

Клинические рекомендации

Нарушение обмена серосодержащих аминокислот (гомоцистинурия)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E72.1

Возрастная группа: Дети/взрослые

Год утверждения: **202_**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**

Оглавление

Ключевые слова.....	Ошибка! Закладка не определена.
Список сокращений	3
Термины и определения	4
1. Краткая информация.....	5
1.1 Определение.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.2 Этиология и патогенез.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.3 Эпидемиология.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.4 Кодирование по МКБ-10	Ошибка! Закладка не определена.
1.5 Классификация.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.6. Примеры формулировки диагнозов.....	Ошибка! Закладка не определена.
2. Диагностика	Ошибка! Закладка не определена.
2.1 Жалобы и анамнез	Ошибка! Закладка не определена.
2.2 Физикальное обследование	11
2.3 Лабораторная диагностика.....	12
2.4 Инструментальная диагностика	14
2.5 Иная диагностика (тест с пиридоксином)	15
2.6 Консультации специалистов	Ошибка! Закладка не определена.
2.7. Дифференциальная диагностика	16
3. Лечение.....	17
3.1 Консервативное лечение	Ошибка! Закладка не определена.
3.2 Особенности хирургического лечения	21
3.4 Мероприятия при возникновении неотложных состояний.....	Ошибка! Закладка не определена.
4. Реабилитация	23
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	23
5.1 Профилактика	23
5.2 Ведение и мониторинг пациента	24

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания	25
Критерии качества оценки медицинской помощи.....	27
Список литературы	28
Приложение А1. Состав рабочей группы	30
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	32
Приложение А3. Связанные документы	35
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	39
Приложение В. Информация для пациента	39
Приложение Г. Расшифровка примечаний	41

Список сокращений

CbS - Энзим цистатион-β-синтаза

CBS – ген, кодирующий синтез цистатион-β-синтазы

GNMT – глицин-N метилтрансфераза

IQ - intelligence quotient (коэффициент интеллектуального развития)

МАТ – метионин аденозилтрансфераза

МТНFR- метилтетрагидрофолатредуктаза

БКС - болезнь кленового сиропа

КЩС – кислотно-щелочное состояние

МС/МС или ТМС - метод tandemной масс-спектрометрии

ЦНС – центральная нервная система

Термины и определения

Сублюксация (люксация) хрусталика – подвывих (вывих) хрусталика

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гомоцистинурия – гетерогенная группа наследственных заболеваний обмена веществ, относящаяся к аминокислотопатиям наследственное заболевание из группы аминокислотопатий, обусловленная ~~обусловленное~~ нарушением метаболизма серосодержащих аминокислот, в первую очередь метионина. Гомоцистинурия характеризуется признаками поражения соединительной ткани (астеническое телосложение, деформация грудной клетки, кифосколиоз, подвывих хрусталика, миопия, грыжи и др.), тромбозами, гемолитико-уремическим синдромом, психиатрической симптоматикой. Гомоцистинурия входит в Список орфанных (редких) заболеваний на 2021 г. утвержденный Минздравом России [1,2,3]

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классическая форма заболевания вызвана дефицитом фермента цистатион-β-синтазы (Cbs), участвующего в преобразовании метионина в цистеин, проявляется при наличии гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *CBS*, локализованном на длинном плече хромосомы 21 (21q22). Тип наследования аутосомно - рецессивный.

При классической гомоцистинурии вследствие недостаточности цистатион-β-синтазы нарушается цикл преобразования (метилювания и деметилювания) серосодержащей аминокислоты метионина.

Гомоцистеин активирует фактор Хагемана, способствуя процессу тромбообразования, обладает низкой растворимостью и может оседать в патологически измененной интиме сосуда, предрасполагая к образованию тромбов. Гипергомоцистеинемия является причиной эндотелиальной дисфункции из-за снижения биодоступности эндогенного вазодилатора оксида азота и оксидативного стресса. Эти изменения нарушают стабильность артериальной стенки и являются причиной интраартериальных тромбозов, продольных надрывов стенки артерий с проникновением крови из просвета артерии в её стенку с формированием в последней интрамуральной гематомы и артериопатии, повышая предрасположенность к возникновению инсультов [1,11,12,14,21,22]

Имеются также данные, свидетельствующие об изменении обмена соединительной ткани у пациентов с гомоцистинурией. Высказывается предположение, что фенотипическое

сходство заболевания с синдромом Марфана объясняется вторичным вовлечением соединительной ткани в патологический процесс при гомоцистинурии. В конце 20-го века появились сообщения о снижении репарационной способности ДНК лимфоцитов периферической крови у пациентов с гомоцистинурией и гетерозиготных носителей гена *CBS*.

Энзим цистатион-β-синтаза (CbS) является пиридоксин (витамин B₆) зависимым ферментом, поэтому в классической гомоцистинурии выделяют B₆-зависимую и B₆-резистентную формы заболевания (метаболический блок 1 на рисунке 1: B₆ – зависимая форма). Возможно также нарушение активности следующего фермента в этой метаболической цепи – цистатионазы, который обуславливает B₆-резистентную форму заболевания (метаболический блок 2 на рисунке 1),

Две следующие формы гомоцистинурии связаны с генетически детерминированными дефектами реметилирования метионина, возникающими вследствие нарушения активности 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансферазы (3-я форма, метаболический блок 3 на рисунке 1) и блоком фермента N(5,10)-метилентетрагидрофолатредуктазы (4-я форма, метаболический блок 4 на рис. 1). Указанные две формы сопровождаются не повышением, а снижением концентрации метионина в крови. В педиатрической практике чаще встречаются две первые формы болезни, именуемые классической гомоцистинурией [3,5,12,14,16] Схема метаболизма гомоцистеина приведена в приложении (рис.1).

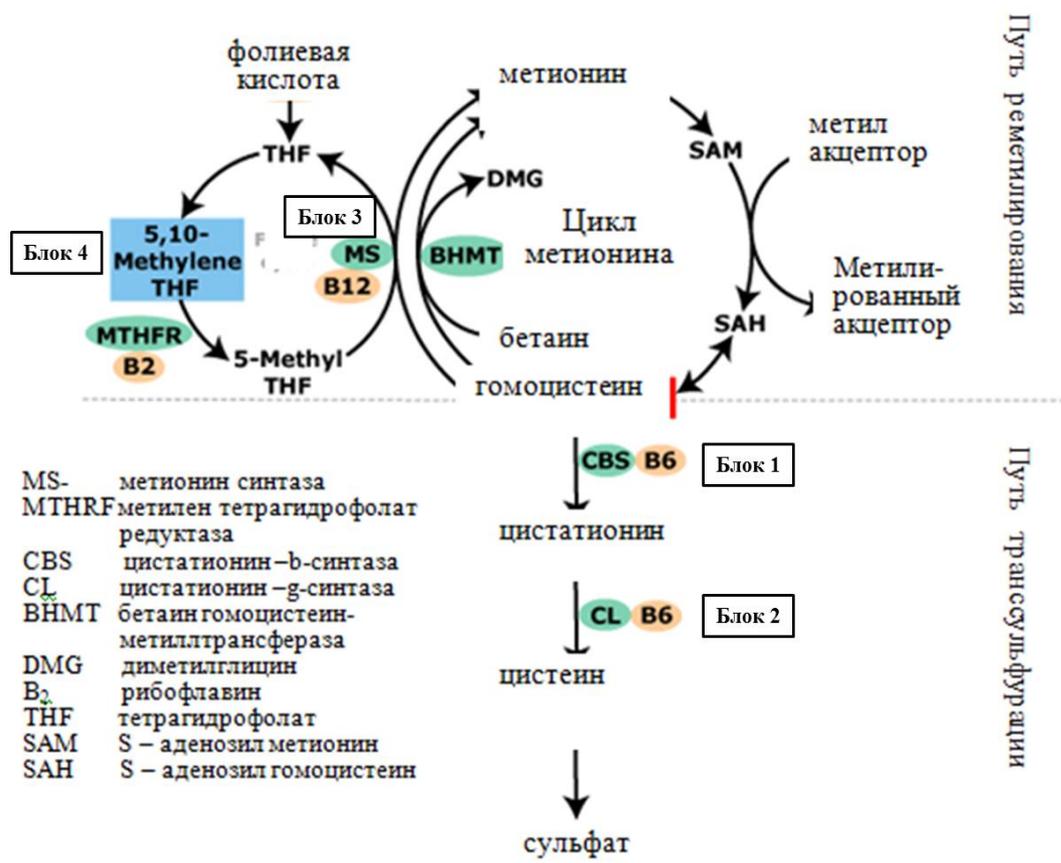


Рисунок 1. Схема метаболических процессов, приводящих к развитию гомоцистинурии (по UpToDate.com с изменениями)

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Средняя частота классической гомоцистинурии в общей популяции точно не определена из-за отсутствия повсеместного неонатального скрининга, по данным литературы она составляет в среднем 1:100000-1:200000, варьируя от 1:1800 до 1:900000 в зависимости от этнической принадлежности [23]

Частота метилмалоновой ацидурии с гомоцистинурией, тип cb1C по данным неонатального скрининга в Нью-Йорке составляет 1:100000 живорожденных, а в Китае (провинция Шаньдун) – приблизительно 1:3920 [23].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E72.1 – нарушение обмена серосодержащих аминокислот.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Выделяют следующие клиничко-генетические формы гомоцистинурии:

- классическая гомоцистинурия, подразделяющаяся на В₆-зависимую и В₆-резистентную (метаболические блоки 1 и 2)
- гомоцистинурия, обусловленная нарушением активности 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансферазы (метаболический блок 3)
- гомоцистинурия, обусловленная нарушением активности N(5,10)-метилтетрагидрофолатредуктазы (метаболический блок 4)

Современная классификация различных форм гомоцистинурии приведена в таблице 1 (см. приложение) [3,5,12,14,16].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

При классической форме заболевания отмечаются поражения со стороны нервной, сосудистой, скелетной систем и органа зрения. При осмотре пациента обращает на себя внимание гипопигментация кожи и волос. Самым частым симптомом (более 50% нелеченых пациентов) является поражение органа зрения, особенно подвывих хрусталика, встречающийся у детей старше 2-х лет. Другие поражения органа зрения включают миопию высокой степени, дрожание радужки, глаукому, атрофию зрительного нерва, дегенерацию сетчатки, катаракту и аномалии роговицы.

Вторым по частоте при классической форме гомоцистинурии является поражение сосудов. Тромбоэмболии встречаются в различных сосудах и могут возникнуть в любом возрасте. Почти у 50 % пациентов отмечаются сосудистые осложнения, представленные тромбоэмболиями, к возрасту 29 лет. В ряде случаев поражение сосудов может являться единственным симптомом заболевания, возникающим на 2-3 десятилетия жизни (особенно у пациентов с наиболее частой гомозиготной миссенс мутацией *c.833T>C* в гене *CBS*) [1,2,3,17].

Нарушения со стороны костной системы представлены высоким ростом, долихостеномелией, арахнодактилией, сколиозом, деформацией грудной клетки, вальгусной деформацией конечностей, остеопорозом/остеопенией. Остеопороз наблюдается почти у половины пациентов ко второму десятилетию жизни [4,16,21,22].

Когнитивные нарушения также являются характерной чертой для пациентов с классической формой гомоцистинурии. IQ варьирует от 10 до 138, в среднем составляя 78. Благодаря ранней диагностике заболевания и своевременно начатой терапии пациенты имеют более высокие показатели интеллекта. Перенесенные инсульты также могут оказывать влияние на интеллектуальные способности пациента. Судороги встречаются у 20% больных.

Психиатрические нарушения являются характерными для классической формы заболевания и встречаются почти у 50% пациентов. К ним относятся шизофрения, эпизодические депрессии, хронические нарушения поведения, обсессивно-компульсивные расстройства и нарушения личности. У отдельных пациентов психиатрические нарушения могут являться единственным симптомом заболевания.

Описаны случаи классической гомоцистинурии, протекающей с острым панкреатитом и хронической диареей.

Клиническая картина при метилмалоновой ацидурии с гомоцистинурией, тип cblC (МАНСС) представлена метаболическими, неврологическими, гематологическими, офтальмологическими и дерматологическими проявлениями в сочетании с задержкой развития. Заболевание может манифестировать в любом возрасте, начиная от неонатального периода (в том числе и пренатально) до взрослого возраста. Выделяют рано манифестирующую (инфантильную форму заболевания) и поздно манифестирующую (неинфантильную) форму. При инфантильной форме заболевания симптомы возникают на первом году жизни и представлены трудностями вскармливания, плохим набором веса, мышечной гипотонией, судорогами, микроцефалией и задержкой развития. У некоторых пациентов встречается ацидоз. Проявления со стороны ЦНС включают гидроцефалию и кортикальную атрофию. Со стороны органа зрения отмечается нистагм, пигментный ретинит, снижение остроты зрения. Гематологические проявления представлены тромбоцитопенией, макроцитарной анемией, мегалобластными изменениями костного мозга, гиперсегментоядерным полиморфноядерным нейтрофилезом, лейкопенией, нейтропенией.

Все эти проявления обусловлены дефицитом фолатов. Осложнения со стороны почек представлены гемолитико-уремическим синдромом.

Лицевые дисморфии включают удлиненное лицо, высокий лоб, крупные низкорасположенные ушные раковины и уплощенный фильтр.

Схема метаболизма витамина В12 приведена в приложении.

Гомоцистинурия, обусловленная тяжелым дефицитом метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), манифестирует в неонатальном периоде острым неврологическим дистрессом, включающим генерализованную мышечную гипотонию, проблемы со вскармливанием, плохой набор веса, летаргию, апноэ и микроцефалию. Также описана поздняя манифестация заболевания в детском и взрослом возрасте. При этой форме заболевания клиническая картина более вариабельна и представлена задержкой развития, когнитивным дефицитом, нарушениями походки, регрессом психического развития, прогрессирующей энцефалопатией, миелопатией, атаксией, спастичностью, особенностями поведения, психиатрическими симптомами и иногда тромбозами. [11,12,14,16,20,21,22]

В анамнезе возможны указания на родственный брак, наличие sibсов с аналогичными клиническими признаками, наличие у близких родственников ранних инфарктов/инсультов.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Жалобы и анамнез

Со стороны нервной системы:

- Задержка психомоторного развития
- Умственная отсталость
- Парезы, параличи
- Нарушения походки
- Инсульты
- Судороги

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- Тромбозы, тромбоэмболии
- Инфаркты, инсульты
- Проплап митрального клапана

Со стороны костной системы:

- Деформация грудной клетки
- Искривление позвоночника
- Остеопороз
- Переломы

Со стороны глаз:

- Миопия
- Глаукома
- Подвывих хрусталика
- Катаракта
- Отслойка сетчатки
- Атрофия зрительных нервов

Со стороны других систем:

- Грыжи
- Панкреатит
- Депрессии, психозы

2.2 Физикальное обследование

Фенотипические черты пациентов: мягкие слегка вьющиеся светло-русые волосы, нежный румянец на щеках, голубой цвет радужной оболочки, высокий рост, астеническое телосложение, длинные тонкие конечности, арахнодактилия кистей и стоп. Часто обнаруживается вальгусная установка коленных суставов, кифосколиозы, воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки. Наряду с этим, встречаются формы болезни, при которых изменения опорно-двигательного аппарата минимальны или полностью отсутствуют.

Характерна патология глазного аппарата: сублюксация (люксация) хрусталиков, часто осложняющаяся вторичной глаукомой, нередко имеющей злокачественное течение, миопия, атрофия зрительных нервов, катаракта и отслойка сетчатки.

Сердечно-сосудистые нарушения обусловлены развитием тромбозов в артериальных сосудах среднего и мелкого калибра.

Тромбозы возникают преимущественно у пациентов подросткового и молодого возраста, являются главной причиной инфаркта миокарда или инсульта с формированием

очаговой неврологической симптоматики. Интеллект пациентов с гомоцистинурией чаще снижен: IQ (коэффициент интеллектуального развития) колеблется от 32 до 85 ед. (норма 85-115 ед.). У детей с V_6 – зависимой формой гомоцистинурии умственное развитие может быть нормальным [17]

Имеются сообщения о тяжелой форме эпилепсии (синдром Веста) у пациентов с гомоцистинурией. Описаны также гемиплегия, психозы.

Тяжесть клинических проявлений болезни при V_6 -резистентной форме более выражена, чем при V_6 -зависимой.

2.3 Лабораторная диагностика

- **Рекомендовано** пациентам с подозрением на гомоцистинурию количественное определение метионина, гомоцистеина (Исследование уровня гомоцистеина в крови, Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии, Определение сектра аминокислот и ацилкарнитинов в сухих пятнах крови методом ТМС) для диагностики классической гомоцистинурии [3,13,15].

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

Комментарии: для классической гомоцистинурии характерны повышение уровня метионина и гомоцистеина в сыворотке крови, снижение цистина в сыворотке крови и моче (таблица 3). Важно, что концентрация гомоцистеина и гомоцистина в плазме (Исследование уровня гомоцистеина в крови) должна быть определена у пациента, не получающего пиридоксин (в том числе в составе поливитаминов) в течение двух недель.

Таблица 3 - Основные биохимические показатели для диагностики гомоцистинурии.

Метаболит	Биологический образец	Ожидаемые результаты у пациентов гомоцистинурией		Контроль
		Новорожденные	Нелеченные старше 1 года	
Гомоцистин	Плазма	10-45 мкмоль/л (0-1,2 мг%)	>100 мкмоль/л (>3 мг/дл)	Отсутствует
Общий гомоцистеин	Плазма	50-100 мкмоль/л	>100 мкмоль/л	<15 мкмоль/л
Метионин	Плазма	200-1500 мкмоль/л (3-23 мг/дл)	>50 мкмоль/л (>0,7 мг/дл)	10-40 мкмоль/л (0,2-0,6 мг%)
Гомоцистеин	Кровь Моча	определяется	определяется	Отсутствует

- **Рекомендовано** всем пациентам использование молекулярно-генетических методов для идентификации гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций гена *CBS* для подтверждения диагноза [Barić I, Staufner C, Augoustides-Savvopoulou P, Chien YH, Dobbelaere D, Grünert SC, Opladen T, Petković Ramadža D, Rakić B, Wedell A, Blom HJ. Consensus recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of inherited methylation disorders. J Inherit Metab Dis. 2017 Jan;40(1):5-20].

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

Комментарии: *ген CBS содержит 18 экзонов, три из которых некодирующие*

К настоящему времени в гене CBS описано 198 различных мутаций.

Подтверждающая диагностика может быть выполнена как с помощью прямого автоматического секвенирования, так и с помощью массового параллельного секвенирования (NGS).

Определение мутаций в гене CBS важно для подтверждения диагноза, эффективного медико-генетического консультирования и прогнозирования тяжести течения болезни. Необходимо учитывать, что у большинства пациентов во всем мире выявляются компаунд гетерозиготные нуклеотидные варианты

*Существуют данные, что для подтверждения диагноза возможно проводить определение активности фермента *CbS* в культуре фибробластов. Активность фермента у пациентов с гомоцистинурией варьирует в диапазоне от 0 до 1,8 Ед/мг белка, в то время как у здоровых лиц она составляет 3,7-60 Ед/мг белка. Ферментативная активность *CbS* может быть выше у лиц, положительно реагирующих на прием пиридоксина (в настоящее время метод в Российской Федерации не применяется).*

*Для подтверждения диагноза рекомендуется проведение молекулярно-генетического обследования всем пациентам с гомоцистинурией. В случае, когда у пациента можно заподозрить определенную форму заболевания, рекомендовано исследование всех кодирующих и прилегающих интронных областей соответствующего гена методом прямого автоматического секвенирования. Исследование всех кодирующих и прилегающих интронных областей гена *CBS*). В случае, когда определенную клиническую форму заподозрить невозможно, рекомендовано исследование кодирующих и прилегающих интронных областей генов, вызывающих гомоцистинурию, методом массового параллельного секвенирования.*

Целесообразно обследование родителей пациента на гетерозиготное носительство выявленных мутаций с последующим использованием результатов обследования при

проведении пренатальной и преимплантационной диагностики вотягощенных по гомоцистинурии семьях.

2.4 Инструментальная диагностика

- **Рекомендуется** всем пациентам проведение рентгенографии для выявления скелетных аномалий [Sellos-Moura, M., Glavin, F., Lapidus, D. *et al.* Prevalence, characteristics, and costs of diagnosed homocystinuria, elevated homocysteine, and phenylketonuria in the United States: a retrospective claims-based comparison. *BMC Health Serv Res* **20**, 183 (2020); Allen J, Power B, Abedin A, Purcell O, Knerr I, Monavari A. Plasma methionine concentrations and incidence of hypermethioninemic encephalopathy during infancy in a large cohort of 36 patients with classical homocystinuria in the Republic of Ireland. *JIMD Reports*. 2019;47:41–46]

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

- **Рекомендовано** всем пациентам проводить МРТ в сосудистом режиме для диагностики сосудистых аномалий, тромбозов, инсультов [Allen J, Power B, Abedin A, Purcell O, Knerr I, Monavari A. Plasma methionine concentrations and incidence of hypermethioninemic encephalopathy during infancy in a large cohort of 36 patients with classical homocystinuria in the Republic of Ireland. *JIMD Reports*. 2019;47:41–46; Sellos-Moura, M., Glavin, F., Lapidus, D. *et al.* Prevalence, characteristics, and costs of diagnosed homocystinuria, elevated homocysteine, and phenylketonuria in the United States: a retrospective claims-based comparison. *BMC Health Serv Res* **20**, 183 (2020)].

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

Рекомендовано всем пациентам с целью определения сердечнососудистых нарушений проведение электрокардиографии (ЭКГ) (Регистрация электрической активности проводящей системы сердца) и эхокардиографии (ЭХО КГ) [Pitchaiah Mandava, MD, PhD; Chief Editor: Helmi L Lutsep, MD; Homocystinuria/Homocysteinemia, Jul 27, 2018].

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

- **Рекомендовано** всем пациентам проведение офтальмоскопии, измерения внутриглазного давления, осмотр врача-офтальмолога для диагностики эктопии, сублюксации (или люксации) хрусталика и других нарушений функции зрения [Tsina EK, Marsden DL, Hansen RM, Fulton AB. Maculopathy and retinal degeneration in cobalamin C methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1143–1146].

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

2.5 Иные диагностические исследования

2.5.1 Диагностический тест с пиридоксином.

- **Рекомендовано** проведение теста с пиридоксином (витамин В₆) пациентом с подтвержденным диагнозом гомоцистинурия вследствие недостаточности фермента цистатион-β-синтазы. Задача теста дифференцировать два фенотипических варианта классической гомоцистинурии: В₆-зависимого и В₆-резистентного [С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин: Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, издательство «Литтерра» 2019, 34-36 с.]

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

Комментарий: *Перед началом теста на фоне обычной диеты без ограничения белка определяют содержание гомоцистина, гомоцистеина и метионина в крови, затем пациенту дают 100 мг пиридоксина** перорально и через 24 часа повторяют измерение концентрации указанных метаболитов. Ответ считается положительным, если отмечается снижение уровня исследуемых маркеров на 30% и более. Если ответ отрицательный, дозу пиридоксина** увеличивают до 200 мг и через 24 часа определяют концентрации гомоцистина, гомоцистеина и метионина. В случае получения отрицательного ответа дозу увеличивают до 500 мг (для детей первого года жизни не более 300 мг пиридоксина в сутки) и снова определяют уровень патогенетически значимых веществ. Если в этом случае концентрация маркеров снижается менее, чем на 30% от их исходного уровня в крови, то пациент считается не чувствительным к терапии пиридоксином**, а форма классической гомоцистинурии - В₆-резистентной.*

Важно, что младенцы и дети дошкольного возраста не должны длительно получать более 300 мг пиридоксина в сутки во избежание побочных эффектов, например, дыхательных расстройств, которые исчезают после прекращения приема пиридоксина.**

- **Рекомендуется** для наблюдения пациентов с установленным диагнозом гомоцистинурия применять мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [Sellos-Moura, M., Glavin, F., Lapidus, D. *et al.* Prevalence, characteristics, and costs of diagnosed

homocystinuria, elevated homocysteine, and phenylketonuria in the United States: a retrospective claims-based comparison. *BMC Health Serv Res* **20**, 183 (2020)].

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

Комментарий: показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-эндокринолога, врача-гематолога, врача-кардиолога, врача-детского кардиолога, врача-нефролога, врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача), а также врачей других специальностей пациентам с гомоцистинурией, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем.

2.5.2 Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз при классической гомоцистинурии следует проводить в группе наследственных заболеваний соединительной ткани с синдромами Марфана, Билса (врожденная контрактурная арахнодактилия). При всех этих заболеваниях отмечается марфаноидный фенотип, долихостеномелия, арахнодактилия, кифосколиозы, деформация грудной клетки, ПМК, подвывих хрусталика. Но при гомоцистинурии в отличие от синдрома Марфана рост может быть нормальным, отмечается депигментация кожи и волос, выраженный остеопороз и тромбозы. При синдроме Билса описана специфическая деформация ушных раковин, ВПС и контрактуры суставов, которые не встречаются при гомоцистинурии.

Дифференциальный диагноз следует проводить с группой наследственных заболеваний, сопровождающихся инсультами: с болезнью Фабри, синдромом MELAS, врожденными нарушениями гликозилирования (болезнь Жакена), некоторыми органическими ацидуриями (метилмалоновая, пропионовая, изовалериновая, глутаровая ацидурия тип 1 и 2, аминокислотопатиями (дефицитом орнитинтранскарбамилазы).

У пациентов с метилмалоновой ацидурией с гомоцистинурией, тип cblC (ген MMAHC) по сравнению с классической формой заболевания, обусловленной дефицитом метилмалонил-КоА мутазы (ген MMUT) встречаются микроцефалия, пигментный ретинит, тромбозы, гемолитико-уремический синдром, нейтропения, мегалобластная анемия, снижение уровня метионина в крови [11,12,14,16,21,22]

Дифференциальный диагноз при метаболических кризах проводится с органическими ацидуриями (метилмалоновой/пропионовой), с этой целью проводится tandemная масс-спектрометрия или хроматографическое исследование аминокислот плазмы крови.

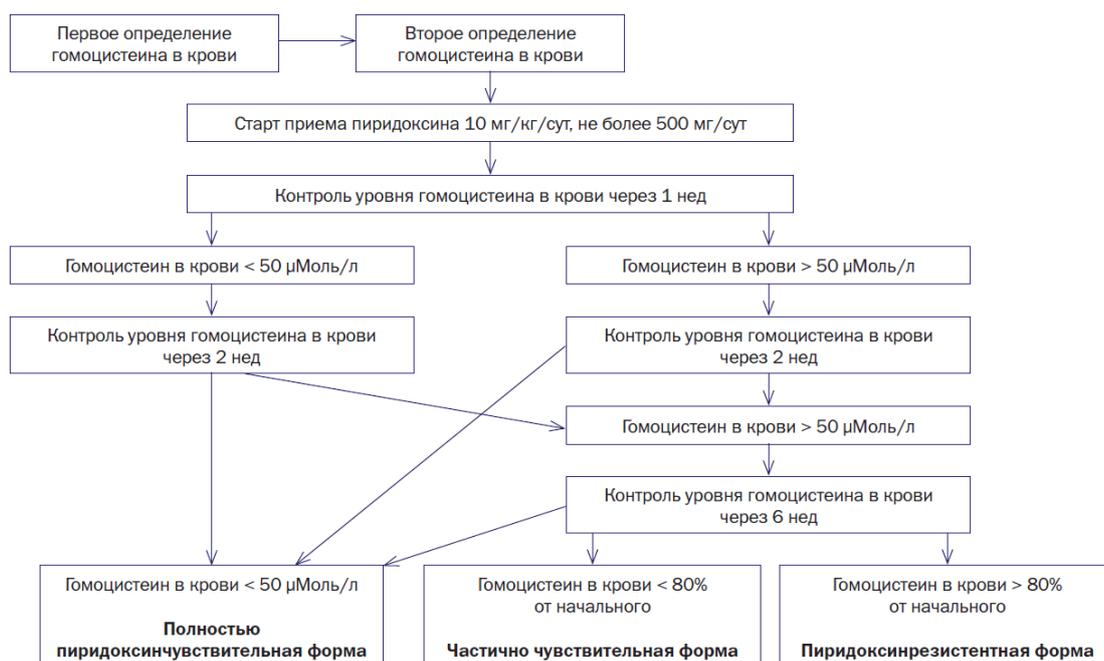
3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

Стратегия лечения гомоцистинурии зависит от природы метаболического блока, вызвавшего заболевание.

Принципиальным моментом в лечении *классической гомоцистинурии* является определение чувствительности к пиридоксину.

Алгоритм определения чувствительности к пиридоксину



Источник: A. Morris и соавт., 2017 [6]. Публикуется без изменений, перевод выполнен авторами.
Source: A. Morris et al., 2017 [6]. Published without changes, the translation made by authors.

- **Рекомендована** терапия пиридоксином** (витамин B₆) всем пациентам с нарушением обмена серосодержащих аминокислот для нормализации метаболических процессов [8,9].

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

Комментарий: для пациентов с B₆-зависимыми формами гомоцистинурии доза витамина составляет более 200 мг/сутки или равна тому минимальному количеству пиридоксина, которое производит максимальные биохимический эффект, т.е. способствует значительному снижению концентраций гомоцистеина и метионина в плазме крови. Пациентам с B₆-резистентными формами болезни приём витамина B₆ рекомендован в фармакологических дозах (25-100 мг в день курсами по 4 недели у детей 1-го года жизни и до 200-500 г в день у более старших пациентов). Следует иметь в виду, что прием повышенных

доз витамина B₆ может иметь побочное действие в виде периферической нейропатии и рабдомиолиза, поэтому пиридоксин следует применять только под контролем врача.

- **Рекомендовано** диетическое лечение всем пациентам с классической гомоцистинурией, связанной с дефектом CbS, а также большинству пациентов, реагирующих на прием B₆ с целью нормализации метаболических процессов. Диета должна продолжаться пожизненно [С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин: Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, издательство «Литтерра» 2019, 34-36 с.].

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

- **Рекомендована** строгая ограничительная диета с более частым контролем биохимических маркеров заболевания пациентам с B₆-резистентной формой гомоцистинурией [8,9]

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

Комментарий: диетическое лечение заключается в снижении потребления метионина за счет ограничения потребления белка натуральных продуктов. Для того, чтобы предотвратить белково-энергетическую недостаточность, назначаются специализированные продукты питания на основе синтетических аминокислот без метионина, но обогащенные аминокислотой цистеин, которая для пациентов гомоцистинурией в условиях недостаточности фермента CbS становится эссенциальной.

Количество пищевого метионина рассчитывается диетологом и обеспечивается за счет натуральных растительных продуктов и специальных низкобелковых продуктов, контролируется путем определения концентрации гомоцистеина и метионина в плазме.

При назначении диетотерапии пациентам с гомоцистинурией следует ориентироваться на поддержание нормальных уровней метионина и цистеина и обеспечении минимального уровня гомоцистеина в плазме крови. Соответствующие референсные уровни содержания указанных аминокислот приведены в таблице 6.

Таблица 6 - Референсные уровни свободных метионина, цистеина и гомоцистеина в плазме крови.

Аминокислота	Уровень в плазме крови, ед. изм.	
	мкмоль/л	мг/100 мл
Метионин	18-45	0,27-0,67
Цистеин	25-50	0,30-0,76
Гомоцистеин	<12	<0,16

Источником метионина в диете пациентов - детей 1-го года жизни являются женское молоко и/или адаптированная молочная смесь. С 6 месяцев в дополнение к этому - продукты прикорма на фруктовой, овощной и злаковой (безмолочной) основе, у пациентов старше года – продукты обычного рациона (овощи, фрукты, в ограниченных количествах злаковые). Источником дополнительных количеств цистеина в рационе пациентов является специализированный продукт на основе смеси кристаллических L-аминокислот, не содержащий метионина. Этот же продукт является дополнительным источником общего белкового азота и незаменимых аминокислот. Дефицит энергетической ценности рациона может покрываться у пациентов старше года за счёт использования специализированных безбелковых продуктов на основе крахмала, жиров и добавленного сахара.

При расчёте состава рациона пациентов следует учитывать ориентировочные потребности в цистеине и метионине у пациентов гомоцистинурией разных возрастов (таблица 7).

Таблица 7 - Ориентировочная потребность в метионине и цистеине у пациентов с гомоцистинурией в зависимости от возраста.

Возраст пациентов	Суточная потребность в аминокислотах мг/кг массы тела	
	Метионин	Цистеин
0 - <3 мес	15 – 30	300
3 - <6 мес	10 – 25	250
6 - <9 мес	10 – 25	200
9 - <12 мес	10 – 20	200
1 – <4 года	10 – 20	100 – 200
4 – <7 лет	8 – 16	100 – 200
7 – <11 лет	6 - 12	100 – 200
Девушки 11- <15 лет	6 – 14	50 – 150
Девушки 15- <19 лет	6 – 12	25 – 125
Девушки 19 лет и старше	4 – 10	25 – 100
Юноши 11- <15 лет	6 – 14	50 – 150
Юноши 15- <19 лет	6 – 16	25 – 125
Юноши 19 лет и старше	6 - 15	25 – 100

Специализированные продукты на основе аминокислот без метионина, зарегистрированные в Российской Федерации и их химический состав представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Специализированные продукты на основе аминокислот без метионина.

Наименование продукта	Содержание основных пищевых веществ и энергии на 100 г сухого продукта				Возраст применения
	Белок (г)	Жир (г)	Углеводы	Энергоценность	

			(г)	(ккал)	
Нутриген 14 – met	14	23	50,4	471	С рождения до 1 года
Нутриген 20 – met	20	18	50,3	443	Старше 1 года
Нутриген 40 – met	40	13	31,2	402	Старше 1 года
Нутриген 70 – met	70	0	4,1	296	Старше 1 года
НСU Анамикс инфант	13,1	23	49,6	457	С рождения до 1 года
Хомидон	77	0	4,5	326	Старше 1 года

- **Рекомендовано** назначение лечения препаратами бетаина как дополнение к диетотерапии, что обеспечивает альтернативный путь реметилирования и способствует преобразованию избытка гомоцистеина в метионин, что может помочь предотвратить развитие осложнений, особенно тромбоз [С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин: Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, издательство «Литтерра» 2019, 34-36 с.]

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

Комментарий: бетаин снижает концентрацию плазменного гомоцистеина за счет его преобразования в метионин, но повышает концентрацию метионина в плазме. Бетаин, как правило, назначают перорально в суточной дозе 6-9 г/день в два приема. У пациентов с В₆-резистентными формами гомоцистинурии отмечено снижение содержания гомоцистеина в плазме крови на фоне дополнительного назначения бетаина. Согласно зарубежным данным, существует рекомендация по применению метилкобаламина, если нарушен механизм его синтеза, и гидроксикобаламина, в России данный лекарственный препарат не зарегистрирован, в связи с чем используется цианокобаламин**. Для гомоцистинурии, обусловленной метилентетрагидрофолатредуктазной недостаточностью, целью лечения является снижение плазменного гомоцистеина, нормализация уровня метионина и фолатов. Детям назначают бетаин 100-250 мг\кг\сутки и 5-20 грамм в день для взрослых, совместно с гидроксикобаламином 1-2 гр в день и фолиевой кислотой до 400 мг в день. Для данной формы так же целесообразно назначение диетотерапии и максимальных допустимых доз пиридоксина.

Рекомендовано назначение фолиевой кислоты** перорально в дозе 5 мг в сутки и витамин В₁₂ **- внутримышечно в дозе 1 мг в месяц, если концентрации фолатов в эритроцитах и витамина В₁₂ в сыворотке крови снижены [С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин: Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, издательство «Литтерра» 2019, 34-36 с.]

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

Комментарий: *фолиевая кислота** и цианокобаламин(витамин В₁₂)** способны также оптимизировать превращение гомоцистеина в метионин, помогая таким образом уменьшить концентрацию гомоцистеина в плазме. Для метилмалоновой ацидурии с гомоцистинурией, тип cblC более предпочтительна комбинированная терапия состоящая из диетотерапии, в сочетании с большими дозами цианокобаламина (в виде гидроксикобаламина), бетаина и фолиевой кислоты в стандартных дозировках. Стартовая доза метилкобаламина 1 г/сутки вводится парентерально.*

3.2 Хирургическое лечение

Необходимость хирургического лечения (экстракция хрусталика одно- или двусторонняя) определяется врачом-офтальмологом.

- **Рекомендовано** отдавать предпочтение использованию местной анестезии, учитывая особенности анестезиологического пособия, обусловленные риском тромбоэмболических осложнений при общем наркозе [Pitchaiah Mandava, MD, PhD; Chief Editor: Helmi L Lutsep, MD; Homocystinuria/Homocysteinemia, Jul 27, 2018]

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

Комментарий: *следует помнить, что при эпидуральной анестезии также сохраняется риск повреждения сосудов и, соответственно, тромботических осложнений.*

Целями анестезиологического пособия должны быть:

- *поддержание высокого сердечного выброса и адекватного времени циркуляции крови;*
- *предотвращение тромбоэмболии;*
- *снижение периферического сосудистого сопротивления и улучшение периферической перфузии;*
- *предотвращение дегидратации и гипогликемии;*
- *быстрое восстановление пациента и ранняя вертикализация.*

В предоперационном периоде необходимо проводить:

- 1. Адекватное лечение и диетотерапию для поддержания низкого уровня метионина;*
- 2. При планировании хирургических вмешательств обязательное измерение уровня уровня гомоцистина/гомоцистеина в сыворотке крови. Эти значения должны быть <45-50 мкмоль/л, так как при повышенных указанных показателях наркоз и оперативные вмешательства противопоказаны.*
- 3. Адекватную предоперационную гидратацию*

*Фармакологическую терапию: возможно использование низких доз ацетилсалициловой кислоты** (100 мг/сут), дипиридамола (100 мг x 4 р/сут) и низкомолекулярный гепарин интраоперационно. Однако в настоящее время окончательных рекомендаций по применению данных лекарственных препаратов у пациентов с гомоцистинурией перед операцией нет. Необходимость в их применении следует определять индивидуально. Лекарственные средства, способствующие гиперкоагуляции (например, оральные контрацептивы) следует отменить*

В интраоперационном периоде целесообразно проводить следующие мероприятия:

- 1. Поддержание сердечной функции с высоким сердечным выбросом*
- 2. Применение эластичных бинтов или чулок для предупреждения периферического застоя крови*
- 3. Использование плазмозамещающего раствора декстрана** 40 для уменьшения адгезии тромбоцитов.*
- 4. Применение растворов декстрозы** с целью предупреждения гипогликемии*
- 5. Следует избегать применения закиси азота, так как при его использовании возможно повышение уровня гомоцистеина в крови за счет ингибирования фермента метионин-синтазы.*
- 6. Противопоказано применение наркотических препаратов и анестетиков, вызывающих угнетение дыхания*

В послеоперационном периоде следует проводить:

- 1. Мониторирование состояния пациента в течение 48-72ч на предмет возможного развития тромбозов/тромбоэмболических осложнений;*
- 2. Возможно подкожное введение низкомолекулярного гепарина до того времени, когда пациент сможет вставать;*
- 3. Мониторирование уровня глюкозы в периферической крови с целью предупреждения гипогликемии;*

4. Раннюю вертикализацию, при возможности;
5. Решение о необходимости продолжения применения антикоагулянтов и антиагрегантов следует принимать совместно с хирургом и анестезиологом-реаниматологом на основании оценки риска развития кровотечения

Возможные осложнения при хирургических вмешательствах:

- *Спонтанная тромбоэмболия: клинические проявления в зависимости от пораженного органа. Серьезными осложнениями могут быть: атрофия зрительного нерва, гемипарез, артериальная гипертензия вследствие инфаркта почки, парциальные эпилептические припадки и тромбоэмболия легочной артерии.*
- *Гипогликемия – может развиться вследствие нарушения секреции инсулина у пациентов с высоким уровнем метионина в сыворотке крови. Данное осложнение может быть предотвращено дополнительным введением глюкозы в период, когда пациент не получает пищу.*

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Реабилитационные мероприятия направлены на коррекцию нарушений зрения, костных деформаций, кардиоваскулярных нарушений, нервно-психического развития.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

Профилактические меры включают медико-генетическое консультирование и проведение пренатальной диагностики в информативных семьях (известен генотип пробанда).

- **Рекомендована** консультация врача-генетика семьям с отягощенным анамнезом по гомоцистинурии с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [**Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.**]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

Комментарии: *учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования гомоцистинурии, для каждой беременности риск рождения ребенка с данным заболеванием составляет 25%. Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона и/или клеток амниотической жидкости и/или плодной крови. Целесообразно обследование родителей пациента с целью выявления гетерозиготного носительства ранее выявленных у пробанда мутаций с*

последующим использованием результатов обследования при проведении пренатальной диагностики

Неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится.

5.2 Диспансерное наблюдение

Продолжительность госпитализации зависит от скорости верификации диагноза, коррекции метаболических нарушений путем проведения интенсивной терапии и начала патогенетической диетической и фармакотерапии, а также от сроков появления положительной динамики со стороны центральной нервной системы и других органов. Пребывание в стационаре с учетом курса реабилитации в среднем составляет 21 день.

После выписки из стационара ребенок должен находиться на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения у невропатолога, окулиста, педиатра, диетолога, генетика. Консультации эндокринолога и других специалистов назначаются по показаниям.

После установления диагноза для всех пациентов необходимо проводить мониторинг антропометрических показателей (1 раз в месяц в возрасте до 1 года, 1 раз в 3 месяцев от 1 до 3 лет, 1 раз в 6 месяцев от 3 до 7 лет и далее 1 раз в год), с такой же частотой проводится мониторинг и коррекция диетического лечения. Контролировать лабораторные показатели (гомоцистеин, метионин, цистеин в плазме крови) рекомендуется не реже 1 раза в год, при B_6 резистентных формах не реже 1 раза в 6 месяцев, содержание витамина B_{12} и фолиевой кислоты в плазме крови определяют по показаниям. [1,2,3,21,22]

Для профилактики остеопороза пациентам с гомоцистинурией систематически определяют концентрацию кальция, фосфора и витамина D в плазме крови, а также электролитов, мочевины, креатинина (не реже 1 раза в год), при необходимости: уровня тиреотропного гормона, гормонов щитовидной и паращитовидной желез, детям старше 5 лет проводят денситометрию.

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

Родители должны быть обучены правилам организации диетотерапии и витаминотерапии, действиям при подготовке к оперативным вмешательствам и в период угрозы тромбоэмболических осложнений.

У ребенка при себе всегда должна находиться памятка с указанием мероприятий в неотложных ситуациях и при экстренных хирургических манипуляциях.

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1 Мероприятия при возникновении неотложных состояний

Причиной неотложных ситуаций при гомоцистинурии, требующих экстренной медицинской помощи, обусловлены возникновением тромбоза вен или артерий, а также острыми психическими расстройствами.

Неотложная помощь в условиях стационара требуется в случаях развития острой тромбоэмболии, риск развития которой очень высок при различных хирургических вмешательствах и при уровне гомоцистеина в плазме более 50 мкмоль/л. При развитии тромбоэмболических осложнений (инфаркта инсульта и т.п.) медицинская помощь оказывается по соответствующим протоколам.

- **Рекомендовано** до госпитализации в стационар симптоматическое лечение и назначение витамина В₆** (100мг/кг/сутки), независимо от чувствительности пациента к пиридоксину или если она не определена [Allen J, Power B, Abedin A, Purcell O, Knerr I, Monavari A. Plasma methionine concentrations and incidence of hypermethioninemic encephalopathy during infancy in a large cohort of 36 patients with classical homocystinuria in the Republic of Ireland. *JIMD Reports*. 2019;47:41–46].

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

- **Рекомендовано** проводить полное клиническое обследование, включающее обследование состояния сосудов (доплерокардиография и др.), определение концентрации гомоцистеина в крови и моче, метионина в плазме, анализ показателей гемостаза (коагулограмма) и в первую очередь фактора VII, оценку неврологического статуса и состояния сознания пациента [Pitchaiah Mandava, MD, PhD; Chief Editor: Helmi L Lutsep, MD; Homocystinuria/Homocysteinemia, Jul 27, 2018].

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

- **Рекомендовано** лечение рекомендовано начинать с определения чувствительности к пиридоксину (если она неизвестна): с этой целью вводят витамин В₆** 100 мг/кг/сутки, но не более 1г (1000 мг) в сутки [С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин: Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, издательство «Литтерра» 2019, 34-36 с.]

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

- **Рекомендовано** обеспечить низкобелковую диету с достаточной калорийностью, с использованием специализированных продуктов без метионина [С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин: Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, издательство «Литтерра» 2019, 34-36 с.]

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

- **Рекомендовано** внутривенное введение растворов 10% декстрозы (глюкозы)ж, жировых эмульсий для обогащения питания энергией

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

- **Рекомендовано** белковый компонент питания обеспечивать только за счет специализированных смесей без метионина, если пациент их принимает [С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин: Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, издательство «Литтерра» 2019, 34-36 с.]

Уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2

- **Рекомендовано** назначение бетаина (В Российской Федерации не зарегистрирован) в дозе 100 мг/кг/день, если это возможно, фолиевую кислоту** 10 мг/сутки перорально[UpToDate.com].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- **Рекомендовано** целесообразность введения антикоагулянтов и их дозировки обсуждать коллегиально [UpToDate.com].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- **Рекомендовано** проведение симптоматических мероприятий по купированию неврологических и психических расстройств [UpToDate.com].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

- **Рекомендовано** осуществлять контроль гомеостаза, уровня патогенетически значимых метаболитов в крови, мониторинг состояния сосудистого русла [UpToDate.com].

Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5

7. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Прогноз состояния и уровня психического развития пациентов зависит от многих факторов: формы заболевания (В₆ чувствительная или В₆ резистентная) и связанной с ней тяжести энзимного дефекта; сроков начала и адекватности специализированного лечения; эффективности профилактики тромбоэмболии. Прогноз заболевания относительно благоприятный для жизни при ранней диагностике и тщательном метаболическом контроле.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендации (УУР)	Уровень достоверности доказательств (УДД)
1	Выполнено определение уровня метионина, гомоцистина, цистина в плазме крови методом tandemной масс-спектрометрии	В	2
2	Выполнено определение уровня гомоцистеина в крови и моче	С	2
3	Выполнена офтальмоскопия (при подозрении на эктопию хрусталика)	В	2
4	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга (при подозрении на инсульт)	В	2
5	Выполнены электрокардиография и эхокардиография (при подозрении на кардиоваскулярную патологию)	В	2

6	Выполнена рентгенография костей скелета (при подозрении на остеопороз или деформации костей)	В	2
7	Выполнен тест на чувствительность к терапии витамином В6	С	2
8	Назначена диетотерапия (при установленном диагнозе гомоцистинурия)	В	2
9	Назначен витамин В6 (при пиридоксинчувствительной форме гомоцистинурии)	В	2

Список литературы

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Журкова Н.В., Звонкова Н.Г. и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена Методическое письмо. Москва. 2013. 97 с.
2. Семячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Воинова В.Ю., Курбатов М.Б., Новикова И.М., Захарова Е. Ю., Новиков П.В. Клинико-генетические аспекты и патогенетические механизмы классической гомоцистинурии у детей. Ж. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; т. 58, 3; 30-37.
3. Fernandes J, Saudubray JM, Van Den Berghe G eds: Inborn Metabolic diseases. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York. 3^o ed, 2006. ISBN: 978-3-540-28783-4 (Print) 978-3-540-28785-8 (Online)
4. Weber DR, Coughlin C, Brodsky JL, Lindstrom K, Ficicioglu C, Kaplan P, Freehauf CL, Levine MA. Low bone mineral density is a common finding in patients with homocystinuria. Mol Genet Metab. 2016 Mar;117(3). S. 351-4.
5. Froese DS, Huemer M, Suormala T, Burda P, Coelho D, Guéant JL, Landolt MA, Kožich V, Fowler B, Baumgartner MR. Mutation Update and Review of Severe Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency. Hum Mutat. 2016 May;37(5). S. 427-38.
6. Gurkas E, Kartal A, Aydin K, Kucukçongar A, Dilber C, Ceylaner S. Reversible clinical and magnetic resonance imaging findings in late-onset cobalamin C defect. Genet Couns. 2015;26(4). S. 425-30.
7. Kožich V, Krijt J, Sokolová J, Melenovská P, Ješina P, Vozdek R, Majtán T, Kraus JP. Thioethers as markers of hydrogen sulfide production in homocystinurias. Biochimie. 2016 Jan 11. pii: S0300-9084(16)00011-0.

8. Kumar T, Sharma GS, Singh LR. Homocystinuria: Therapeutic approach. *Clin Chim Acta*. 2016 Apr 5. Available online 6 April 2016. pii: S0009-8981(16)30126-7. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.002. [Epub ahead of print]
9. Majtan T, Pey AL, Ereño-Orbea J, Martínez-Cruz LA, Kraus JP. Targeting Cystathionine Beta-Synthase Misfolding in Homocystinuria by Small Ligands: State of the Art and Future Directions. *Curr Drug Targets*. 2016 Mar 1. [Epub ahead of print]
10. McCully KS. Homocysteine Metabolism, Atherosclerosis, and Diseases of Aging. *Compr Physiol*. 2015 Dec 15;6(1). S. 471-505.
11. Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2004 Jan 15 [updated 2014 Nov 13].
12. Sørensen JT, Gaustadnes M, Stabler SP, Allen RH, Mudd SH, Hvas AM. Molecular and biochemical investigations of patients with intermediate or severe hyperhomocysteinemia. *Mol Genet Metab*. 2016 Mar;117(3). S. 344-50.
13. Sriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, New York, 8th edn., 2001, 7012 p. UpToDate.com\
14. Yuan L, Sharer JD. Quantitative Analysis of Total Plasma Homocysteine by LC-MS/MS. *Curr Protoc Hum Genet*. 2016 Apr 1;89:17.21.1-17.21.10. doi: 10.1002/0471142905.hg1721s89.
15. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. 2004 Jan 15 [updated 2017 May 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301697.
16. Fatima S, Hafeez A, Ijaz A, Asif N, Awan A, Sajid A. Classical Homocystinuria in a Juvenile Patient. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018 Jun;28(6):488-489. doi: 10.29271/jcpsp.2018.06.488. PMID: 29848432.
17. Kalil MAB, Donis KC, Poswar FO, Dos Santos BB, Santos ÂBS, Schwartz IVD. Cardiovascular findings in classic homocystinuria. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 Dec 10;25:100693. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100693. PMID: 33335839; PMCID: PMC7734301.
18. Sabrane I, Saoudi S, El Ikhroufi M, Elkaissoumi L, Taouri N, Amazouzi A, Cherkaoui O. Ectopia lentis in homocystinuria. *J Fr Ophtalmol*. 2019 Feb;42(2):219-220. doi: 10.1016/j.jfo.2018.03.034. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30580878.
19. Gus PI, Donis KC, Marinho D, Martins TF, de Souza CFM, Carloto RB, Leivas G, Schwartz IVD. Ocular manifestations in classic homocystinuria. *Ophthalmic Genet*. 2021 Feb;42(1):71-74. doi: 10.1080/13816810.2020.1821384. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32940091.
20. Valayannopoulos V, Schiff M, Guffon N, Nadjar Y, García-Cazorla A, Martínez-Pardo Casanova M, Cano A, Couce ML, Dalmau J, Peña-Quintana L, Rigalleau V, Touati G, Aldamiz-Echevarria L, Cathebras P, Eyer D, Brunet D, Damaj L, Dobbelaere D, Gay C, Hiéronimus S, Levrat V, Maillot F. Betaine anhydrous in homocystinuria: results from the

- RoCH registry. Orphanet J Rare Dis. 2019 Mar 14;14(1):66. doi: 10.1186/s13023-019-1036-2. PMID: 30871635; PMCID: PMC6419445.
21. Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, Crushell E, Henderson MJ, Hochuli M, Huemer M, Janssen MC, Maillot F, Mayne PD, McNulty J, Morrison TM, Ogier H, O'Sullivan S, Pavlíková M, de Almeida IT, Terry A, Yap S, Blom HJ, Chapman KA. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inher Metab Dis. 2017 Jan;40(1):49-74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27778219; PMCID: PMC5203861.
22. Weber Hoss GR, Sperb-Ludwig F, Schwartz IVD, Blom HJ. Classical homocystinuria: A common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. Mol Genet Genomic Med. 2020 Jun;8(6):e1214. doi: 10.1002/mgg3.1214. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32232970; PMCID: PMC7284035.
23. G.R.Weber Hoss, S. Poloni, H. J Blom et al.: Three Main Causes of Homocystinuria: CBS, cblC and MTHFR Deficiency. What do they Have in Common? J of Inborn Errors of Metabolism and Screening, 2019, Volume 7: e20190007, DOI: 10.1590/2326-4594.
24. С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин: Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, издательство «Литтерра» 2019, 34-36 с.
- 25.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.

1. **Баранов А.А.** – академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.
2. **Намазова-Баранова Л.С.** - академик РАН, проф., д.м.н. заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.
3. **Боровик Т.Э.** – д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
4. **Бушуева Т.В.** – д.м.н., член Союза педиатров России.
5. **Глоба О.В.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
6. **Гребенкин Д.И.** - врач-генетик отделения медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
7. **Давыдова Ю.И.** - врач-генетик отделения медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

8. **Журкова Н.В.** – к.м.н., член Союза педиатров России.
9. **Захарова Е.Ю.** – д.м.н., проф.
10. **Звонкова Н.Г.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
11. **Кондакова О.Б.** – к.м.н., врач-генетик, заведующая отделением медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
12. **Кузенкова Л.М.** - д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
13. **Куцев С.И.** - член-корр. РАН, проф., д.м.н., член правления Российского общества медицинских генетиков
14. **Лялина А.А.** - врач-генетик отделения медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
15. **Михайлова С.В.** – д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков
16. **Николаева Е.А.** - д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
17. **Новиков П.В.** - д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
18. **Пак Л. А.** – д.м.н., врач-невролог, начальник Центра редких болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
19. **Пушков А.А.**, к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Российского общества медицинских генетиков
20. **Савостьянов К.В.** - д.б.н., начальник Центра фундаментальных исследований в педиатрии, заведующий лабораторией молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Российского общества медицинских генетиков.
21. **Воскобоева Е.Ю.** – к.м.н., член Российского общества медицинских генетиков
22. **Семячкина А.Н.**- д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков
23. **Фисенко А.П.** – д.м.н., проф., директор ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обозначить.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врачи - педиатры
- врачи общей семейной практики (семейная медицина)
- врачи - генетики
- врачи – диетологи
- врачи-офтальмологи
- врачи-кардиологи/детские кардиологи
- врачи-эндокринологи
- врачи - неврологи
- медицинские психологи
- дефектологи
- студенты медицинских ВУЗов, интерны, ординаторы;

Таблица III – Уровни достоверности доказательств

Уровень достоверности	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных Крупные мета-анализы Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных Несколько исследований с небольшим количеством пациентов Хорошо организованное проспективное исследование когорты Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне Результаты не презентативны в отношении целевой популяции Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования Исследования с недостаточным контролем Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками Ретроспективные или наблюдательные исследования Серия клинических наблюдений

	Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуются мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1 Основные нормативно-правовые акты

1. Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (N 323-ФЗ от 21.11.2011).
2. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 "О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения" (с изменениями и дополнениями)
3. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 N 185 "О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания (вместе с Положением об организации проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания, Рекомендациями по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания)"
4. Порядок оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями (Приказ МЗ РФ от 15.11.2012 года N 917н).
5. Постановление Правительства №403 от 26.04 2012г "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих угрожающими и хронически прогрессирующими редкими орфанными заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности и его регионального сегмента".
6. Критерии оценки качества медицинской помощи (Приказ МЗ РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»).
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 декабря 2014 г. N 834н "Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению".
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1177н "Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства".
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 января 2019 г. N 4н "Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения"
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16 мая 2019 г. N 302н "Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях "

11. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р "Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг"
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 июня 2013 г. N 354н "О порядке проведения патологоанатомических вскрытий" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 16 декабря 2013 г., регистрационный N 30612).

Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».
5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

Прочие нормативно-правовые документы, с учетом которых разработаны клинические рекомендации:

6. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
7. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
8. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
9. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».

10. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».
11. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
12. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы";
13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
14. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);
15. Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2020 год, Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2019 года № 2984-р

Приложение А3.2 Примеры формулировки диагнозов

- *Гомоцистинурия;*
- *Классическая гомоцистинурия (В₆ зависимая форма);*
- *Классическая гомоцистинурия (В₆ резистентная форма);*
- *Нарушение обмена серосодержащих аминокислот*

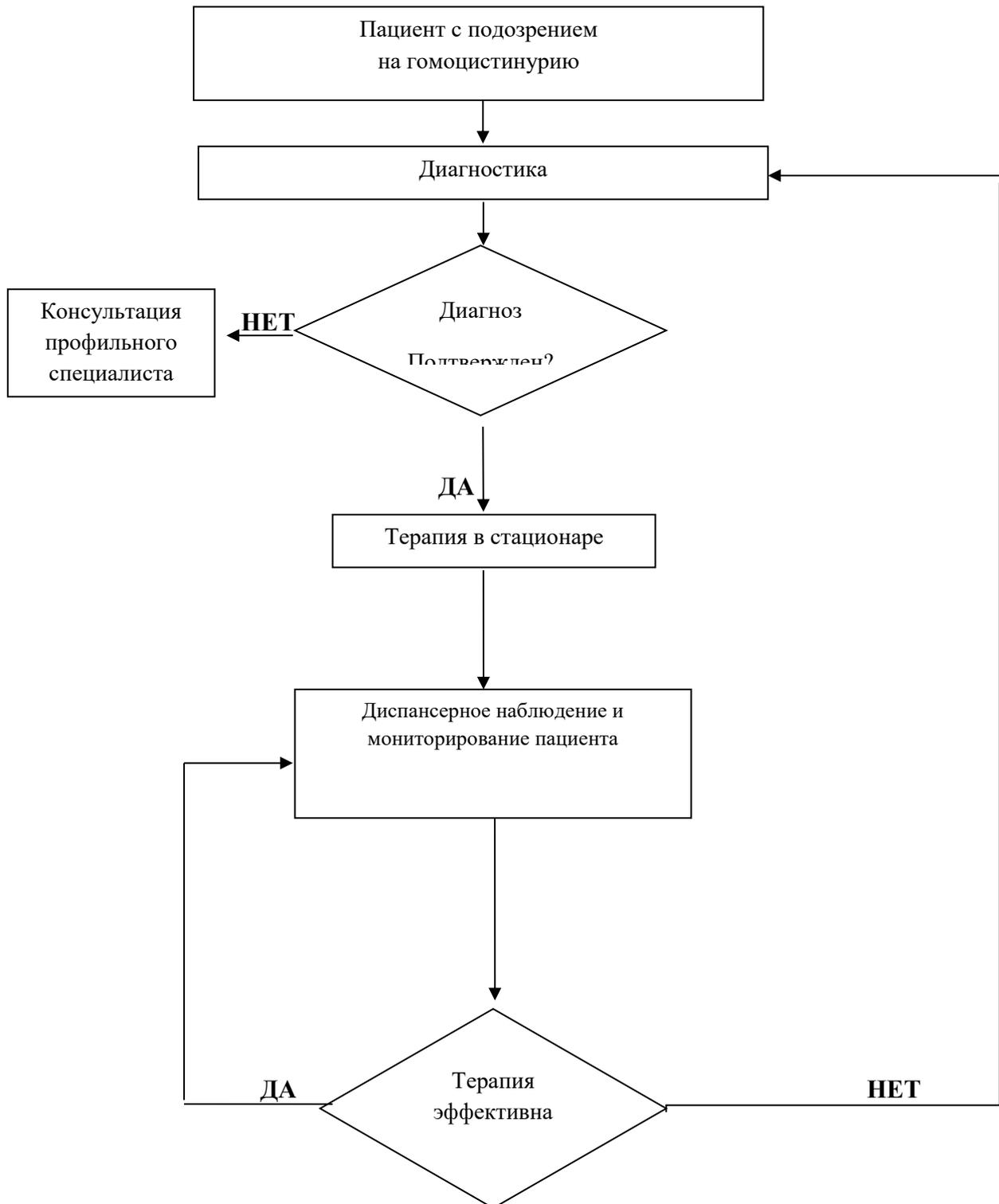
Приложение А3.3 Расшифровка примечаний

...** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (с изменениями, внесенными Распоряжением Правительства РФ от 23 ноября 2020 г. № 3073-р «О внесении изменений в распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р.

...**** - специализированный продукт лечебного питания, включенный в перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов (Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2021 год, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 17 декабря 2020 года № 3242-р)

#... - применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

Гомоцистинурия – наследственное заболевание из группы аминокислотопатий, обусловленное нарушением метаболизма серосодержащих аминокислот, в первую очередь метионина

Первыми неспецифическими симптомами могут быть задержка психомоторного развития, умственная отсталость, скелетные деформации (вальгусная установка коленных суставов, кифосколиозы, воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки), кардиоваскулярная патология, частые переломы (у детей старшего возраста).

Характерна патология глазного аппарата: сублюксация (люксация) хрусталиков, часто осложняющийся вторичной глаукомой, нередко имеющей злокачественное течение, миопия, атрофия зрительных нервов, катаракта и отслойка сетчатки.

У пациентов подросткового и молодого возраста могут возникнуть тромбозы, которые являются главной причиной инфаркта миокарда или инсульта с формированием очаговой неврологической симптоматики возникают преимущественно у пациентов подросткового возраста.

Диагностика осуществляется путем селективного скрининга (неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится). Возможна пренатальная диагностика в семьях, где есть пациенты с установленным диагнозом гомоцистинурии.

Лечение – диетотерапия и медикаментозная терапия, включая терапию витамином В₆**.

Важно, что младенцы и дети дошкольного возраста не должны длительно получать более 300 мг пиридоксина** в сутки во избежание побочных эффектов, например, дыхательных расстройств, которые исчезают после прекращения приема пиридоксина.

Важно своевременно заметить неблагополучие в состоянии ребенка и обратиться к врачу.

При необходимости проведения хирургического вмешательства обязательно проконсультироваться с лечащим врачом, провести исследование на гомоцистин (гомоцистеин) крови, предпринять меры профилактики тромбозов, указанные в данных рекомендациях.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

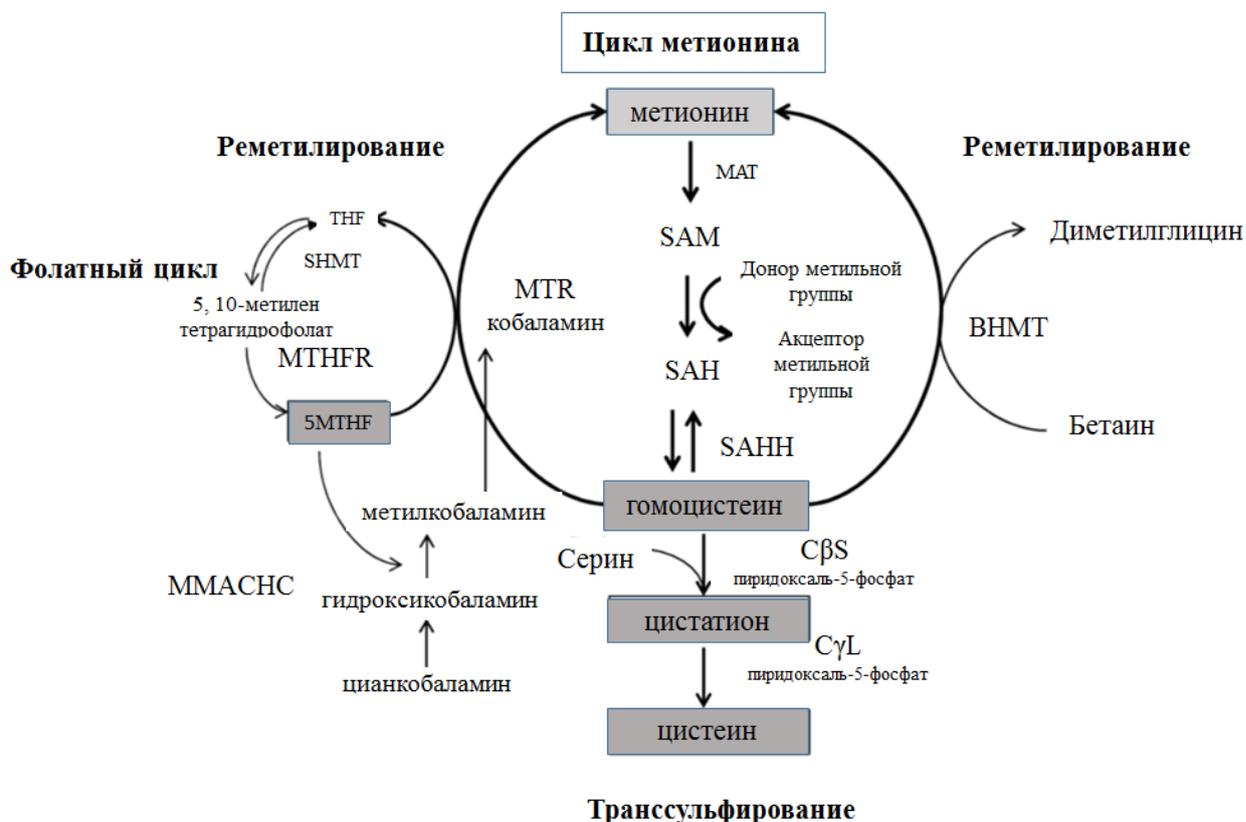


Рис.1: Метаболизм гомоцистеина

SAM: S-аденозилметионин; SAH: S-аденозилгомоцистеин; SAHN: S-аденозилгомоцистеингидролаза; CBS: цистатионин-β-синтаза; CγL: цистатионин-γ-лиаза; MTR: метионинсинтаза; THF: тетрагидрофолат; MTHFR: 5,10-метилтен-ТГФ редуктаза; SHMT: серин-гидроксиметилтрансфераза; BHMT: бетаин-гомоцистеинметилтрансфераза; MMACHC: белок метилмалоновой ацидурии и гомоцистинурии типа C

Таблица1. Молекулярно-генетическая характеристика гомоцистинурии.

Заболевание (номер по OMIM)	Недостаточность фермента	Ген (Локус)	Тип наследования
Классическая гомоцистинурия (#236200)	Цистатион бета-синтаза (CBS - EC 4.2.1.23)	<i>CBS</i> (21q22.3)	AR
Тяжелый дефицит метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (# 236250)	Метилтетрагидрофолатредуктаза (MTHFR - EC 1.5.1.20)	<i>MTHFR</i> (1p36.22)	AR
Метилмалоновая ацидурия и	Метилмалонил-КоА-мутаза (MUT -	MMACH	AR

гомоцистинурия, тип cblC (# 277400)	EC 5.4.99.2) и метионинсинтаза (MTR - EC 1.16.1.8)	C (1p34.1)	
Метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия, тип cblC, дигенная (epi-cblC #277400)	Метилмалонил-КоА-мутаза (MUT - EC 5.4.99.2) и метионинсинтаза (MTR - EC 1.16.1.8)	PRDX1 (1p34.1) MAHCC (1p34.1)	AR
Гомоцистинурия-мегалобластная анемия, тип cblE (# 236270)	Метионинсинтаза редуктаза (MTRR - EC 2.1.1.135)	MTRR (5p15.31)	AR
Метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия, тип cblF (# 277380)	Метилмалонил-КоА-мутаза (MUT - EC 5.4.99.2) и метионинсинтаза (MTR - EC:2.1.1.13)	LMBRD1 (6q13)	AR
Гомоцистинурия-мегалобластная анемия, тип cblG (# 250940)	Methionine synthase (MTR - EC:2.1.1.13)	MTR (1q43)	AR
Метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия, тип cblJ (# 614857)	Метилмалонил-КоА-мутаза (MUT - EC 5.4.99.2) и метионинсинтаза (MTR - EC:2.1.1.13)	ABCD4 (14q24.3)	AR
Метилмалоновая ацидемия и гомоцистинурия, тип cblX (# 309541)	НСF-1; Транскрипционная регуляция ММАСНС. Метилмалонил-КоА-мутаза (MUT - EC 5.4.99.2) и метионинсинтаза (MTR -EC 1.16.1.8)	НСFC1 (Xq28)	XLR
Метилентетрагидрофолатдегидроген азы дефицит (MTHF) (# 617780)	5,10- метилентетрагидрофолатдегидрогена за (EC 1.5.1.5), 5,10- метилтетрагидрофолатциклогидрол аза (EC 3.5.4.9) и 10- формилтетрагидрофолатсинтетаза (EC 6.3.4.3)	MTHFD1 (14q23.3)	AR
Дефицит транскобаламина II (ТК) (# 275350)	Транскобаламин; клеточная транспорт кобаламина. Метилмалонил-КоА -мутаза (MUT - EC 5.4.99.2) и метионинсинтаза (MTR -EC 1.16.1.8)	TCN2 (22q12.2)	AR
Метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия, тип TcblR (# 613646)	ТСblR; Клеточный рецептор для (ТК)транскобаламина. Метилмалонил-КоА -мутаза (MUT - EC 5.4.99.2) и метионинсинтаза (MTR - EC 1.16.1.8)	CD320 (19p13.2)	AR

