

DOI: 10.15690/vsp.v16i6.1818

А.А. Баранов^{1, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Т.Э. Боровик^{1, 3}, Т.В. Бушуева¹, О.В. Глоба^{1, 3}, Н.В. Журкова¹, Е.А. Вишнёва¹, Е.Ю. Захарова², Н.Г. Звонкова^{1, 3}, Л.М. Кузенкова¹, С.И. Куцев^{2, 4}, С.В. Михайлова⁵, Е.А. Николаева², П.В. Новиков², А.А. Пушкин¹, К.В. Савостьянов¹, Е.Ю. Воскобоева⁴, Л.Р. Селимзянова^{1, 3}, А.Н. Семьячкина³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва Российская Федерация

⁴ Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

⁵ Российская детская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Гомоцистинурия у детей*

Контактная информация:

Бушуева Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: bushueva@nczd.ru

Статья поступила: 11.12.2017 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

Гомоцистинурия — генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы аминокислородопатий, обусловленное нарушением метаболизма серосодержащих аминокислот, в первую очередь метионина. В статье представлены этиопатогенетические, диагностические и терапевтические аспекты данного заболевания, освещены современные возможности биохимической и молекулярной диагностики. Подробно описана тактика диетической и медикаментозной коррекции метаболических нарушений при гомоцистинурии и общая стратегия ведения больных. Дана важная информация для врачей различных специальностей и родителей пациентов.

Ключевые слова: гемостаз, гомоцистин, гомоцистеин, гомоцистинурия, магнитно-резонансная томография, метионин, мэрфаноподобный синдром, пиридоксин, подвывих хрусталика, смеси аминокислот без метионина, цистатион β-синтаза, цистеин.

(Для цитирования: Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Боровик Т. Э., Бушуева Т. В., Глоба О. В., Журкова Н. В., Вишнёва Е. А., Захарова Е. Ю., Звонкова Н. Г., Кузенкова Л. М., Куцев С. И., Михайлова С. В., Николаева Е. А., Новиков П. В., Пушкин А. А., Савостьянов К. В., Воскобоева Е. Ю., Селимзянова Л. Р., Семьячкина А. Н. Гомоцистинурия у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (6): 457–467. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1818)

* Национальные клинические рекомендации Союза педиатров России размещены на сайтах: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=331#/text> и <http://www.pediatr-russia.ru/news/recommend>

Alexander A. Baranov^{1, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Tatyana E. Borovik^{1, 3}, Tatyana V. Bushueva¹, Oksana V. Globa^{1, 3}, Natalya V. Zhurkova¹, Elena A. Vishneva¹, Ekaterina Yu. Zakharova², Natalya G. Zvonkova^{1, 3}, Ljudmila M. Kuzenkova¹, Sergey I. Kutsev^{2, 4}, Svetlana V. Mikhaylova⁵, Ekaterina A. Nikolaeva², Petr V. Novikov², Alexandr A. Pushkov¹, Kirill V. Savostyanov¹, Elena Yu. Voskoboeva⁴, Lillia R. Selimzianova^{1, 3}, Alla N. Semyachkina³

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Medical Genetics Research Center, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Homocystinuria in Children*

Homocystinuria is a genetically heterogeneous hereditary disease from the group of aminoacidopathies caused by a metabolic disorder of sulphur-containing amino acids, primarily methionine. The article presents the etiopathogenetic, diagnostic and therapeutic aspects of this disease and covers modern opportunities of biochemical and molecular diagnostics. The approach to dietary and pharmacological correction of metabolic disorders in homocystinuria and the general strategy of patients' management are described in detail. Important information is given for physicians of various disciplines and parents of patients.

Key words: hemostasis, homocystin, homocysteine, homocystinuria, magnetic resonance imaging, methionine, Marfan-like syndrome, pyridoxine, lens subluxation, amino acid mixtures without methionine, cystathionine β-synthase, cysteine.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Borovik Tatyana E., Bushueva Tatyana V., Globa Oksana V., Zhurkova Natalya V., Vishneva Elena A., Zakharova Ekaterina Yu., Zvonkova Natalya G., Kuzenkova Ljudmila M., Kutsev Sergey I., Mikhaylova Svetlana V., Nikolaeva Ekaterina A., Novikov Petr V., Pushkov Alexandr A., Savostyanov Kirill V., Voskoboeva Elena Yu., Selimzianova Lillia R., Semyachkina Alla N. Homocystinuria in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (6): 457–467. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1818)

ский блок 4 на рис. 1). Обе указанные формы сопровождаются не повышением, а снижением концентрации метионина в крови. В педиатрической практике чаще встречаются первые две формы болезни, именуемые классической гомоцистинурией [1–4].

Эпидемиология

Средняя частота в общей популяции не определена из-за отсутствия повсеместного неонатального скрининга: есть данные, что она составляет от 1:58 000 до 1:335 000, в странах Ближнего Востока (Катар) — от 1:1800 до 1:8000. Ген локализован на длинном плече хромосомы 21 в локусе 21q22.1.

Кодирование по МКБ-10

E72.1 Нарушение обмена серосодержащих аминокислот.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют следующие клинико-генетические формы классической гомоцистинурии:

- В₆-зависимая и В₆-резистентная (см. метаболические блоки 1 и 2 на рис. 1);
- гомоцистинурия, обусловленная нарушением активности 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансферазы (см. метаболический блок 3 на рис. 1);
- гомоцистинурия, обусловленная нарушением активности N(5,10)-метилтетрагидрофолат редуктазы (см. метаболический блок 4 на рис. 1).

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗОВ

1. Гомоцистинурия.
2. Классическая гомоцистинурия (В₆-зависимая форма).
3. Классическая гомоцистинурия (В₆-резистентная форма).
4. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот.

ДИАГНОСТИКА

Жалобы и анамнез

Задержка психомоторного развития, умственная отсталость, снижение зрения, скелетные деформации (вальгусная установка коленных суставов, кифосколиозы, воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки), кардиоваскулярная патология, частые переломы у детей старшего возраста.

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

Физикальное обследование

Фенотипические черты больных: 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 обнаруживаются вальгусная установка коленных суставов, кифосколиозы, воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки. Наряду с этим встречаются формы болезни, при которых изменения опорно-двигательного аппарата минимальны или полностью отсутствуют.

Характерна патология глазного аппарата: подвывих/вывих (сублюксация, или люк்சация) хрусталиков, часто осложняющийся 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. Интеллектуальное развитие (Intelligence Quotient, IQ) больных гомоцистинурией чаще снижено: коэффициент IQ колеблется от 32 до 85 ед. (норма 85–115). У детей с В₆-зависимой формой гомоцистинурии умственное развитие может быть нормальным.

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

Тяжесть клинических проявлений болезни при В₆-резистентной форме более выражена, чем при В₆-зависимой.

Лабораторная диагностика

- Для диагностики заболевания в качестве скринингового теста рекомендовано использовать пробу на серосодержащие аминокислоты — качественная реакция с цианиднитропруссидом: при окрашивании мочи в интенсивный свекольный цвет проба считается положительной [3] (*сила рекомендации С, уровень доказательств II**).
- Для диагностики классической гомоцистинурии рекомендовано количественное определение метионина, гомоцистина и цистина в сыворотке (плазме) крови и мочи методом tandemной масс-спектрометрии [5–7] (*сила рекомендации В, уровень доказательств II*).

Комментарий. Для классической гомоцистинурии характерны повышение уровня метионина и появление гомоцистина в сыворотке крови, снижение цистина в сыворотке крови и моче (табл. 3). Важно, что концентрация гомоцистеина и гомоцистина в плазме должна быть определена у пациента, не получающего пиридоксин (в т. ч. в составе поливитаминов) в течение 2 нед.

- Рекомендовано использование молекулярно-генетических методов для идентификации гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций гена CBS с целью обоснования диагноза [3, 4, 8, 9] (*сила рекомендации В, уровень доказательств II*).

Комментарий. Ген CBS содержит 17 экзонов, разделенных 16 интронами. Размер гена составляет 22,74 тыс. пар нуклеотидов. Два первых экзона гена не транскрибируются.

К настоящему времени в гене CBS описано более 170 различных мутаций, из них 67% — это миссенс-мутации, большинство из которых являются уникальными; нонсенс-мутаций насчитывается только 9; остальные представлены мелкими делециями, вставками и мутациями сайта сплайсинга. Недавно описана единственная протяженная делеция в гене. Остальные делеции не превышают более 100 пар нуклеотидов.

В Российской Федерации ДНК-диагностика проводится методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Таким методом был проведен скрининг на наиболее частые мутации гена CBS — *p.Ile278Thr* и *p.Gly307Ser*. С помощью прямого нерадиоактивного секвенирования осуществлен анализ открытой рамки считывания гена CBS.

Определение мутаций в гене CBS важно для окончательного подтверждения диагноза, эффективного медицинского консультирования и прогнозирования

* Здесь и далее: сила рекомендаций (A–D) и уровни доказательств (I–IV) представлены в табл. 1 (Уровни убедительности рекомендаций) и табл. 2 (Уровни достоверности доказательств).

Таблица 1. Уровни убедительности рекомендаций
Table 1. Grades of recommendation

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), или 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

460

Таблица 2. Уровни достоверности доказательств
Table 2. Levels of evidence

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 метаанализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с/без рандомизации исследования с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Метаанализы ограничены, но проведены на хорошем уровне. Результаты непрезентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай-контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования как минимум с одной значительной или как минимум тремя 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 3. Основные биохимические показатели для диагностики гомоцистинурии
Table 3. The main biochemical values for homocystinuria diagnosis

Метаболит	Биологический образец	Ожидаемые результаты у больных гомоцистинурией		Контроль
		Новорожденные	Нелеченые 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
Цистин	Плазма	-	-	-

тяжести течения болезни. Необходимо учитывать, что большинство пациентов во всем мире являются компаунд-гетерозиготами, в т.ч. по новым патогенным вариантам.

Так, известно, что мутация *p.Ile278Thr* обуславливает развитие легкой формы заболевания: она является наиболее частой (25%) среди различных популяций мира, но в России выявлена только у одного больного. Мутация *p.Gly307Ser*, ответственная за формирование тяжелой клинической симптоматики болезни (V_6 -резистентная форма), выявляется в основном у пациентов кельтского происхождения (из Шотландии, Ирландии, Франции, Португалии), а у российских пациентов не обнаружена ни разу. Установлено, что в Чехии, Словакии и Польше наиболее часто встречаются мутации *p.Ile278Thr* и *IVS11-2A->C*, приводящие к развитию более легкого V_6 -зависимого фенотипа. Мутация сайта сплайсинга *IVS11-2A->C* характерна и для российских пациентов (зарегистрирована у 6 из 9 обследованных).

У двух sibсов была обнаружена мутация *c.1560-1569del CACCGGAAG*, сведения о которой в литературе отсутствуют. По всей вероятности, данная мутация ответственна за формирование тяжелой V_6 -резистентной формы гомоцистинурии и ассоциирована с развитием у больных выраженных психоневрологических расстройств (периодическое развитие психозов, плохо купируемых медикаментозно). В табл. 4 представлен спектр мутаций у 11 российских больных классической гомоцистинурией.

- 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. Ферментативная активность CbS может быть выше у лиц, положительно реагирующих на прием пиридоксина (в Российской Федерации в настоящее время метод не применяется).

Инструментальная диагностика

(сила рекомендации В, уровень доказательств II)

- Рекомендуется проведение рентгенографии для выявления скелетных аномалий.
- Магнитно-резонансную томографию рекомендовано проводить в сосудистом режиме для диагностики васкулярных аномалий, тромбозов, инсультов.
- С целью определения сердечно-сосудистых нарушений рекомендовано проведение электро- и эхокардиографических исследований.

- Для диагностики эктопии, сублюксации (или люксации) хрусталика, изменений внутриглазного давления и других нарушений функции зрения рекомендованы офтальмоскопия, измерение внутриглазного давления, осмотр окулистом [10–12].

Иная диагностика (тест с пиридоксинам)

- Тест с пиридоксинам (витамин V_6) рекомендовано проводить после подтверждения диагноза гомоцистинурии вследствие недостаточности фермента цистатиона β -синтазы. Задача теста — дифференцировать два фенотипических варианта классической гомоцистинурии: V_6 -зависимого и V_6 -резистентного [13, 14] (сила рекомендации В, уровень доказательств II).

Комментарий. Перед началом теста на фоне обычной диеты без ограничения белка определяют содержание гомоцистеина, гомоцистина и метионина в крови, затем пациенту дают 100 мг пиридоксина перорально и через 24 ч 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 ч определяют концентрацию гомоцистеина, гомоцистина 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 в снижается менее чем на 30% от их исходных уровней в крови, то пациент считается нечувствительным к терапии пиридоксинам, а форма классической гомоцистинурии — V_6 -резистентной.

Важно! 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.

Консультации специалистов

- Рекомендовано проведение консультаций офтальмологом, невропатологом, ортопедом, кардиологом, гематологом, генетиком, психологом.

Дифференциальная диагностика

Проводится с заболеваниями, имеющими сходные фенотипические проявления, в первую очередь с синдромом Марфана, для которого характерны астеническое

Таблица 4. Спектр мутаций у больных ($n = 11$) классической формой гомоцистинурии

Table 4. Mutation spectrum in patients ($n = 11$) with classical form of homocystinuria

Пробанды	Мутация	
	Аллель 1	Аллель 2
1	<i>IVS11-2a->c</i> частая мутация	Не установлена
2 и 3 (сибсы)	<i>IVS11-2a->c</i> частая мутация	Не установлена
4 и 5 (сибсы)	<i>p.Lys384Asn</i> описанная мутация	<i>c.1560-1569del CACCGGAAG</i> новая мутация
6	<i>p.Ile278Thr</i> частая мутация	<i>p.Cys109Arg</i> ранее описанная мутация
7	<i>IVS11-2a->c</i> частая мутация	<i>IVS11-2a->c</i> частая мутация
8	<i>IVS11-2a->c</i> частая мутация	<i>c.216-217delAT</i> новая мутация
9	<i>p.Thr353Met</i> описанная мутация	<i>p.Gln368Term</i> новая мутация
10	<i>p.Gly305Arg</i> описанная мутация	<i>p.Gly305Arg</i> ранее описанная мутация
11	<i>IVS11-2a->c</i> частая мутация	Не установлена

телосложение, арахнодактилия, предрасположенность к близорукости и вывиху хрусталика. Гомоцистинурию от синдрома Марфана отличают следующие признаки: аутосомно-рецессивный тип наследования, снижение интеллекта, более тяжелое поражение глаз с частым формированием вторичной быстро прогрессирующей глаукомы, отсутствие аневризмы аорты и разболтанности суставов, высокий свод стопы (по типу стопы Фридрейха), наличие остеопороза, изменение аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи, снижение активности фермента цистатионинсинтазы и наличие мутаций в гене *CBS*.

Гомоцистинурию, обусловленную блоком фермента цистатионинсинтазы, следует дифференцировать от двух других форм заболевания, возникающих вследствие наследственных нарушений реметилирования метионина (патологический метаболизм кобаламина и недостаточность фермента N(5,10)-метилентетрагидрофолат редуктазы). Обе указанные формы болезни характеризуются низким уровнем метионина в сыворотке крови и моче и нормальной активностью фермента цистатионинсинтазы.

Вывих хрусталика может наблюдаться также при недостаточности сульфитооксидазы. Однако лица с синдромом Марфана или с дефицитом сульфитооксидазы имеют нормальные концентрации гомоцистеина и метионина в плазме.

Повышение концентрации гомоцистеина и/или метионина могут быть вторичными и развиваться вследствие других генетических аномалий или выраженных пищевых нарушений. В табл. 5 представлены дифференциально-диагностические аспекты нарушений, влияющие на метаболизм метионина.

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

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

- Если нарушен механизм синтеза метилкобаламина, то рекомендовано введение этого метаболита, а также холина альфосцерат^{Ж, ВК}, фолиевой кислоты^{Ж, ВК} (Код АТХ: В03ВВ01) и бетаина (Цистадан; в настоящее время в Российской Федерации препарат не зарегистрирован) [1, 4, 13] (сила рекомендации В, уровень доказательств II).

Комментарий. Согласно зарубежным данным, существует рекомендация по применению метилкобаламина,

но поскольку в России данный лекарственный препарат не зарегистрирован, поэтому используется цианокобаламин.

- Рекомендовано диетическое лечение всем больным классической гомоцистинурией, связанной с дефектом *CbS*, а также большинству пациентов, реагирующих на прием V_6 . Диета должна продолжаться пожизненно [2, 4, 13] (сила рекомендации В, уровень доказательств II).
- Детям с V_6 -резистентной формой гомоцистинурии рекомендована строгая ограничительная диета с более частым контролем биохимических маркеров заболевания [2, 4, 13] (сила рекомендации В, уровень доказательств II).

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 цистеином, который для больных гомоцистинурией в условиях недостаточности фермента *CbS* становится эссенциальной аминокислотой.

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

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

Источником метионина в диете больных детей первого года жизни являются женское молоко и/или адаптированная молочная смесь. С 6 мес жизни в дополнение к этому поступают продукты прикорма на фруктовой, овощной и злаковой (безмолочной) основе, у больных старше 1 года — продукты обычного рациона (овощи, фрукты, в ограниченных количествах злаковые). Источником дополнительного количества цистеина в рационе больных является специализированный продукт на основе смеси кристаллических L-аминокислот, не содержащий метионина. Этот же продукт представляет собой дополнитель-

Таблица 5. Дифференциально-диагностические показатели нарушений метаболизма метионина

Table 5. Differential-diagnostic indices of metabolic disorders of methionine

Тип дефекта	Патология	Концентрация в плазме	
		Гомоцистин	Метионин
Метионин трансметилирование	MAT I/III дефицит	Отсутствует	Повышен
	GNMT дефицит		
	S-аденозилгомоцистеин гидролазы дефицит		
Транссульфурация	Гомоцистинурия	Повышен	Повышен
Реметилирование	MTHFR дефицит	Повышен	Снижен (реже в норме)
	Дефекты кобаламина		

Примечание. MAT — метионин аденозилтрансфераза, GNMT — глицин-N-метилтрансфераза, MTHFR — метилтетрагидрофолат редуктаза.

Note. MAT — methionine adenosyltransferase, GNMT — glycine-N-methyltransferase, MTHFR — methyl-tetrahydrofolate reductase.

^Ж Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 г. (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

^{ВК} Лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

Таблица 6. Референсные уровни свободных форм метионина, цистеина и гомоцистеина в плазме крови
Table 6. Reference levels of free forms of methionine, cysteine and homocysteine in blood plasma

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

Таблица 7. Ориентировочная потребность в метионине и цистеине у пациентов с гомоцистинурией в зависимости от возраста
Table 7. Estimated need for methionine and cysteine in patients with homocystinuria, depending on age

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

Таблица 8. Специализированные продукты на основе аминокислот без метионина
Table 8. Special products based on amino acids without methionine

Наименование продукта	Содержание основных пищевых веществ и энергии на 100 г сухого продукта				Возраст применения
	Белок, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергоценность, 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
НСУ Анамикс Инфант	13,1	23	49,6	457	С рождения до 1 года
ХМЕТ Хомидон	77	0	4,5	326	Старше 1 года

ный источник общего белкового азота и незаменимых аминокислот. Дефицит энергетической ценности рациона у больных старше 1 года может покрываться за счет использования специализированных безбелковых продуктов на основе крахмала, жиров и добавленного сахара. При расчете состава рациона следует учитывать ориентировочные потребности в цистеине и метионине у больных гомоцистинурией разных возрастов (табл. 7).

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

- Терапия пиридоксимом (витамин В₆) (Код АТХ: А11НА02) рекомендована всем пациентам с нарушением обмена серосодержащих аминокислот [2, 4, 13] (сила рекомендации В, уровень доказательств II).

Комментарий. Для пациентов с В₆-зависимыми формами гомоцистинурии доза витамина составляет более 200 мг/сут или равна тому минимальному количеству пиридоксина, которое производит максимальный биохимический эффект, т.е. способствует значительному снижению концентраций гомоцистеина и метионина в плазме крови.

- Пациентам с В₆-резистентными формами болезни прием витамина В₆ рекомендован в фармакологических дозах (25–100 мг в день курсами по 4 нед у детей первого года жизни и до 200–500 г в день у более старших больных) [2–4, 7] (сила рекомендации В, уровень доказательств II).

Комментарий. Следует иметь в виду, что прием повышенных доз витамина В₆ может иметь побочное действие в виде периферической нейропатии и рабдомиолиза,

поэтому пиридоксин следует применять только под контролем врача.

- Рекомендовано лечение препаратами бетаина как дополнение к диетотерапии, что обеспечивает альтернативный путь реметилирования и способствует преобразованию избытка гомоцистеина в метионин, что в свою очередь может предотвратить развитие осложнений, особенно тромбоз [2–4, 7] (*сила рекомендации С, уровень доказательств II*).

Комментарий. Бетаин снижает концентрацию плазменного гомоцистеина за счет его преобразования в метионин, но повышает концентрацию метионина в плазме. Бетаин, как правило, назначают перорально в дозе 6–9 г/сут в два приема. У пациентов с V_6 -резистентными формами гомоцистинурии отмечено снижение содержания гомоцистеина в плазме крови на фоне дополнительного назначения бетаина.

- Если концентрации фолатов в эритроцитах и витамина V_{12} в сыворотке крови снижены, то фолиевую кислоту рекомендовано назначать перорально в дозе 5 мг/сут, а витамин V_{12} — внутримышечно в дозе 1 мг в месяц [2, 3, 7, 14] (*сила рекомендации В, уровень доказательств II*).

Комментарий. Фолиевая кислота и цианокобаламин (витамин V_{12})^{жк, вк} (Код АТХ: В03ВА01) способны также оптимизировать превращение гомоцистеина в метионин, помогая таким образом уменьшить концентрацию гомоцистеина в плазме.

Особенности хирургического лечения

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

- Особенности анестезиологического пособия обусловлены риском тромбозомболических осложнений при общем наркозе, поэтому рекомендовано отдавать предпочтение местной анестезии, однако следует помнить, что при эпидуральной анестезии также сохраняется риск повреждения сосудов и, соответственно, тромботических осложнений [3, 12] (*сила рекомендации В, уровень доказательств II*).

Комментарий. Целями анестезиологического пособия должны быть:

- поддержание высокого сердечного выброса и адекватного времени циркуляции крови;
 - предотвращение тромбозомболии;
 - снижение периферического сосудистого сопротивления и улучшение периферической перфузии;
 - предотвращение дегидратации и гипогликемии;
 - быстрое восстановление пациента и его ранняя вертикализация.
- В предоперационном периоде рекомендовано проводить:
 - 1) адекватное лечение и диетотерапию для поддержания низкого уровня метионина;
 - 2) при планировании хирургических вмешательств — обязательно измерение уровней гомоцистеина/гомоцистеина в сыворотке крови: эти значения должны быть < 45–50 мкмоль/л, т.к. при повышенных указанных показателях наркоз и оперативные вмешательства противопоказаны;
 - 3) адекватную предоперационную гидратацию;
 - 4) фармакологическую терапию: возможно использование низких доз ацетилсалициловой кислоты^{жк, вк} (100 мг/сут), дипиридамола (по 100 мг 4 раза/сут) и низкомолекулярного гепарина интраоперационно. Однако в настоящее время окончательных рекомендаций по применению данных лекарственных препаратов у пациентов с гомоци-

стинурией перед операцией нет. Необходимость в их применении следует определять индивидуально. Лекарственные средства, способствующие гиперкоагуляции (например, оральные контрацептивы), следует отменить [1, 3, 4] (*сила рекомендации В, уровень доказательств II*).

- В интраоперационном периоде рекомендовано проводить следующие мероприятия:
 - 1) поддержание сердечной функции с высоким сердечным выбросом;
 - 2) применять эластичные бинты или чулки для предупреждения периферического застоя крови;
 - 3) использовать плазмозамещающий раствор декстрана 40^{жк} для уменьшения адгезии тромбоцитов;
 - 4) применять растворы декстрозы^{жк} с целью предупреждения гипогликемии;
 - 5) следует избегать применения закиси азота, т.к. 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 [1, 4, 7] (*сила рекомендаций С, уровень доказательств II*).
- В послеоперационном периоде рекомендовано проводить:
 - 1) мониторинг состояния пациента в течение 48–72 ч на предмет возможного развития тромбозомболических осложнений;
 - 2) возможно подкожное введение низкомолекулярного гепарина до того времени, когда пациент сможет встать;
 - 3) мониторинг уровня глюкозы в периферической крови с целью предупреждения гипогликемии;
 - 4) при возможности раннюю вертикализацию;
 - 5) решение о необходимости продолжения применения антикоагулянтов и антиагрегантов следует принимать совместно с хирургом и анестезиологом-реаниматологом на основании оценки риска развития кровотечения [4, 14, 15] (*сила рекомендаций В, уровень доказательств II*).

Возможные осложнения при хирургических вмешательствах

- Спонтанная тромбозомболия: клинические проявления в зависимости от пораженного органа. Серьезными осложнениями могут быть атрофия зрительного нерва, гемипарез, артериальная гипертензия вследствие инфаркта почки, парциальные эпилептические припадки и тромбозомболия легочной артерии.
- Гипогликемия может развиваться 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.

Мероприятия при возникновении неотложных состояний

Причины неотложных ситуаций при гомоцистинурии, требующие экстренной медицинской помощи, обусловлены тромбозом вен или артерий, а также острыми психическими расстройствами.

Неотложная помощь в условиях стационара требуется в случаях развития острой тромбозомболии, риск которой чрезвычайно высок при различных хирургических вмешательствах и при уровне гомоцистеина в плазме > 50 мкмоль/л. При развитии тромбозомболиче-

ских осложнений (инфаркт, инсульт и т.п.) медицинская помощь оказывается по соответствующим протоколам.

- В качестве предварительной медицинской помощи до госпитализации в стационар рекомендовано симптоматическое лечение и назначение витамина В₆ (100 мг/кг в сутки), независимо от чувствительности пациента к пиридоксину или если она неизвестна [1, 4, 12] (сила рекомендаций В, уровень доказательств II).
- 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 больного [2, 4] (сила рекомендаций С, уровень доказательств II).

Комментарий. Дифференциальный диагноз проводится с метаболическими кризами при органических ацидуриях (метилмалоновой/пропионовой): с этой целью проводится тандемная масс-спектрометрия или хроматографическое исследование аминокислот плазмы крови.

- Лечение рекомендовано начинать с определения чувствительности к пиридоксину (если она неизвестна): с этой целью вводят витамин В₆ 100 мг/кг в сутки, но не более 1 г (1000 мг) в сутки [3, 13] (сила рекомендаций В, уровень доказательств II).
- Рекомендовано обеспечить низкобелковую диету с достаточной калорийностью, с использованием специализированных продуктов без метионина [2, 4] (сила рекомендаций В, уровень доказательств II).
- Рекомендовано внутривенное введение растворов 10% декстрозы (глюкозы)^ж, жировых эмульсий для обогащения питания энергией [2, 4] (сила рекомендаций С, уровень доказательств II).
- Рекомендовано обеспечивать белковый компонент питания только за счет специализированных смесей без метионина, если пациент их принимает [2, 4] (сила рекомендаций В, уровень доказательств II).
- Рекомендовано назначение бетаина, если это возможно (в Российской Федерации не зарегистрирован) в дозе 100 мг/кг в день, фолиевой кислоты — по 10 мг/сут перорально [3, 4, 13] (сила рекомендаций С, уровень доказательств II).

- Целесообразно введение антикоагулянтов: дозировки обсуждаются коллегиально [3, 4, 13] (сила рекомендаций С, уровень доказательств II).
 - Рекомендовано проведение симптоматических мероприятий по купированию неврологических и психических расстройств [2, 4, 12, 13] (сила рекомендаций С, уровень доказательств II).
 - Рекомендованы контроль гомеостаза и уровня патогенетически значимых метаболитов в крови, а также мониторинг состояния сосудистого русла [13] (сила рекомендаций В, уровень доказательств II).
- Критерии качества оценки медицинской помощи представлены в табл. 9 [16–18].

РЕАБИЛИТАЦИЯ

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

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Профилактические меры включают медико-генетическое консультирование и проведение пренатальной диагностики в информативных семьях.

Медико-генетический риск повторения заболевания в семье составляет 25%. В связи с установлением генного дефекта профилактика заболевания достигается путем пренатальной диагностики и молекулярно-генетического исследования биоптата хориона с выявлением мутации соответствующего гена или определения органических кислот в амниотической жидкости.

Неонатальный скрининг в Российской Федерации не проводится.

Ведение и мониторинг пациента

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.

Таблица 9. Критерии качества оценки медицинской помощи
Table 9. Criteria for assessing the quality of medical care

№	Критерии качества	Сила рекомендаций	Уровень убедительности доказательств
1	Выполнено определение уровня метионина, гомоцистеина, цистина в плазме крови методом тандемной масс-спектрометрии	В	II
2	Выполнено определение уровня гомоцистеина в крови и моче	С	II
3	Выполнена офтальмоскопия (при подозрении на эктопию хрусталика)	В	II
4	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга (при подозрении на инсульт)	В	II
5	Выполнены электрокардиография и эхокардиография (при подозрении на сердечно-сосудистую патологию)	В	II
6	Выполнена рентгенография костей скелета (при подозрении на остеопороз или деформации костей)	В	II
7	Выполнен тест на чувствительность к терапии витамином В ₆	С	II
8	Назначена диетотерапия (при установленном диагнозе гомоцистинурии)	В	II
9	Назначен витамин В ₆ (при пиридоксинчувствительной форме гомоцистинурии)	В	II

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/мес — в возрасте до 1 года; 1 раз/3 мес — от 1 до 3 лет; 1 раз/6 мес — от 3 до 7 лет; далее — 1 раз/год), с такой же частотой проводятся мониторинг и коррекция диетического лечения.

Контролировать лабораторные показатели (гомоцистеин, метионин, цистеин в плазме крови) рекомендуется не реже 1 раза/год, при В₆-резистентных формах — не реже 1 раза/6 мес; содержание витаминов В₁₂ и фолиевой кислоты в плазме крови определяют по показаниям.

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/год), при необходимости — уровень тиреотроп-

Таблица 10. Информация для пациента

Table 10. Information for a patient

Гомоцистинурия — наследственное заболевание из группы аминокислородопатий, 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 деформация грудной клетки), сердечно-сосудистая патология, частые переломы (у детей старшего возраста).

Характерна патология глазного аппарата: сублюксация (люксация) хрусталиков, часто осложняющаяся 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 больных подросткового возраста).

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

Лечение: диетотерапия и медикаментозная терапия, включая терапию витамином В₆.

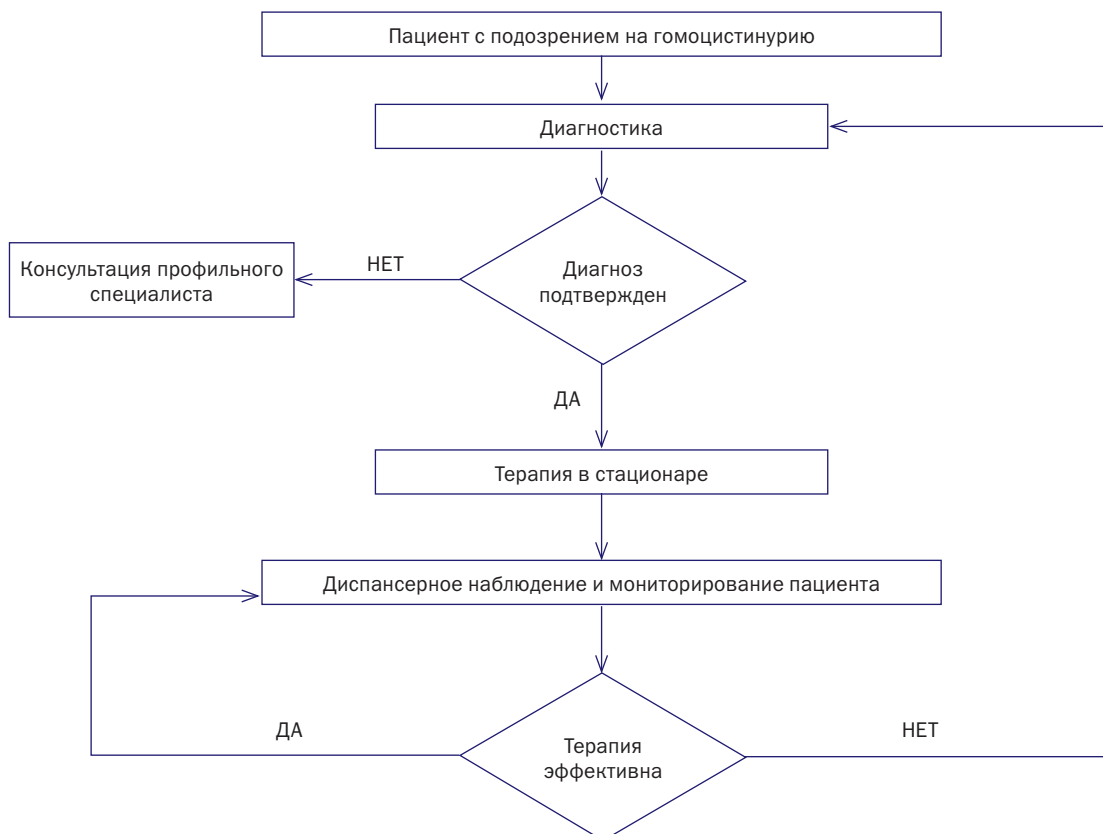
Важно: младенцы и дети дошкольного возраста не должны длительно получать более 300 мг пиридоксина в сутки во избежание побочных эффектов, например дыхательных расстройств, которые исчезают после прекращения приема пиридоксина.

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

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

Рис. 2. Алгоритм ведения пациента

Fig. 2. Patient management algorithm



ного 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 сут), 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 (табл. 10).

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

Алгоритм ведения пациента с симптомами гомоцистинурии представлен на рис. 2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

Прогноз состояния и уровня психического развития больных зависит от многих факторов: формы заболевания (V_6 -чувствительная или V_6 -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.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнаружить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Л.С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. uptodate.com [Internet]. UpToDate — decision support resource [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://www.uptodate.com/home>.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена. *Методическое письмо*. — М.; 2013. — 97 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Borovik TE, et al. *Dietoterapiya pri nasledstvennykh boleznyakh aminokislotnogo obmena. Metodicheskoe pis'mo*. Moscow; 2013. 97 p. (In Russ).]
3. Семячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Воинова В.Ю., и др. Клинико-генетические аспекты и патогенетические механизмы классической гомоцистинурии у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2013. — Т. 58. — № 3 — С. 30–37. [Semyachkina AN, Voskoboeva EYu, Voinova VYu, et al. The clinical and genetic aspects and pathogenic mechanisms of classical homocystinuria in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii (Russian bulletin of perinatology and pediatrics)*. 2013;58(3): 30–37. (In Russ).]
4. Picker JD, Levy HL. Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2017 [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/?term=Pagon%5Bed%5D>.
5. Fernandes J, Saudubray JM, Van Den Berghe G, editors. *Inborn metabolic diseases*. 3rd ed. Berlin, NY: Springer-Verlag; 2006.
6. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. NY: McGraw-Hill; 2001. 7012 p.
7. Yuan L, Sharer JD. Quantitative analysis of total plasma homocysteine by LC-MS/MS. *Curr Protoc Hum Genet*. 2016;89:17.21.1–17.21.10. doi: 10.1002/0471142905.hg1721s89.
8. Froese DS, Huemer M, Suormala T, et al. Mutation update and review of severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Hum Mutat*. 2016;37(5):427–438. doi: 10.1002/humu.22970.
9. Sorensen JT, Gaustadnes M, Stabler SP, et al. Molecular and biochemical investigations of patients with intermediate or severe hyperhomocysteinemia. *Mol Genet Metab*. 2016;117(3):344–350. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.010.
10. Weber DR, Coughlin C, Brodsky JL, et al. Low bone mineral density is a common finding in patients with homocystinuria. *Mol Genet Metab*. 2016;117(3):351–354. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.12.003.
11. Gurkas E, Kartal A, Aydin K, et al. Reversible clinical and magnetic resonance imaging findings in late-onset cobalamin C defect. *Genet Couns*. 2015;26(4):425–430.
12. McCully KS. Homocysteine metabolism, atherosclerosis, and diseases of aging. *Compr Physiol*. 2015;6(1):471–505. doi: 10.1002/cphy.c150021.
13. Kumar T, Sharma GS, Singh LR. Homocystinuria: therapeutic approach. *Clin Chim Acta*. 2016;458:55–62. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.002.
14. Majtan T, Pey AL, Ereno-Orbea J, et al. Targeting cystathionine beta-synthase misfolding in homocystinuria by small ligands: state of the art and future directions. *Curr Drug Targets*. 2016;17(13): 1455–1470. doi: 10.2174/1389450117666160302094910.
15. Kozich V, Krijt J, Sokolova J, et al. Thioethers as markers of hydrogen sulfide production in homocystinurias. *Biochimie*. 2016;126:14–20. doi: 10.1016/j.biochi.2016.01.001.
16. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ N 366н от 16 апреля 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 366n dated 16 April 2012 «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya pediatricheskoj pomoshchi». (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9168-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-i-sotsialnogo-razvitiya-rossiyskoy-federatsii-ot-16-aprelya-2012-g-366n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-pediatricheskoj-pomoshchi>. Ссылка активна на 12.11.2017.
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ N 917н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation N 917n dated 15 November 2012 «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi bol'nym s vrozhdennymi i (ili) nasledstvennymi zabolovaniyami». (In Russ).] Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9135-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-917n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi-bolnym-s-vrozhdennymi-i-ili-nasledstvennymi-zabolovaniyami>. Ссылка активна на 12.11.2017.
18. Постановление Правительства Российской Федерации №333 от 9 апреля 2015 г. «Об утверждении Правил формирования перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов». [Decree of the Government of the Russian Federation №333 dated 9 April 2015 «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnya spetsializirovannykh produktov lechebnogo pitaniya dlya detei-invalidov». (In Russ).] Доступно по: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70864422/g>. Ссылка активна на 12.11.2017.