



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Гомоцистинурия у детей

МКБ 10: **E72.1**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Утверждены

Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства

Здравоохранения Российской Федерации

— _____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова.....	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
1.1 Определение.....	6
1.2 Этиология и патогенез.....	6
1.3 Эпидемиология	8
1.4 Кодирование по МКБ-10	8
1.5 Классификация.....	8
1.6. Примеры формулировки диагнозов	9
2. Диагностика.....	9
2.1 Жалобы и анамнез.....	9
2.2 Физикальное обследование	9
2.3 Лабораторная диагностика	10
2.4 Инструментальная диагностика	13
2.5 Иная диагностика (тест с пиридоксином).....	13
2.6 Консультации специалистов.....	14
2.7. Дифференциальная диагностика	14
3. Лечение	15
3.1 Консервативное лечение.....	15
3.2 Особенности хирургического лечения.....	19
3.4 Мероприятия при возникновении неотложных состояний.....	21
4. Реабилитация	23
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	23
5.1 Профилактика	23
5.2 Ведение и мониторинг пациента	23
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания	24
Критерии качества оценки медицинской помощи.....	25
Список литературы	25
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	28

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	29
Приложение А3. Связанные документы	31
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	32
Приложение В. Информация для пациента.....	32
Приложение Г. Расшифровка примечаний.....	34

Ключевые слова

- Гемостаз
- Гомоцистин
- Гомоцистинурия
- Гомоцистеин
- Магнитно-резонансная томография
- Метионин
- Морфаноподобный синдром
- Пиридоксин
- Подвывих хрусталика
- Смеси аминокислот без метионина
- Цистатион- β -синтаза
- Цистин

Список сокращений

CbS - Энзим цистатион-β-синтаза

CBS – ген, кодирующий синтез цистатион-β-синтазы

GNMT – глицин-N метилтрансфераза

IQ - intelligence quotient (коэффициент интеллектуального развития)

MAT – метионин аденозилтрансфераза

MTHFR- метилтетрагидрофолатредуктаза

БКС - болезнь кленового сиропа

КЩС – кислотно-щелочное состояние

МС/МС или ТМС - метод тандемной масс-спектрометрии

ЦНС – центральная нервная система

Термины и определения

Сублюксация (люксация) хрусталика – подвывих (вывих) хрусталика

1. Краткая информация

1.1 Определение

Гомоцистинурия – наследственное заболевание из группы аминокислотопатий, обусловленное нарушением метаболизма серосодержащих аминокислот, в первую очередь метионина. Относится к классу редких (орфанных) заболеваний.

1.2 Этиология и патогенез

Заболевание вызвано 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 (метиляции и деметиляции) серосодержащей аминокислоты метионина.

Эти изменения выражаются в повышении уровня метионина и гомоцистеина в сыворотке крови, появлении гомоцистина (не содержащегося в норме в тканях и биологических жидкостях человека) и уменьшении содержания цистина в крови. Характерны также высокие показатели почечной экскреции метионина, гомоцистеина, гомоцистина и низкие – цистина.

Изучение влияния высоких концентраций метионина и особенно гомоцистина выявило их патологическое воздействие на органы и ткани больных, что особенно ярко продемонстрировано при исследовании аутопсийного материала и в экспериментах на животных. Установлено, что появление и увеличение концентрации гомоцистина в сыворотке крови способствует образованию некротически-дегенеративных участков в почках, селезенке, слизистой оболочке желудка и кровеносных сосудах с последующей агрегацией на них тромбоцитов.

Известно, что гомоцистин активирует фактор Хагемана, способствуя процессу тромбообразования, обладает низкой растворимостью и может оседать в патологически измененной интима сосуда, предрасполагая к образованию тромбов.

Имеются также данные, свидетельствующие об изменении обмена соединительной ткани у больных с гомоцистинурией. Высказывается предположение, что фенотипическое сходство заболевания с синдромом Марфана объясняется вторичным вовлечением соединительной ткани в патологический процесс при гомоцистинурии. В конце 20 века появились сообщения о снижении репарационной

способности ДНК-лимфоцитов периферической крови у больных с гомоцистинурией и гетерозиготных носителей гена *CBS*.

Энзим цистатион-β-синтаза (CбS) является пиридоксин (витамин В₆) зависимым ферментом, поэтому в классической гомоцистинурии выделяют В₆-зависимую и В₆-резистентную формы заболевания (метаболический блок 1 на рисунке 1: В₆ – зависимая форма). Возможно также нарушение активности следующего фермента в этой метаболической цепи – цистатионазы, который обуславливает В₆-резистентную форму заболевания (метаболический блок 2),

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 [1,2,11, 14].

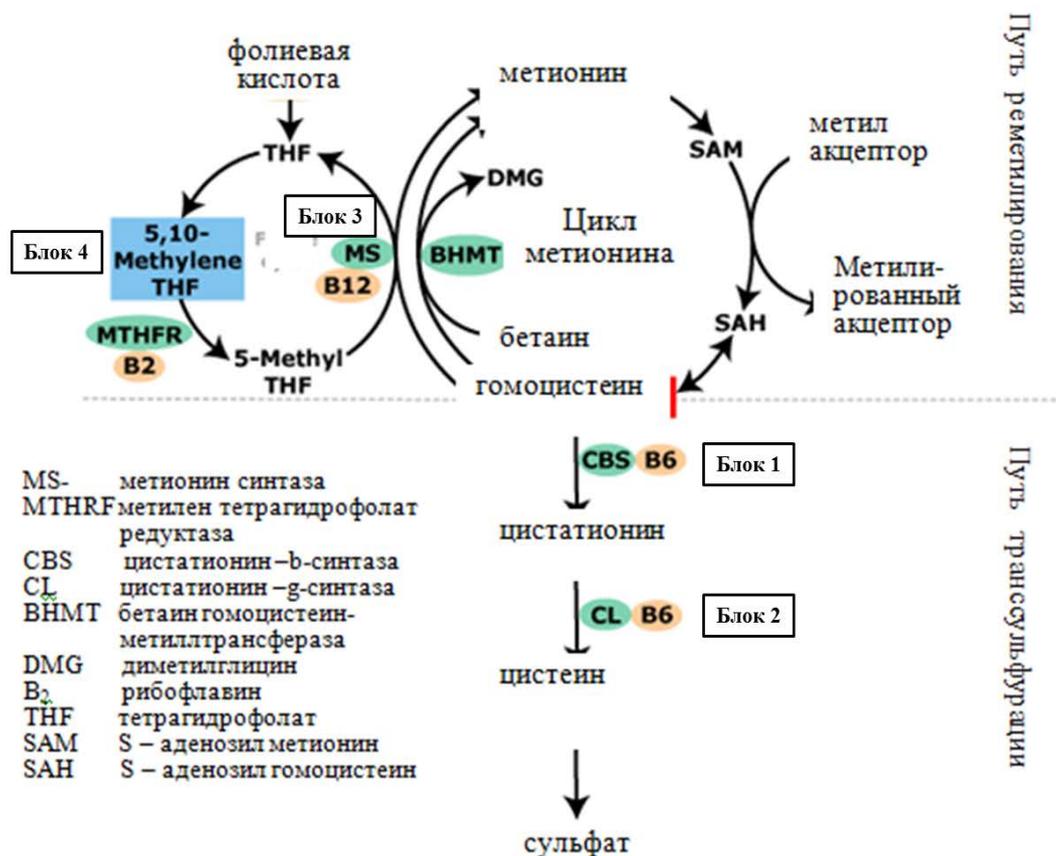


Рисунок 1. Схема метаболических процессов, приводящих к развитию гомоцистинурии (по UpToDate.com с изменениями)

1.3 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: 1 800 до 1:8 000. Ген локализован на длинном плече хромосомы 21, в локусе 21q22.1.

1.4 Кодирование по МКБ-10

E72.1 – нарушение обмена серосодержащих аминокислот.

1.5 Классификация

Выделяют следующие клиничко-генетические формы классической гомоцистинурии: В₆-зависимая и В₆-резистентная (метаболические блоки 1 и 2)

- гомоцистинурия, обусловленная нарушением активности 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансферазы (метаболический блок 3)
- гомоцистинурия, обусловленная нарушением активности N(5,10)-метилентетрагидрофолатредуктазы (метаболический блок 4)

1.6. Примеры формулировки диагнозов

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

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Задержка психомоторного развития, умственная отсталость, снижение зрения, скелетные деформации (вальгусная установка коленных суставов, кифосколиозы, воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки), сердечно-сосудистая 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.

2.2 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 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 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. Интеллект больных 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.

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

- 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 [2].

(Сила рекомендации С; уровень доказательств II)

- Для диагностики классической гомоцистинурии рекомендовано количественное определение метионина, гомоцистина и цистина в сыворотке (плазме) крови и мочи методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) [3,13,15].

(Сила рекомендации В; уровень доказательств II)

Комментарии: для классической гомоцистинурии характерны повышение уровня метионина и появление гомоцистина в сыворотке крови, снижение цистина в сыворотке крови и моче (таблица 3). Важно, что концентрация гомоцистеина и гомоцистина в плазме 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 больных 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
Цистин	плазма			

- Рекомендовано использование молекулярно-генетических методов для идентификации гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций гена CBS с целью обоснования диагноза [2, 5, 11, 12].

(Сила рекомендации В; уровень доказательств II)

Комментарии: Ген CBS содержит 17 экзонов, разделенных 16 интронами. Размер гена составляет 22,74 т.п.н. Два первых экзона гена не транскрибируются.

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

В РФ ДНК-диагностика проводится методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. Таким методом был проведен скрининг на наиболее частые мутации гена CBS - p.Le278Thr 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 медико-генетического консультирования и прогнозирования тяжести течения болезни. Необходимо учитывать, что большинство пациентов во всем мире являются компаунд гетерозиготами, в том числе по новым патогенным вариантам.

Так, известно, что мутация p.Le278Thr 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 (*B₆* - резистентная форма), выявляется в основном у пациентов кельтского происхождения (Шотландия, Ирландия, Франция, Португалия), а у российских пациентов она не была обнаружена. Установлено, что в Чехии, Словакии и Польше наиболее часто встречаются мутации *p.Phe278Thr* и *IVS11-2A->C*, обе приводящие к развитию более легкого *B₆* – зависимого фенотипа. Мутация сайта-сплайсинга *IVS11-2A->C* является наиболее частой и у российских пациентов (зарегистрирована у 6 из 9 обследованных).

У двух sibсов была обнаружена мутация *c.1560 – 1569del CACCGGGAAG*, сведения о которой в литературе отсутствуют. По всей вероятности, данная мутация ответственна за формирование тяжелой *B₆*-резистентной формы гомоцистинурии и ассоциирована с развитием у больных выраженных психоневрологических расстройств (периодическое развитие психозов, плохо купирующихся медикаментозно). В таблице 4 представлен спектр мутаций у 11 российских больных с классической гомоцистинурией.

Таблица 4 - Спектр мутаций у больных (n=11) с классической формой гомоцистинурии

Пробанды	Мутация	
	Аллель 1	Аллель 2
1	<i>IVS11-2a->c</i> частая мутация	?
2 и 3 (сибсы)	<i>IVS11-2a->c</i> частая мутация	?
4 и 5 (сибсы)	<i>p.Lys384Asn</i> описанная мутация	<i>c.1560-1569del CACCGGGAAG</i> новая мутация
6	<i>p.Phe278Thr</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	?

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).

2.4 Инструментальная диагностика

(Сила рекомендации В; уровень доказательств II)

- Рекомендуется проведение рентгенографии для выявления скелетных аномалий.
- МРТ рекомендовано проводить в сосудистом режиме для диагностики васкулярных аномалий, тромбозов, инсультов.
- С целью определения сердечнососудистых нарушений рекомендовано проведение электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ).
- Для диагностики эктопии, сублюксации (или люксации) хрусталика, изменений внутриглазного давления и других нарушений функции зрения рекомендовано проведение офтальмоскопии, измерения внутриглазного давления, осмотр окулиста [4,6,10].

2.5 Иная диагностика (тест с пиридоксином)

- Тест с пиридоксином (витамин В₆) рекомендовано проводить после того, как подтверждается диагноз гомоцистинурии вследствие недостаточности фермента цистатион-β-синтазы. Задача теста дифференцировать два фенотипических варианта классической гомоцистинурии: В₆-зависимого и В₆-резистентного [8,9].

(Сила рекомендации В; уровень доказательств II)

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 - B₆ - 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.

2.6 Консультации специалистов

- Рекомендовано проведение консультаций специалистов: офтальмолога, невропатолога, ортопеда, кардиолога, гематолога, генетика, психолога.

2.7. Дифференциальная диагностика

Проводится с заболеваниями, имеющими сходные фенотипические проявления, в первую очередь синдромом Марфана, для которого характерны астеническое 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)-метилентетрагидрофолатредуктазы). Указанные две формы болезни

характеризуются низким уровнем метионина в сыворотке крови и моче и нормальной активностью фермента цистатионин-синтазы.

Вывих хрусталика может наблюдаться также при недостаточности сульфит-оксидазы. Однако лица с синдромом Марфана или с дефицитом сульфит-оксидазы 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 таблице 5 представлены дифференциально диагностические аспекты нарушений, влияющих на метаболизм метионина.

Таблица 5 - Дифференциально диагностические показатели нарушений метаболизма метионина

Тип дефекта	патология	Концентрация в плазме	
		гомоцистин	метионин
Метионин трансметилирование	МАТ I/III дефицит*	отсутствует	повышен
	GNMT дефицит**		
	S-аденозилгомоцистеин гидролазы дефицит		
Транссульфурация	Гомоцистинурия	повышен	повышен
Реметилирование	МТНFR дефицит***	повышен	снижен (реже в норме)
	Дефекты кобаламина		

* МАТ –метионин аденозилтрансфераза

** GNMT – глицин-N метилтрансфераза

*** МТНFR- метилтетрагидрофолатредуктаза

3. Лечение

3.1 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 препарат в Российской Федерации не зарегистрирован) [8,11,14].

(Сила рекомендации В; уровень доказательств II)

Комментарии: согласно зарубежным данным, существует рекомендация по применению метилкобаламина, в России данный лекарственный препарат не зарегистрирован, в связи с чем используется цианокобаламин.

- Рекомендовано диетическое лечение всем больным с классической гомоцистинурией, связанной с дефектом CbS, а также большинству пациентов, реагирующих на прием В₆. Диета должна продолжаться пожизненно [1,8,11].

(Сила рекомендации В.; уровень доказательств II)

- Детям с В₆-резистентной формой гомоцистинурией рекомендована строгая ограничительная диета с более частым контролем биохимических маркеров заболевания [1,8,11].

(Сила рекомендации В; уровень доказательств II)

Комментарии: 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 больных 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 больным гомоцистинурией следует ориентироваться на поддержание нормальных уровней метионина и цистеина и обеспечения 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 больных 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 больных старше года – продукты обычного рациона (овощи, фрукты, в ограниченных количествах злаковые). Источником дополнительных количеств цистеина в рационе больных 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 больных старше года за счёт использования специализированных безбелковых продуктов на основе крахмала, жиров и добавленного сахара.

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

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

Возраст больных	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 (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
Хомидон	77	0	4,5	326	Старше 1 года

- Терапия пиридоксином (витамин В₆) (Код АТХ А11НА02) рекомендована всем пациентам с нарушением обмена серосодержащих аминокислот [1,8,11].

(Сила рекомендации В; уровень доказательств II)

Комментарий: для пациентов с В₆-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 В₆-резистентными формами болезни приём витамина В₆ 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 больных) [1,2,11, 15].

(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 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 [1,2,11, 15].

(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 суточной дозе 6-9 г/день в два приема. У пациентов с B_6 -резистентными формами гомоцистинурии отмечено снижение содержания гомоцистеина в плазме крови на фоне дополнительного назначения бетаина.*

- Если концентрации фолатов в эритроцитах и витамина B_{12} в сыворотке крови снижены, то фолиевую кислоту рекомендовано назначать перорально в дозе 5 мг в сутки; а витамин B_{12} - внутримышечно в дозе 1 мг в месяц [1,2,3,9].

(Сила рекомендации В; уровень доказательств II)

Комментарий: *фолиевая кислота и цианокобаламин (витамин B_{12})^{мс,вк} (Код АТХ V03BA01) способны также оптимизировать превращение гомоцистеина в метионин, помогая таким образом уменьшить концентрацию гомоцистеина в плазме.*

3.2 Особенности хирургического лечения

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

- Особенности анестезиологического пособия обусловлены риском тромбоэмболических осложнений при общем наркозе, поэтому рекомендовано отдавать предпочтение использованию местной анестезии, однако, следует помнить, что при эпидуральной анестезии также сохраняется риск повреждения сосудов и, соответственно, тромботических осложнений[2,10].

(Сила рекомендации В; уровень доказательств II)

Комментарии: *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 рекомендовано проводить:
 1. Адекватное лечение и диетотерапию для поддержания низкого уровня метионина;
 2. При планировании хирургических вмешательств обязательное измерение 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
 4. Фармакологическую терапию: возможно использование низких доз ацетилсалициловой кислоты^{ж,вк} (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 [2,11,14].

(Сила рекомендаций В; уровень доказательств II)

- Рекомендовано в интраоперационном периоде 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^ж 40 для уменьшения адгезии тромбоцитов.
 4. Применение растворов декстрозы^ж 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 [11,14,15].

(Сила рекомендации С; уровень доказательств II)

- Рекомендовано в послеоперационном периоде проводить:
 1. Мониторинг состояния пациента в течение 48-72ч на предмет возможного развития тромбоэмболических 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. 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 [7,9,11].

(Сила рекомендации В.; уровень доказательств II)

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 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.*

3.4 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.

- Как предварительная медицинская помощь до госпитализации в стационар рекомендовано симптоматическое лечение и назначение витамина В₆ (100мг/кг/сутки), независимо от чувствительности пациента к пиридоксину или если она неизвестна [10, 11, 14].

(Сила рекомендации 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 [1, 11].

(Сила рекомендации С; уровень доказательств II)

Комментарии: 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/сутки, но не более 1г (1000 мг) в сутки [2, 8].

(Сила рекомендации В; уровень доказательств II)

- Рекомендовано обеспечить низкобелковую диету с достаточной калорийностью, с использованием специализированных продуктов без метионина [1, 11].

(Сила рекомендации В; уровень доказательств II)

- Рекомендовано внутривенное введение растворов 10% декстрозы (глюкозы)^ж, жировых эмульсий для обогащения питания энергией [1, 11].

(Сила рекомендации С; уровень доказательств II)

- Рекомендовано белковый компонент питания обеспечивать только за счет специализированных смесей без метионина, если пациент их принимает [1, 11].

(Сила рекомендации В; уровень доказательств II)

- Рекомендовано назначение бетаина (В Российской Федерации не зарегистрирован) в дозе 100 мг/кг/день, если это возможно, фолиевую кислоту 10 мг/сутки перорально[2,8,11].

(Сила рекомендации С; уровень доказательств II)

- Рекомендовано целесообразность введения антикоагулянтов и их дозировки обсуждать коллегиально[2,8,11].

(Сила рекомендации С; уровень доказательств II)

- Рекомендовано проведение симптоматических мероприятий по купированию неврологических и психических расстройств [1,8,10,11].

(Сила рекомендации С; уровень доказательств II)

- Рекомендовано осуществлять контроль гомеостаза, уровня патогенетически значимых метаболитов в крови, мониторинг состояния сосудистого русла [8].

(Сила рекомендации В; уровень доказательств II)

4. Реабилитация

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

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 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 проведения 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.

5.2 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.

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 V_6 резистентных формах не реже 1 раза в 6 месяцев, содержание витамина B_{12} 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 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. 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.

Критерии качества оценки медицинской помощи

№	Критерии качества	Сила рекомендаций	Уровень убедительности доказательств
1	Выполнено определение уровня метионина, гомоцистина, цистина в плазме крови методом тандемной масс-спектрометрии	B	II
2	Выполнено определение уровня гомоцистеина в крови и моче	C	II
3	Выполнена офтальмоскопия (при подозрении на эктопию хрусталика)	B	II
4	Выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга (при подозрении на инсульт)	B	II
5	Выполнены электрокардиография и эхокардиография (при подозрении на сердечно-сосудистую патологию)	B	II
6	Выполнена рентгенография костей скелета (при подозрении на остеопороз или деформации костей)	B	II
7	Выполнен тест на чувствительность к терапии витамином B6	C	II
8	Назначена диетотерапия (при установленном диагнозе гомоцистинурия)	B	II
9	Назначен витамин B6 (при пиридоксинчувствительной форме гомоцистинурии)	B	II

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. 15.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. Scriver 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.,
14. UpToDate.com\
15. 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.

Приложение А1. Состав рабочей группы

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. **Журкова Н.В.** – к.м.н., член Союза педиатров России.
7. **Захарова Е.Ю.** – д.м.н., проф.
8. **Звонкова Н.Г.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
9. **Кузенкова Л.М.** - д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
10. **Куцев С.И.** - член-корр. РАН, проф., д.м.н., член правления Российского общества медицинских генетиков
11. **Михайлова С.В.** – д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков
12. **Николаева Е.А.** - д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
13. **Новиков П.В.** - д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
14. **Пушков А.А.** - к.б.н., член Союза педиатров России.
15. **Савостьянов К.В.** - к.б.н., член Союза педиатров России.
16. **Воскобоева Е.Ю.** – к.м.н., член Российского общества медицинских генетиков
17. **Семячкина А.Н.**- д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- педиатры
- врачи общей семейной практики (семейная медицина)
- генетики
- диетологи
- неврологи
- медицинские психологи
- дефектологи
- студенты медицинских ВУЗов, интерны, ординаторы;

Таблица П1 – 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

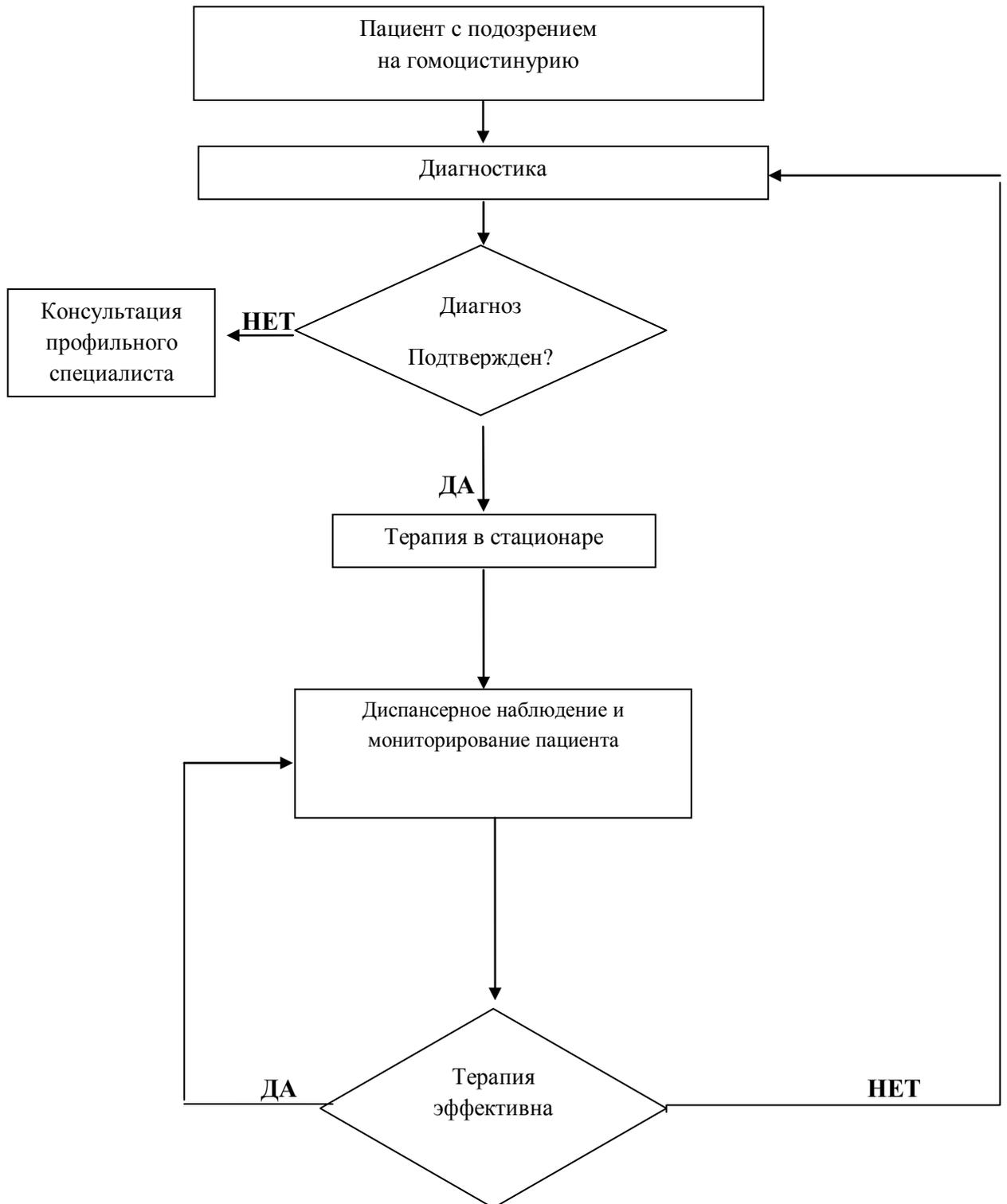
Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций

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. Рекомендуется 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. Связанные документы

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2015 года №333 "Об утверждении Правил формирования перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов"

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 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, 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 Г. Расшифровка примечаний

...ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 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 N 2724-р)