

Диагностика и лечение редкого заболевания — гомоцистинурии-мегалобластной анемии, тип cblG

Е.А. Николаева, А.Н. Семьякина, А.Р. Забродина, М.Ю. Березина, С.В. Боченков

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Diagnosis and treatment of orphan disease — homocystinuria and megaloblastic anemia, type cblG

E.A. Nikolaeva, A.N. Semyachkina, A.R. Zabrodina, M.Yu. Berezina, S.V. Bochenkov

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Термин «гомоцистинурия» объединяет ряд генетически детерминированных нозологических форм, вызванных нарушением обмена серосодержащих аминокислот (метионина, гомоцистеина), кобаламина и фолатов. Из группы этих заболеваний выделяют «классическую» гомоцистинурию, обусловленную недостаточностью цистатионин-бета-синтазы, и формы, связанные с дефектами процессов реметилирования метионина. Дана более подробная информация об одной из таких форм — гомоцистинурии-мегалобластной анемии, тип cblG, вызванной мутациями гена *MTR*. Представлены результаты наблюдения за ребенком с указанным заболеванием. В клиническом статусе отмечены интеллектуальное недоразвитие, аутистические черты поведения, стереотипии, нистагм, снижение остроты зрения, макроцитарная анемия, эпилепсия в стадии ремиссии. Для эффективного лечения требуется назначение не зарегистрированных в РФ препаратов — бетаина и гидроксикобаламина.

Ключевые слова: дети, гомоцистинурия-мегалобластная анемия тип cblG, диагностика, ген *MTR*, мутации c.3518C>T и c.208T>G, бетаин, гидроксикобаламин.

Для цитирования: Николаева Е.А., Семьякина А.Н., Забродина А.Р., Березина М.Ю., Боченков С.В. Диагностика и лечение редкого заболевания — гомоцистинурии-мегалобластной анемии, тип cblG. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(2): 99–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-99-104

The term «homocystinuria» combines a number of genetically determined nosological forms caused by defects of the metabolism of sulfur-containing amino acids (methionine, homocysteine), cobalamin and folate. The group of these diseases includes «classical» homocystinuria caused by insufficiency of cystathionine beta-synthase and forms associated with defects in methionine remethylation processes. More information is given about one of these forms — homocystinuria and megaloblastic anemia, type cblG, caused by *MTR* gene mutations. The results of observation of a child with this disease are presented. The clinical status includes: intellectual disability, autistic behavioral traits, stereotypes, nystagmus, visual impairment, macrocytic anemia, epilepsy in remission. Effective treatment requires the use of medications not registered in the Russian Federation — betaine and hydroxocobalamin.

Key words: children, homocystinuria and megaloblastic anemia — type cblG, diagnostics, *MTR* gene, c.3518C>T and c.208T>G mutations, betaine, hydroxocobalamin.

For citation: Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Zabrodina A.R., Berezina M.Yu., Bochenkov S.V. Diagnosis and treatment of orphan disease — homocystinuria-megaloblastic anemia, type cblG. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(2): 99–104 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-99-104

Диагностика редких форм метаболических заболеваний представляет собой насущную задачу педиатрии. Согласно современным данным число таких нозологических форм превышает 500, их суммарная частота оценивается как 5 на 10 тыс. новорожденных, а распространенность среди детей с нарушениями развития составляет 12–15% [1, 2].

Заболевания, как правило, сопровождаются повышенной летальностью (около 30%). В связи с этим особое значение эта проблема приобретает благодаря разработанным методам лечения, эффективность которого в большой степени зависит от возраста ребенка к моменту установления диагноза и начала терапии.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–7146–7220 e-mail: enikolaeva@pedklin.ru

Семьякина Алла Николаевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–4026–3791

Забродина Анна Романовна — врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-иссле-

дательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–4816–9369

Березина Марина Юрьевна — психолог педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–2275–9977

Боченков Сергей Викторович — зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–7291–5459

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Таблица. Генетические формы гомоцистинурии
Table. Genetic forms of homocystinuria

Заболевание (номер OMIM)	Основной дефект	Ген (локус)	Тип наследования
Первая группа			
Классическая гомоцистинурия, обусловленная недостаточностью цистатионин-бета-синтазы (№236200)	Цистатионин-бета-синтаза	<i>CBS</i> (21q22.3)	AP
Вторая группа			
Гомоцистинурия, обусловленная недостаточностью метилентетрагидрофолатредуктазы (№236250)	Метилентетрагидрофолатредуктаза	<i>MTHFR</i> (1p36.22)	AP
Метилмалоновая ацидемия с гомоцистинурией, тип cblC (№277400)	Синтез аденозилкобаламина (AdoCbl) и метилкобаламина (MeCbl)	<i>MMACHC</i> (1p34.1)	AP
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cblD (№277410)	Внутриклеточный транспорт аденозилкобаламина (AdoCbl) и метилкобаламина (MeCbl),	<i>MMADHC</i> (2q23.2)	AP
Гомоцистинурия-мегалобластная анемия, тип cblE (№236270)	Редуктаза метионинсинтазы	<i>MTRR</i> (5p15.31)	AP
Гомоцистинурия-мегалобластная анемия, тип cblG (№250940)	Метионинсинтаза	<i>MTR</i> (1q43)	AP
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cblF (№ 277380)	Лизосомный переносчик кобаламина	<i>LMBRD1</i> (6q13)	AP
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cblJ (№614857)	Протеин, участвующий в процессинге кобаламинов	<i>ABCD4</i> (14q24.3)	AP
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, тип cblX (№309541)	Регулятор транскрипции	<i>HCFC1</i> (Xq28)	XP
Мегалобластная анемия с гипергомоцистеинемией (№617780)	Трифункциональный белок: 5,10-метилентетрагидрофолатдегидрогеназа/5,10-метилентетрагидрофолатциклогидролаза/10-формилтетрагидрофолат синтаза	<i>MTHFD1</i> (14q23.3)	AP
Дефицит транскобаламина II (№275350)	Транскобаламин II	<i>TCN2</i> (22q12.2)	AP
Транзиторная метилмалоновая ацидурия (№613646)	Клеточный рецептор транскобаламина	<i>CD320</i> (19p13.2)	AP

Примечание. OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man; AP — аутосомно-рецессивный; XP — X-сцепленный рецессивный.

Термин «гомоцистинурия» объединяет ряд генетически детерминированных нозологических форм, вызванных нарушением обмена серосодержащих аминокислот (метионина, гомоцистеина), кобаламина и фолатов. Заболевания можно разделить на 2 основные группы, различающиеся по патогенезу, отдельным проявлениям и лечению [3].

Первая группа (см. таблицу) представлена одним относительно распространенным заболеванием (частота 1:100 000 — 1:200 000 новорожденных) — гомоцистинурией, обусловленной недостаточностью цистатионин-бета-синтазы, или классической гомоцистинурией (ген *CBS*). Дефицит указанного фермента ведет к нарушению трансформации гомоцистеина с образованием цистина, накоплению гомоцистеина и метионина, снижению содержания цистина в сыворотке крови и тканях. Выделяют две клинико-генетические формы классической гомоцистинурии: тяжелую B_6 -резистентную и более легкую B_6 -зависимую. Пациенты характеризуются наличием следующего

симптомокомплекса: скелетные деформации, эктопия хрусталиков (марфаноподобный фенотип), умственная отсталость с формированием очаговой неврологической симптоматики, тромбоэмболия и сердечно-сосудистая патология [4, 5]. Больным B_6 -резистентной формой гомоцистинурии назначается диета с резким ограничением продуктов животного происхождения, богатых метионином. Дотация белка в рационе осуществляется за счет специальных продуктов — наборов аминокислот, лишенных метионина. B_6 -зависимая гомоцистинурия успешно поддается лечению высокими дозами пиридоксина (не менее 100–200 мг/сут). При обеих формах классической гомоцистинурии дополнительным средством коррекции нарушенного обмена метионина и гомоцистеина является донор метильной группы — бетаин, доза которого составляет 250 мг/кг/сут для детей старше 3 лет и 6 г/сут для взрослых [6].

Вторая группа наследственных заболеваний, объединенных термином «гомоцистинурия», включает

нозологические формы, обусловленные нарушением процесса реметилирования метионина (см. рисунок). Причиной развивающихся расстройств служит недостаточность ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы (ген *MTHFR*), редуктазы метионинсинтазы (ген *MTRR*) или метионинсинтазы (ген *MTR*), дефекты кобаламина и его вариантов — cblC, cblD, cblE, cblG, cblF и др. Наиболее частое заболевание этой группы — метилмалоновая ацидемия с гомоцистинурией и дефицитом кобаламина C — cblC (ген *MMACHC*): частота составляет 1:100 000 новорожденных (США) [7]. Накопление гомоцистеина вследствие нарушения реметилирования метионина и его недостаточность ведут к неблагоприятным сосудистым эффектам и расстройству жизненно важных реакций метилирования ДНК как способа регулирования экспрессии генов. Патогенез ряда заболеваний этой группы связан с сочетанным нарушением метаболизма пропионатов (метилмалоновая ацидемия с гомоцистинурией). Клиническая характеристика заболеваний отражает поражение нервной, кровяной, сосудистой и мочевыделительной систем с развитием мегалобластной анемии, тромбоэмболических осложнений, атипичного гемолитико-уремического синдрома. Лечение (бетаин, гидроксикобаламин) зависит от формы болезни.

Под нашим наблюдением находилась больная с крайне редкой нозологической формой наруше-

ния реметилирования метионина — **гомоцистинурией—мегалобластной анемией, тип cblG** (OMIM №250940). Распространенность патологии не уточнена; известны около 40 пациентов [8]. Заболевание обусловлено гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями гена *MTR* (хромосомная локализация 1q43), кодирующего фермент метилентетрагидрофолатгомоцистеинметилтрансферазу (метионинсинтазу). Тип наследования — аутосомно-рецессивный. В норме метионинсинтаза осуществляет реметилирование метионина из гомоцистеина, что требует участия кобаламина cblG. Основное звено патогенеза заболевания — дефект биосинтеза метионина путем реметилирования, его недостаточность и накопление гомоцистеина.

Клинические проявления. В большинстве случаев заболевание манифестирует в раннем возрасте, в том числе у новорожденных. Отмечают нарушения вскармливания и рвоту, низкую прибавку массы, мышечную гипотонию (иногда гипертонус), сонливость/летаргию, судороги, атаксию, отставание психомоторного развития, микроцефалию, нистагм, страбизм. Нередко наблюдаются гломерулопатия, гемолитико-уремический синдром. В старшем возрасте преобладают нейропсихиатрические расстройства, прогрессирующая слабость, тромботические осложнения [3, 9]. Характерны мегалобластная анемия, панцитопения. В крови повышено содержание

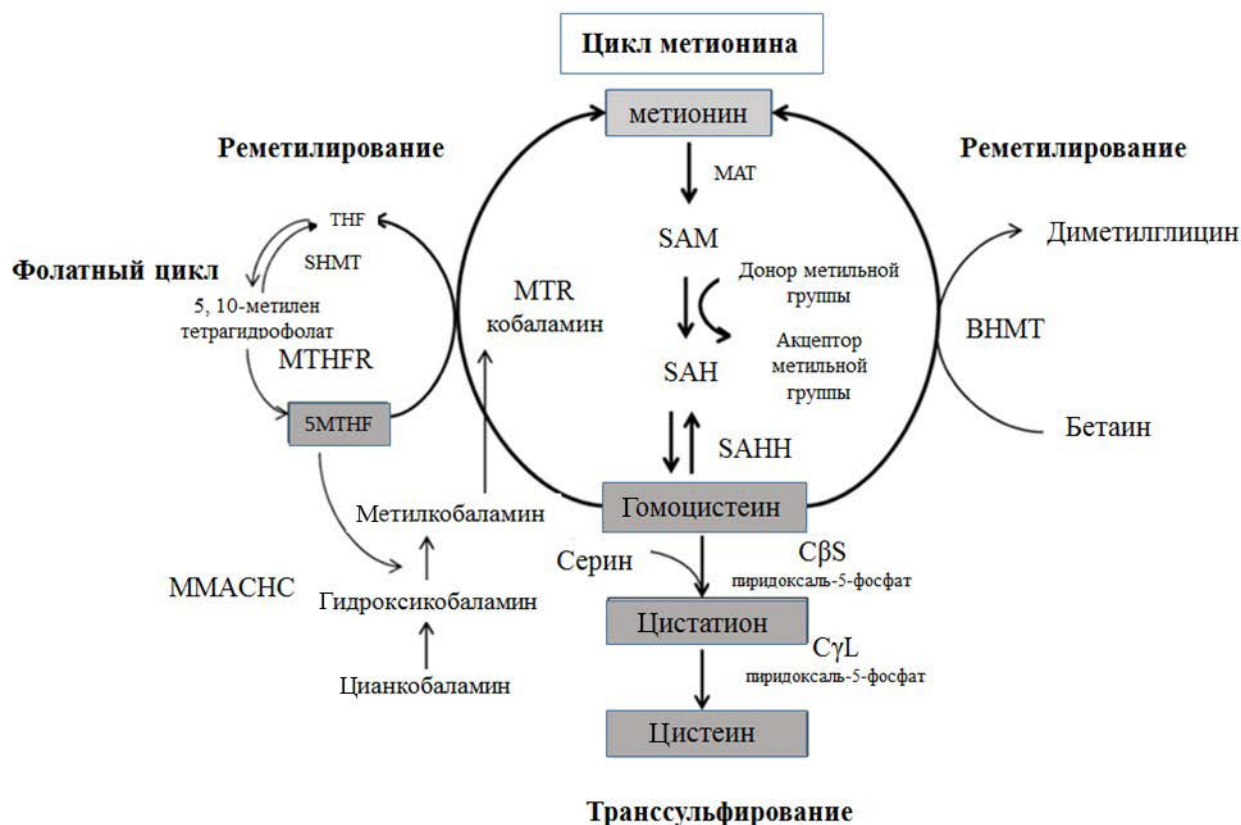


Рисунок. Схема обмена серосодержащих аминокислот ([3, 8] с изменениями).

Figure. The scheme of the metabolism of sulfur-containing amino acids [3, 8 in modification].

гомоцистеина, снижен уровень метионина. Последний показатель (а также низкое отношение метионин/фенилаланин) используется для диагностики по программе неонатального скрининга [10].

При обследовании больных по данным магнитно-резонансной томографии выявляются атрофия корковых отделов головного мозга, лейкоэнцефалопатия. На электроэнцефалограмме определяются выраженные изменения биоэлектрической активности с задержкой формирования возрастной корковой ритмики, возможно наличие эпикомплексов. Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек свидетельствуют об утолщении паренхимы почек и расширении почечных лоханок [3, 8].

Дифференциальную диагностику следует проводить с рядом заболеваний. Дифференцировать от классической гомоцистинурии следует на основании отсутствия характерных клинико-лабораторных данных: марфаноидный фенотип, эктопия хрусталиков, высокий уровень метионина в крови, мутации в гене *CBS*. В связи с большим сходством гомоцистинурию-мегалобластную анемию, тип cblE, можно отличить только путем тестирования генов *MTRR* и *MTR*. Для дифференцирования от других форм гомоцистинурии, в том числе сопровождающихся метилмалоновой ацидурией, используют определение экскреции почками метилмалоновой кислоты (и/или уровня пропионилкарнитина в крови), а также секвенирование ДНК с анализом генов, контролирующих обмен серосодержащих аминокислот, кобаламина, фолатов и пропионатов. Экзогенный дефицит витамина B₁₂ исключают путем анализа его уровня в крови.

Основанием для установления диагноза гомоцистинурии-мегалобластной анемии, тип cblG, служат следующие лабораторные критерии: мегалобластная анемия; повышенный уровень гомоцистеина, низкий уровень метионина в крови; наличие патогенных мутаций гена *MTR* в гомозиготном/компаунд-гетерозиготном состоянии.

Лечение включает гидроксикобаламин внутримышечно в средней дозе 1–2 мг/сут в сочетании с бетаином — 250 мг/кг/сут детям до 3 лет и 5–6 г/сут пациентам старшего возраста и взрослым. Дополнительно назначают фолиевую кислоту 5 мг/сут. В специальной диетотерапии пациенты не нуждаются [3].

Клиническое наблюдение. Девочка А. поступила в отделение клинической генетики впервые в возрасте 11,5 года. Родители предъявляли жалобы на судороги в анамнезе, снижение интеллекта и остроты зрения, «подергивание» зрачков, наличие периодических стереотипных движений.

При анализе родословной установлено, что брак неродственный; родители, младшая сестра пробанда и другие родственники здоровы, не имеют вредных привычек и вредных профессиональных факторов. Пробанд от первой, благоприятно протекавшей беременности и физиологических родов. Девочка

родилась с массой тела 2960 г, длиной 53 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее развитие протекало с задержкой: голову стала держать с 2 мес, сидеть — с 8 мес, самостоятельно ходить — с 1 года 7 мес. Первые слоги появились в 12 мес, первые слова стала произносить с 3,5–4 лет.

В 4 мес педиатр обратил внимание на задержку темпов моторного развития, в связи с чем был назначен курс массажа и прием ноотропных препаратов с умеренным положительным эффектом. В 4 года окулист установил наличие у ребенка врожденного горизонтального мелкоразмашистого нистагма, гиперметропии слабой степени обоих глаз, непостоянного сходящегося содружественного альтернирующего косоглазия. Год спустя у девочки была выявлена частичная атрофия дисков зрительных нервов.

В возрасте 7,5–8 лет впервые замечены эпилептические приступы, сначала в виде «замирания», затем — с гипертонусом, слюнотечением, заторможенностью и «заведением» глаз. Терапия топираматом эффекта не дала. После назначения препарата вальпроевой кислоты удалось достичь состояния ремиссии. На магнитно-резонансной томограмме головного мозга в возрасте 9 и 10 лет выявлены диффузные изменения вещества больших полушарий, мозжечка, мозолистого тела, расширение наружных и внутренних ликворных пространств без нарушения ликвородинамики. Для трактовки выявленных изменений и установления клинического диагноза была рекомендована госпитализация девочки в отделение клинической генетики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

При поступлении в клинику состояние девочки расценивалось как среднетяжелое по основному заболеванию. Показатели физического развития были очень высокие, гармоничные: длина и масса тела составляли 156 см и 53 кг соответственно. Оба показателя соответствовали 97-му перцентилю. Окружность головы равнялась 53,5 см (50–75-й перцентиль).

Фенотипические признаки ребенка, наряду с очень высокими показателями физического развития, включали: заостренный подбородок, овальное лицо, приросшие мочки. Мышечная система развита удовлетворительно, тонус физиологический. Имеется нарушение осанки по типу сколиоза, плоско-вальгусная установка стоп. При физическом обследовании изменений внутренних органов не обнаружено. Стул нормальный, аппетит сохранен.

Обращал внимание постоянный мелкоразмашистый нистагм, других нарушений в неврологическом статусе не выявлено; эпилептических приступов в период пребывания в стационаре не наблюдалось. Окулист диагностировал гиперметропию слабой степени обоих глаз. Слух не изменен.

Психологом отмечено отставание в психоречевом развитии, аутистические черты поведения,

стереотипные движения, импульсивность в поведении, снижение способности к концентрации активного внимания, забыванию. Девочка обучается в 4-м классе по специальной (адаптированной) программе. По результатам тестирования по методике Векслера (детский вариант) общий интеллектуальный показатель (IQ) составил 38 баллов, что соответствует интеллектуальному недоразвитию умеренной степени.

При обследовании девочки на электрокардиограмме зарегистрирована умеренная синусовая аритмия с периодами умеренной тахикардии; частота сердечных сокращений 111–91 уд/мин. На электроэнцефалограмме отмечена дезорганизация основной активности и задержка формирования возрастной корковой ритмики. Эпилептиформной активности не было зафиксировано, в том числе при проведении фотостимуляции. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек констатированы невыраженные диффузные изменения паренхимы печени, реактивные изменения поджелудочной железы, утолщение паренхимы почек и небольшое расширение лоханки правой почки.

Лабораторные методы исследования выявили умеренную анемию, макроцитоз эритроцитов: снижение количества эритроцитов до $3,86 \cdot 10^{12}/л$ при норме $(3,9–5,5) \cdot 10^{12}/л$; увеличение объема эритроцитов (MCV) — 102,3 фл при норме 77,0–95,0 фл; повышение содержания гемоглобина в эритроците (MCH) — 35,8 пг (норма 26,0–32,0 пг); высокий коэффициент анизотропии эритроцитов — 54,1 фл (норма 35,0–47,0 фл). В биохимическом анализе крови зарегистрировано нормальное содержание витамина B_{12} (316,0 пг/мл при норме 150–800) и повышенный уровень фолиевой кислоты (24 нг/мл, норма 3–17 нг/мл).

Результаты определения в крови уровня аминокислот и ацилкарнитинов (метод тандемной масс-спектрометрии) позволили исключить многие формы наследственных аминокислотопатий, органических ацидурий и дефектов митохондриального бета-окисления. Однако обращено внимание на уровень метионина, который был ближе к нижней границе нормы (26,805 мкмоль/л при норме 6–155 мкмоль/л). Известно, что низкий уровень метионина в крови характерен для форм гомоцистинурии, обусловленных нарушением реметилирования метионина. Для подтверждения/исключения этой группы патологий было проведено определение содержания гомоцистеина в крови, которое показало высокий уровень гомоцистеина — 300 мкмоль/л (норма 5–10 мкмоль/л). Нормальные уровни пропионатов (C3-карнитин) в крови исключали нозологические формы гомоцистинурии, сочетающейся с метилмалоновой ацидезией. Отсутствие у ребенка «марфаноидного» фенотипа и повышен-

ного уровня метионина в крови опровергали наличие классической гомоцистинурии.

Наличие макроцитарной анемии, высокий уровень гомоцистеина в отсутствие накопления метионина и при нормальном содержании витамина B_{12} в крови свидетельствовали о возможном наличии у пробанда гомоцистинурии-мегалобластной анемии, типов cblE или cblG. Дифференциальный диагноз между этими двумя нозологическими формами провести по клинической симптоматике невозможно.

Генетическое исследование проведено в ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова. Методом массивного параллельного секвенирования были выявлены два гетерозиготных варианта в гене *MTR*: c.3518C>T (p.Pro1173Leu) и c.208T>G (p.Leu70Val). О первом нуклеотидном варианте нет сведений в международной базе данных, второй признан патогенным. Кроме того, обнаружен вероятно патогенный (конфликт интерпретации) вариант c.652G>A (p.Asp218Asn) гена *MYO7A*, ассоциированного с тугоухостью. Согласно результатам отоакустической эмиссии патологии слуха у девочки нет, что указывает на вероятное отсутствие клинической значимости этого варианта гена *MYO7A* и в то же время требует дальнейшего наблюдения за состоянием слуха ребенка.

При сегрегационном анализе выявленных вариантов гена *MTR* в семье установлено их расположение. У матери девочки обнаружена мутация c.208T>G (p.Leu70Val); у отца — c.3518C>T (p.Pro1173Leu).

Таким образом, совокупность фенотипических признаков, результатов инструментальных и лабораторных исследований с использованием генетического секвенирования позволила диагностировать у ребенка редкую форму заболевания из группы нарушений реметилирования метионина. Клинический диагноз: гомоцистинурия-мегалобластная анемия, тип cblG. Эпилептическая энцефалопатия. Генетическая эпилепсия. Интеллектуальное недоразвитие. Поражение зрительных проводящих путей. Нистагм. Гиперметропия слабой степени ОУ. Макроцитарная анемия.

Девочка выписана домой под наблюдение специалистов: педиатра, генетика, психоневролога, окулиста, гематолога. В схему лечения необходимо включить бетаин в дозе 6 г/сут (по 3 г 2 раза в день) и гидроксикобаламин внутримышечно в начальной дозе 2 мг/сут. Указанные препараты не зарегистрированы в РФ; их получение возможно только по заключению Федерального консилиума при участии благотворительного фонда «Круг Добра», созданного согласно Указу Президента РФ.

Родителям девочки проведено эффективное медико-генетическое консультирование. Риск повторного рождения в семье ребенка с гомоцистинурией-мегалобластной анемией типа cblG составляет 25%.

Заключение

Представленные сведения о формах гомоцистинурии, различающихся между собой по генезу, срокам манифестации, тяжести и характеристике клинической симптоматики, помогут врачам различных специальностей правильно оценить состояние больного ребенка и провести обоснованный диагностический поиск. Сходство клинических проявлений особенно свойственно больным с формами гомоцистинурии, обусловленной нарушениями реметилирования метионина. Для пациентов характерны симптомы поражения ЦНС, которые могут манифестировать уже в периоде новорожденности: угнетение сознания, рвота, судороги, мышечная гипотония или гипертонус мышц, нистагм, бледность кожных покровов, снижение сухожильных рефлексов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Waters D., Adeyoye D., Woolham D., Wastnedge E., Patel S., Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health* 2018; 8(2): 021102. DOI: 10.7189/jogh.08.021102
2. Delanne J., Bruel A.L., Huet F., Moutton S., Nambot S., Grisval M. et al. The diagnostic rate of inherited metabolic disorders by exome sequencing in a cohort of 547 individuals with developmental disorders. *Mol Genet Metab Rep* 2021; 29: 100812. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2021.100812
3. Huemer M., Diodato D., Schwahn B., Schiff M., Bandeira A., Benoist J.-F. et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40(1): 21–48. DOI: 10.1007/s10545-016-9991-4
4. Семьякина 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. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2013; 58(3): 30–37. [Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Yu., Voinova V.Yu., Kurbatov M.B., Novikova I.M., Zakharova E.Yu., Novikov P.V. Clinical and genetic aspects and pathogenetic mechanisms of classical homocystinuria in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2013; 58(3): 30–37. (in Russ.)]
5. Semyachkina A., Voskoboeva E., Yablonskaya M., Nikolayeva E. Clinical and Molecular Characteristics of Russian Patients with Homocystinuria due to Cystathionine Beta-Syn-

thase Deficiency. *J Neurol Neurophysiol* 2018; 9: 458. DOI: 10.4172/2155-9562.1000458

6. Morris A.A.M., Kožich V., Santra S., Generoso A., Ben-Omran T.I.M., Chakrapani A.B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40: 49–74. DOI: 10.1007/S10545-016-9979-0
7. Almannai M., Marom R., Divin K., Scaglia F., Sutton V.R., Craigen W.J. et al. Milder clinical and biochemical phenotypes associated with the c.482G>A (p.Arg161Gln) pathogenic variant in cobalamin C disease: Implications for management and screening. *Mol Genet Metab* 2017; 122(1–2): 60–66. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.06.011
8. Sloan J.L., Carrillo N., Adams D., Venditti C.P. Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism. In: Adam MP, Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/> Ссылка активна на 8.02.2023.
9. Hill K.P., Lukonis C.J., Korson M.S., Weinstein C., Thall M., Schwartz J.T. Neuropsychiatric illness in a patient with cobalamin G disease, an inherited disorder of vitamin B12 metabolism. *Harv Rev Psychiatr* 2004; 12: 116–122. DOI: 10.1080/10673220490447227
10. Keller R., Chrastina P., Pavlíková M., Gouveia S., Ribes A., Kölker S. et al. Newborn screening for homocystinurias: Recent recommendations versus current practice. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(1): 128–139. DOI: 10.1002/jimd.12034

Поступила: 10.01.23

Received on: 2023.01.10

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.