при необходимости и медикаментозные рекомендации [5].

**Миф № 2:** неотвратимость приступа синдрома циклической рвоты и его тяжести.

Ряд исследователей, особенно в англоязычных источниках, указывают на неотвратимость приступа CVS и, как правило, тяжелое его течение [11, 13, 14, 18].

**В то же время результаты многих исследований демонстрируют высокую профилактическую зависимость приступов CVS от образа жизни и питания ребенка [3, 9, 15].**

Таким детям необходимо **правильно организовать режим дня**, уменьшить, по возможности, нагрузки в школе. Рекомендованы регулярные прогулки и занятия на свежем воздухе, умеренные физические нагрузки без переутомлений, закаливание, в том числе водные процедуры. Сон в соответствии с возрастной потребностью, но не меньше 8-10 часов, у дошкольников – обязательно дневной сон. Необходима профилактика инфекционных заболеваний.

Следует строго **соблюдать диету**, ограничивая мясо молодых животных и птицы, жирные сорта мяса, копченые продукты, субпродукты, щавель, цветную капусту, помидоры, апельсины, бананы, напитки с кофеином и газом, шоколад. Предпочтение следует отдавать растительно-молочным продуктам, кашам, свежим овощам, фруктам, нежирным сортам рыбы, творогу [2].

Немаловажное значение имеет и **медикаментозная тактика** в межприступный период.

В соответствии с данными, изложенными в унифицированном клиническом протоколе медицинской помощи детям с функциональными гастроинтестинальными нарушениями (Приказ МОЗ Украины № 59 от 29.01.2013 г.), *в межприступном периоде при синдроме циклической рвоты рекомендовано:*

- устранение триггеров (режимные и диетические рекомендации);
- профилактика мигрени:
  - ципрогептадин;
  - amitриптилин;
  - пропранолол.

Вероятно, приведенная в протоколе лечебно-профилактическая тактика ведения пациентов с первичным АСД (CVS), особенно детей дошкольного и раннего школьного возраста, требует определенного периода адаптации для украинской педиатрической общественности.

В частности, ряд рекомендаций по профилактике CVS не всегда осуществимы в амбулаторно-поликлинических условиях. Если применение ципрогептадина (препарат Перитол) не вызывает вопросов у практических врачей, то назначение и контроль эффективности amitриптилина и пропранолола не всегда возможны в условиях амбулаторного лечения у семейного врача, на уровне участковой педиатрической службы.

Согласно протоколу, *в продромальный период и для купирования приступа CVS* показаны такие медикаментозные препараты:

- с целью купирования рвоты лоразепам и/или ондансетрон внутрь;
- при ведущем симптоме головной боли – триптан;
- при необходимости седации – хлорпромазин (аминазин) и/или дифенилгидрамин (димедрол).

И вновь возникает вопрос о возможности применения некоторых из этих препаратов в повседневной практике участкового педиатра.

В педиатрической практике одним из оптимальных препаратов, применяемых в межприступный период АСД, является препарат Триметабол, в состав которого входит ципрогептадин. В его состав также входят: DL-карнитина хлорид, L-лизин, комплекс витаминов группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>). Эти компоненты оказывают *многоплановое влияние на обмен веществ и анаболические процессы* в организме ребенка:

- ципрогептадин, обладая антисеротониновой активностью, уменьшает спазмогенные эффекты;
- DL-карнитина хлорид, обладая анаболическим действием, улучшает метаболические процессы в организме;
- L-лизин является основой биосинтеза белка;
- водорастворимые витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>), выполняют роль коферментов в метаболизме липидов, белков и углеводов на клеточном уровне.

При включении препарата в терапевтический комплекс межприступного периода АСД были получены отличные результаты.

**Миф № 3: о сложности диагностики продромального периода АСД.** Многоликость продромального периода АСД обусловлена метаболической основой развития кетоацидоза, которая, как правило, на ранних этапах у каждого пациента имеет свои особенности. Это может быть вялость, сонливость, которая обусловлена развитием кетоацидоза и его наркоподобным влиянием на центральную нервную систему. Эти же патофизиологические механизмы вызывают спазм сосудов мозга, мигреноподобный синдром у детей. Зачастую возникают боли в животе, которые чаще всего обусловлены раздражающим влиянием на его слизистую оболочку кетоновых тел. У детей резко снижается аппетит. Кетоновые тела уже в продромальном периоде провоцируют компенсаторную гипервентиляцию, одышку. Осложняет своевременность диагностики продромального периода АСД и наличие у большинства пациентов нервно-артритического диатеза, частота сочетания этого состояния с заболеваниями печени, поджелудочной железы.

Особо сложно своевременно выявлять АСД у подростков, у которых зачастую на клиническую картину наслаиваются проявления вегетативных синдромов, эндокринно-пубертатных изменений.

**Для родителей и медицинских работников важно знать анамнестические особенности дебюта АСД, что позволит не пропустить первые признаки продрома и не допустить манифестации этого состояния, вовремя оказав первую необходимую помощь: регидратационные средства перорально (БиоГая ОРС, оральные регидратационные соли и др.), щелочное питье, очистительные клизмы с 1-2% раствором гидрокарбоната натрия, диетические ограничения [5, 6].**

Кроме того, в домашних условиях оптимально использовать диагностические *тесты для определения кетонов в моче*. Следует помнить, что уровень кетонов в моче может повыситься раньше, чем в сыворотке крови.

На сегодняшний день существуют диагностические тесты, которые без предварительной подготовки и специальных медицинских знаний дают возможность родителям быстро сориентироваться в ситуации и своевременно обратиться за помощью. Высоким качеством зарекомендовали себя тест-полоски СИТОЛАВ™ компании «ФАРМАСКО. ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ» [4].

В основе принципа работы тест-полосок лежит метод «сухой химии», который базируется на принципе изменения окраски определенной зоны в результате взаимодействия реагентов, нанесенных на полоску, с компонентами, содержащимися в моче. С помощью СИТОЛАВ™ можно определить от 1 до 11 параметров мочи: содержание белка, глюкозы, кетоновых тел, уробилиногена, билирубина; pH; удельный вес; количество лейкоцитов; наличие крови, нитритов, аскорбиновой кислоты. Достаточно погрузить тест-полоску в образец мочи на 2 секунды, затем вынуть ее и через

1 минуту оценить результат, сравнивая цвета на тест-полоске с цветами, которые нанесены на упаковке.

**Принцип теста на обнаружение кетоновых тел в моче.** Тест основан на механизме, известном как реакция Легала с нитропруссидом натрия. Реактивная зона содержит щелочной буфер и нитроферроцианид (нитропруссид натрия), который вступает в реакцию с ацетоуксусной кислотой, следствием чего является образование продукта, окрашивающего тестовые зоны в цвета от бежевого до фиолетового (рис. 3).

Результат считается положительным в том случае, если цвет реактивной зоны меняется. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации кетоновых тел в исследуемом образце мочи. Результат оценивается полуколичественно, путем сравнения с цветовой шкалой на упаковке теста. Если цвет реагентной зоны оказывается промежуточным между двумя соседними цветовыми шкалами, то результат определяется по наиболее близкой к полученному цвету цветовой разметке (рис. 4).

Возможно влияние посторонних факторов на результат теста – при выраженной пигментации мочи или значительном содержании метаболитов леводопы образец может показать положительный результат (следы). Кетоновые тела могут появляться в моче в результате стресса, при физической нагрузке, беременности. Если в мочу попадают слабительные препараты или диагностические реагенты на основе фенолфталеина либо сульфопфталеина (пурген; бромсульфопфталеин, фенолсульфопфталеин), то в щелочной среде реагентной зоны они могут вызывать красное или оранжевое окрашивание.

Простая и быстрая процедура тестирования позволяет широко использовать тест-полоски CITOLAB™ в любом месте (в домашних условиях для самоконтроля, на приеме у врача, у постели

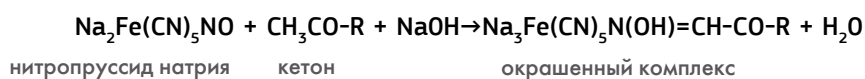
больного в urgentных ситуациях). Кроме того, врач самостоятельно может выбирать вид тест-полосок в зависимости от ситуации (например, для первичной диагностики наиболее целесообразным является определение большего количества параметров, а для динамического контроля необходимы только определенные показатели) [4].

Преимущества данного вида тест-полосок:

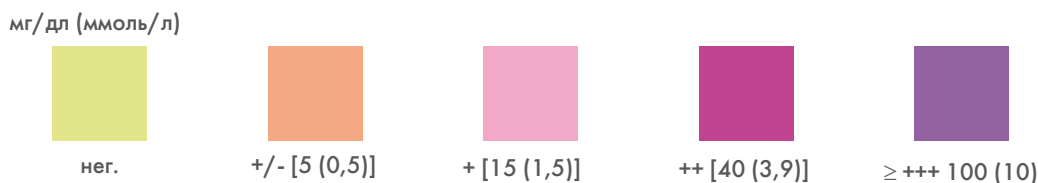
- высокая точность и достоверность результата (до 100%);
- быстрота получения результата (через 1 минуту);
- возможность рационального проведения тестирования (1 тест-полоска = 1 человек); в упаковке содержится 50 или 100 тест-полосок;
- результаты представлены в трех единицах измерения;
- срок годности упаковки не меняется после открытия;
- простые условия хранения (температура от +2 до +30 °С);
- не требует лабораторного оборудования;
- не требует специальных медицинских навыков;
- наличие международных сертификатов качества.

Таким образом, исходя из вышеприведенного следует, что семейным врачам и педиатрам очень важно определить характер ацетонемического синдрома (первичный или вторичный). Это позволит дифференцированно подойти к лечению этих состояний. Для определения вида АСД у детей, кроме клиничко-параклинических показателей, важным является правильный сбор семейного анамнеза и детализация клинических особенностей межприступного периода.

По нашим данным, наличие тех или иных указанных выше проявлений внеприступного периода и особенностей анамнеза, в том числе семейного, отмечено у всех пациентов с CVS, причем в более чем половине случаев выявлены все эти проявления и особенности.



**Рисунок 3. Реакция Легала (взаимодействие нитропруссид натрия и ацетоуксусной кислоты с образованием окрашенного комплекса)**



Наличие кетонов в моче:

Нег. – негативный результат; (+/-, +) – как правило, соответствует легкой степени тяжести АСД; (++) – как правило, соответствует средней степени тяжести АСД; (+++ и более) – как правило, свидетельствует о тяжелой степени состояния ребенка при ацетонемическом синдроме.

**Рисунок 4. Цветовая шкала CITOLAB K**

**Адекватная оценка ведущих симптомов во внеприступном периоде, соблюдение режимно-диетических рекомендаций в сочетании с курсовым применением протоколно рекомендуемых препаратов, позволит снизить риск неотвратимости приступа CVS, а в случае его возникновения – уменьшить тяжесть состояния.**

Следует помнить, что сложность диагностики продромального периода АСД, его многоликость, диктуют необходимость поиска методов ранней и достоверной диагностики дебюта кетонурии.

Для диагностики кетонурии отлично зарекомендовали себя тест-полоски CITOLAB™ производства компании «ФАРМАСКО». Следует помнить, что уровень кетонов в моче может повышаться раньше, чем в сыворотке крови. Поэтому благодаря тест-полоскам, которые позволяют с высокой точностью и достоверностью (до 100%) определять уровень кетонурии, можно своевременно начать лечебно-профилактические мероприятия у пациентов.

Рекомендованная тактика ведения детей с проявлениями ацетонемического синдрома (как первичного CVS, так и вторичного) во внеприступном периоде позволит улучшить качество жизни у данной группы пациентов.

#### Литература

1. Антипин Ю.Г., Омельченко Л.И., Квашина Л.В. Применение Триметабола в педиатрической практике // Ліки України. – 2008. – № 1. – С. 53-56.
2. Бережной В.В., Корнева В.В., Козачук В.В., Курило Л.В., Капичина М.А., Чоботарь А.В. Ацетонемический синдром детей – тактические шаги доктора – практика // Современная педиатрия. – 2012. – № 2. – С. 96-101.
3. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Кожина А.Н., Щербинская Е.Н. Ацетонемический синдром у детей: современный взгляд на проблему // Здоровье ребенка. – 2009. – № 6. – С. 35-39.
4. Зайцева Н.Е. Ацетонемический синдром – состояние, которое необходимо диагностировать быстро // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2 (46). – С. 31-33.
5. Корнева В.В., Козачук В.Г., Курило Л.В., Боярская Е.А., Капичина М.А., Гляделова Н.П., Лищинская М.Р. Индивидуальные подходы в терапии ацетонемического синдрома у детей // Современная педиатрия. – 2012. – № 8. – С. 101-110.
6. Кривоустов С.П. К вопросу об ацетонемическом синдроме у детей // Дитячий лікар – 2011. – № 3 – С. 5-7.
7. Лукьянова Е.М., Квашина Л.В., Родионов В.П. Клиническое исследование эффективности и переносимости препарата триметабол у детей младшего школьного возраста в период адаптации к систематическому обучению // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ. – 2008. – С. 124-130.
8. Пипа Л.В., Свістільник Р.В., Ленга В.Р., Поліщук В.А. Синдром циклічної блювоти у дітей. Сучасні погляди і останні рекомендації щодо ведення хворих // Здоровье ребенка. – 2011. – № 3 – С. 34-37.
9. Сенаторова А.С., Осипенко Е.В. Ацетонемический синдром у детей // Здоровье ребенка – 2007. – № 5. – С. 42-46.
10. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення у дітей. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із функціональними гастро-інтестинальними розладами. Наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013.
11. Abu-Arafeh I., Russell G. Cyclical vomiting syndrome in children: a population-based study // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1995. – Vol. 21. – P. 454-458.
12. Annequin D., Tourniaire B., Dumas C. La migraine, pathologie meconnue chez l'enfant // Arch Pediatr. – 2000. – № 7, Vol. 9. – P. 85-90. Электронный ресурс <http://www.medolina.ru/>
13. Boles R.G., Zak E.A., Lavenbarg T. et al. Are pediatric and adult-onset cyclic vomiting syndrome (CVS) biologically different conditions? Relationship of adult-onset CVS with the migraine and pediatric CVS-associated common mtDNA polymorphisms 16519T and 3010A // Neurogastroenterol. Motil. – 2009. – Vol. 21. – № 9. – P. 936-972.
14. Chelminsky T.C., Chelminsky G.G. Autonomic abnormalities in cyclic vomiting syndrome // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2007. – Vol. 44. – P. 326-330.
15. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe / Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2008. – Vol. 46. – S81-S184.
16. McDaniel W.W. Serotonin syndrome: early management with cyproheptadine // Ann Pharmacother. – 2001. – Vol. 35. – P. 870-872.
17. Li B., Murray R.D., Heitlinger L.A. et al. Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? // J. Pediatr. – Vol. 1999. – Vol. 134, № 5. – P. 567-572.
18. Wang Q., Ito M., Adams K. et al. Mitochondrial DNA control region sequence variation in migraine headache and cyclic vomiting syndrome // Am. J. Med. Gene. At. – 2004. – Vol. 131, № 1. – P. 50-58.

⒫