

Получена: 12 сентября / Принята: 30 сентября / Опубликовано онлайн: 25 октября 2022
УДК 616-056.7
DOI 10.53511/PHARMKAZ.2022.52.45.004

В.И. КОНОНЕЦ¹, Г.М. ЖАРМАХАНОВА¹, Л.М. СЫРЛЫБАЕВА¹, Э.Б. НУРБАУЛИНА¹,
Ж.Т. ЖУСУПОВА², С.К. САХАНОВА¹, А.К. ТАУТАНОВА¹, С.К. БАЛМАГАМБЕТОВА¹

¹ Западнo-Казахстанский медицинский университет им.Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

² Областной перинатальный центр, Актобе, Казахстан

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА МОЧЕВИНЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Резюме: Цикл мочевины представляет собой метаболический путь избавления от избыточного азота, который образуется в основном в виде аммиака. Избыток аммиака приводит к опасным для жизни состояниям. Нарушения цикла мочевины (НЦМ) включают заболевания, проявляющиеся гипераммониемией, которые возникают либо в неонатальном периоде, либо позже. Причиной наследственных нарушений цикла мочевины являются врожденные дефекты ферментов или транспортеров цикла мочевины. В орнитиновом цикле используются пять ферментов, два из которых, карбамоилфосфатсинтетаза 1 и орнитинтранскарбамилаза, находятся в митохондриальном матриксе, тогда как другие (аргининосукцинатсинтетаза, аргининосукцинатлиаза и аргиназа 1 - в цитоплазме. Кроме того, для функционирования цикла мочевины необходимы N-ацетилглутаматсинтаза и, по крайней мере, два белка-транспортера.

Тяжесть и возраст начала заболевания определяются нарушением функции фермента или транспортера и связаны с соответствующими генными мутациями.

У пациентов развивается гипераммониемия либо вскоре после рождения (около 50%), либо позже в любом возрасте, что приводит к смерти или тяжелой неврологической инвалидности у многих выживших. Несмотря на возможность использования эффективной консервативной терапии и трансплантации печени, результаты остаются неудовлетворительными. Это может быть связано с нераспознаванием и запоздалой диагностикой из-за неспецифической клинической картины и недостаточной осведомленностью медицинских работников из-за редкости заболевания.

Стратегия терапии наследственных нарушений цикла мочевины заключается в предотвращении необратимой токсичности воздействия высокого содержания аммиака на мозг. Патогенез и естественное течение заболеваний этой группы плохо изучены из-за их редкой встречаемости. В обзоре рассмотрены современные представления об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике, включая генетический анализ и лечении наследственных нарушений цикла мочевины.

Ключевые слова: нарушения цикла мочевины, аммиак, гипераммониемия, карбамоилфосфатсинтаза I, орнитинтранскарбамилаза, аргининосукцинатсинтаза, аргининосукцинатлиаза, аргиназа 1, N-ацетилглутаматсинтаза, синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоцитруллинурии.

В.И.Кононец¹, Г.М.Жармаханова¹, Л.М.Сырлыбаева¹,
Э.Б.Нурбаулина¹, Ж.Т.Жусупова², С.К.Саханова¹,
А.К.Таутанова¹, С.К.Балмагамбетова¹

¹ Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

² Облыстық перинаталдық орталық, Ақтөбе, Қазақстан

**МОЧЕВИНА ЦИКЛІНІҢ ТҰҚЫМ ҚУАЛАЙТЫН
БҰЗЫЛЫСТАРЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ**

Түйін: Мочевина циклі - негізінен аммиак түрінде түзілетін артық азоттан құтылудың метаболикалық жолы. Артық аммиак өмірге қауіп төндіретін жағдайларға әкеледі. Мочевина циклінің бұзылыстары (МЦБ) неонатальды кезеңде немесе одан кейінгі кезеңде

V.Kononets¹, G.Zharmakhanova¹, L.Syrlybaeva¹, E.Nurbaulina¹,
Zh.Zhusupova², S.Sakhanova¹, A.Tautanova¹,
S.Balmagambetova¹

¹ West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

² Regional Perinatal Center, Aktobe, Kazakhstan

**INHERITED DISORDERS OF THE UREA
CYCLE: LITERATURE REVIEW**

Resume: The urea cycle is a metabolic pathway to get rid of excess nitrogen, which is formed mainly in the form of ammonia. Excess ammonia leads to life-threatening conditions. Urea cycle disorders (UCDs) include diseases manifesting as hyperammonemia that

жеңде пайда болатын гипераммонемия түрінде көрінетін ауруларға әкеледі. Мочевина циклінің тұқым қуалайтын бұзылыстарының себебі мочевиная циклінің ферменттерінде немесе тасымалдаушыларында туа біткен ақаулар болып табылады. Орнитин цикліне бес фермент қатысады, олардың екеуі, карбамоилфосфат синтетаза 1 және орнитин транскарбамилаза, митохондриялық матрикте, ал басқалары (аргининосукцинат синтетаза, аргининосукцинат лиаза және аргиназа 1), цитоплазмада орналасады. Сонымен қатар, мочевиная циклінің жұмыс істеуі үшін N-ацетилглутамат синтаза және екі тасымалдаушы ақуыз қажет. Аурудың ауырлығы мен басталуы ферменттің немесе тасымалдаушының дисфункциясымен анықталады және сәйкес гендік мутациялармен байланысты.

Пациенттер туылғаннан кейін көп ұзамай (шамамен 50%) немесе кейінірек кез келген жаста гипераммонемияны дамыды, бұл өлімге немесе ауыр неврологиялық мүгедектікке әкеледі. Тиімді консервативті терапия мен бауыр трансплантациясын мүмкіндігіне қарамастан, нәтижелер қанағаттанарлықсыз болып қалады. Бұл спецификалық емес клиникалық көрініске, диагнозды кеш анықтау және денсаулық сақтау мамандарының хабардар болмауына байланысты болуы мүмкін.

Мочевина циклінің тұқым қуалайтын бұзылыстарын емдеу стратегиясы аммиактың миға жоғары әсер етуінің қайтымсыз уыттылығын болдырмау болып табылады. Бұл топтағы аурулардың патогенезі мен табиғи ағымы сирек кездесетіндіктен аз зерттелген. Шолуда эпидемиологияның заманауи тұжырымдамалары, патогенезі, клиникалық көріністері, диагностикасы, оның ішінде генетикалық талдау және мочевиная циклінің тұқым қуалайтын бұзылыстарын емдеу қарастырылады.

Түйінді сөздер: мочевиная циклінің бұзылыстары, аммиак, гипераммонемия, карбамоилфосфатсинтаза I, орнитин транскарбамилаза, аргининосукцинатсинтаза, аргининосукцинатлиаза, аргиназа 1, N-ацетилглутаматсинтаза, гиперорнитинемия-гипераммониемия-гомоцитруллинурия синдромы.

Сокращения

ACA - аргининосукцинатная ацидурия
 ГЭ - гипераммониемическая энцефалопатия
 НЦМ - Нарушения цикла мочевины
 синдром HHH - синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоцитруллинурии
 ARG1 - аргиназа 1
 ARG1-D – дефицит аргиназы 1
 ASL – аргининосукцинатлиаза
 ASL-D – дефицит аргининосукцинатлиазы
 ASS – аргининосукцинатсинтетаза
 ASS-D – дефицит аргининосукцинатсинтетазы
 citrin-D – дефицит переносчика цитрина
 CPS1 - карбамилфосфатсинтетаза 1
 CPS1-D – дефицит карбамилфосфатсинтетазы 1
 CTLN1 - цитруллинемия типа I
 NAGS - N-ацетилглутаматсинтаза
 NAGS-D дефицит N-ацетилглутаматсинтазы
 OTC- орнитинтранскарбамилаза
 OTC-D – дефицит орнитинтранскарбамилазы

occur either in the neonatal period or later. The cause of hereditary disorders of the urea cycle are congenital defects in the enzymes or transporters of the urea cycle. The ornithine cycle uses five enzymes, two of which, carbamoyl phosphate synthetase 1 and ornithine transcarbamylase, are located in the mitochondrial matrix, while others (argininosuccinate synthetase, argininosuccinate lyase, and arginase 1) are located in the cytoplasm. In addition, N-acetylglutamate synthase and at least two transporter proteins are required for the functioning of the urea cycle.

The severity and age of onset of the disease are determined by the dysfunction of the enzyme or transporter and are associated with the corresponding gene mutations.

Patients develop hyperammonemia either shortly after birth (about 50%) or later at any age, resulting in death or severe neurological disability in many survivors. Despite the existence of effective therapy by alternative routes and liver transplantation, the results remain unsatisfactory. This may be due to misrecognition and delayed diagnosis due to the non-specific clinical presentation and lack of awareness among healthcare professionals due to the rarity of the disease. The treatment strategy for hereditary disorders of the urea cycle is to prevent the irreversible toxicity of high ammonia exposure to the brain. The pathogenesis and natural course of diseases in this group are poorly understood due to their rare occurrence. The review considers modern concepts of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, including genetic analysis, and treatment of hereditary disorders of the urea cycle.

Key words: urea cycle disorders, ammonia, hyperammonemia, carbamoyl phosphate synthase I, ornithine transcarbamylase, argininosuccinate synthase, argininosuccinate lyase, arginase 1, N-acetylglutamate synthase, hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome.

Введение

Нарушения цикла мочевины (НЦМ, UCDs) представляют собой группу редких наследственных нарушений обмена веществ [1]. НЦМ вызваны полным или частичным дефицитом любого из ферментов или транспортных белков, необходимых для превращения токсичного аммиака в мочевины и образования аргинина и цитруллина [2]. Клинические проявления этих нарушений чаще всего являются результатом острой или хронической гипераммониемии, поражающей центральную нервную систему [2]. Пораженные лица часто имеют гипераммониемическую энцефалопатию (ГЭ) и повышенный риск тяжелых неврологических заболеваний и ранней смерти [1]. У пострадавших также может развиваться печеночная дисфункция. Эти расстройства могут проявляться в любом возрасте, начиная с новорожденного и заканчивая более поздним возрастом. Ранняя диагностика и лечение являются ключом к улучшению результатов [2].

Цель:

Целью данного обзора является критическая оценка со-

временных научных данных о нарушениях цикла мочевины, вызванных врожденными дефектами ферментов или транспортеров цикла мочевины.

Методы

Поиск исследований, описывающих врожденные нарушения цикла мочевины, был проведен в базах данных PubMed и Scopus среди работ, опубликованных с января 2000 по сентябрь 2022 г. Для поиска использовали комбинации терминов (MeSH), приведенные в таблице 1. Языковых ограничений не было. Также был проведен поиск в справочных списках найденных статей. Были рассмотрены систематические обзоры и оригинальные статьи с описанием эпидемиологических исследований, в которых оценивались распространенность наследственных нарушений цикла мочевины, особенности течения и исходы при различных формах заболеваний этой группы. Дизайн включенных в обзор исследований представлял собой описание серии случаев, поперечные исследования, когортные исследования, систематические обзоры и клинические руководства. Первичным результатом в исследованиях, включенных в обзор, было наследственное нарушение цикла мочевины. Мы оценили актуальность исследований, используя иерархический подход, основанный на анализе названия, аннотации и полнотекстовой статьи. Блок-схема обзора, изображающая поиск и отбор литературы, представлена на рисунке 1.

С помощью поисковых терминов, приведенных в таблице 1, было найдено в общей сложности 1214 статей. Мы просмотрели названия этих статей и исключили 86 статей на основе наших критериев включения и исключения. Затем мы рассмотрели рефераты отобранных 255 статей; на следующем этапе были исследованы полные тексты 133 статей, в окончательный качественный анализ была включена 91 статья.

Общая характеристика НЦМ

Цикл мочевины представляет собой метаболический

путь избавления от избыточного азота, который образуется в основном в виде аммиака (NH₃). Азот необходим для роста и поддержания жизни, но избыток аммиака приводит к опасным для жизни состояниям [3]. Аммиак является нейротоксическим соединением, которое детоксицируется ферментами печени из цикла мочевины [4] (рисунок 2).

Нестандартные сокращения включают: GDH, глутаматдегидрогеназа; GLS, глутаминаза; NAD(P), никотинамидадениндинуклеотид (фосфат); OAT, орнитинаминотрансфераза; OMФ, оротидинмонофосфат; P5CR, пирролин-5-карбоксилатредуктаза; P5CS, Δ1-пирролин-5-карбоксилатсинтаза; УМФ, уридинмонофосфат. (Häberle et al., 2012 [5])

Нарушения цикла мочевины вызываются наследственным дефицитом шести ферментов и двух транспортеров, которые участвуют в необратимой детоксикации аммония в мочевины. К ним относятся дефициты N-ацетилглутаматсинтазы (NAGS-D; OMIM #237310), карбамилфосфатсинтазы 1 (CPS1-D; OMIM #237300), орнитинтранскарбамилазы (OTC-D; OMIM #311250), аргининосукцинатсинтазы (ASS-D; OMIM #215700), аргининосукцинатлиазы (ASL-D; OMIM #207900), аргиназы 1 (ARG1-D; OMIM #207800), переносчика цитрина или аспартата/глутамата (citrin-D, OMIM #603471 и #605814) и митохондриального переносчика орнитина 1, вызывающий синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоциструллинарии (синдром ННН; OMIM # 238970) [5] (рисунок 2).

Два из ферментов цикла мочевины, карбамоилфосфатсинтаза 1 и орнитинтранскарбамилаза, присутствуют в митохондриальном матриксе, тогда как остальные (аргининосукцинатсинтаза, аргининосукцинатлиаза и аргиназа 1 находятся в цитоплазме (рисунок 2). Кроме того, N-ацетилглутаматсинтаза и по крайней мере два белка-транспортера необходимы для функционирования цикла мочевины [3]. Относительно недавно наслед-

Таблица 1 - Стратегия поиска

База данных	PubMed, Scopus
Время поиска	16 мая 2022-10 сентября 2022
Интервал поиска	Работы, опубликованные между 2000 и 2022 гг
Стратегия	Термины поиска #1 и #2 были скомбинированы с терминами #3-#8
#1 Цикл мочевины	Цикл мочевины, орнитинный цикл
#2 Врожденные ошибки метаболизма	Врожденные ошибки метаболизма
#3 Нарушения цикла мочевины	Нарушения цикла мочевины, наследственные нарушения цикла мочевины
#4 Дефицит ферментов цикла мочевины	Дефицит карбамоилфосфатсинтазы I, орнитинтранскарбамилазы, аргининосукцинатсинтазы, аргининосукцинатлиазы, аргиназы 1, N-ацетилглутаматсинтазы
#5 Аммиак	Аммиак, ион аммония
#6 Гипераммониемия	Гипераммониемия, гипераммониемическая кома
#7 Метаболиты цикла мочевины	Карбамоилфосфат, цитруллин, аргинин, орнитин
#8 Нейропсихологические исходы	нейропсихологические исходы, умственная отсталость

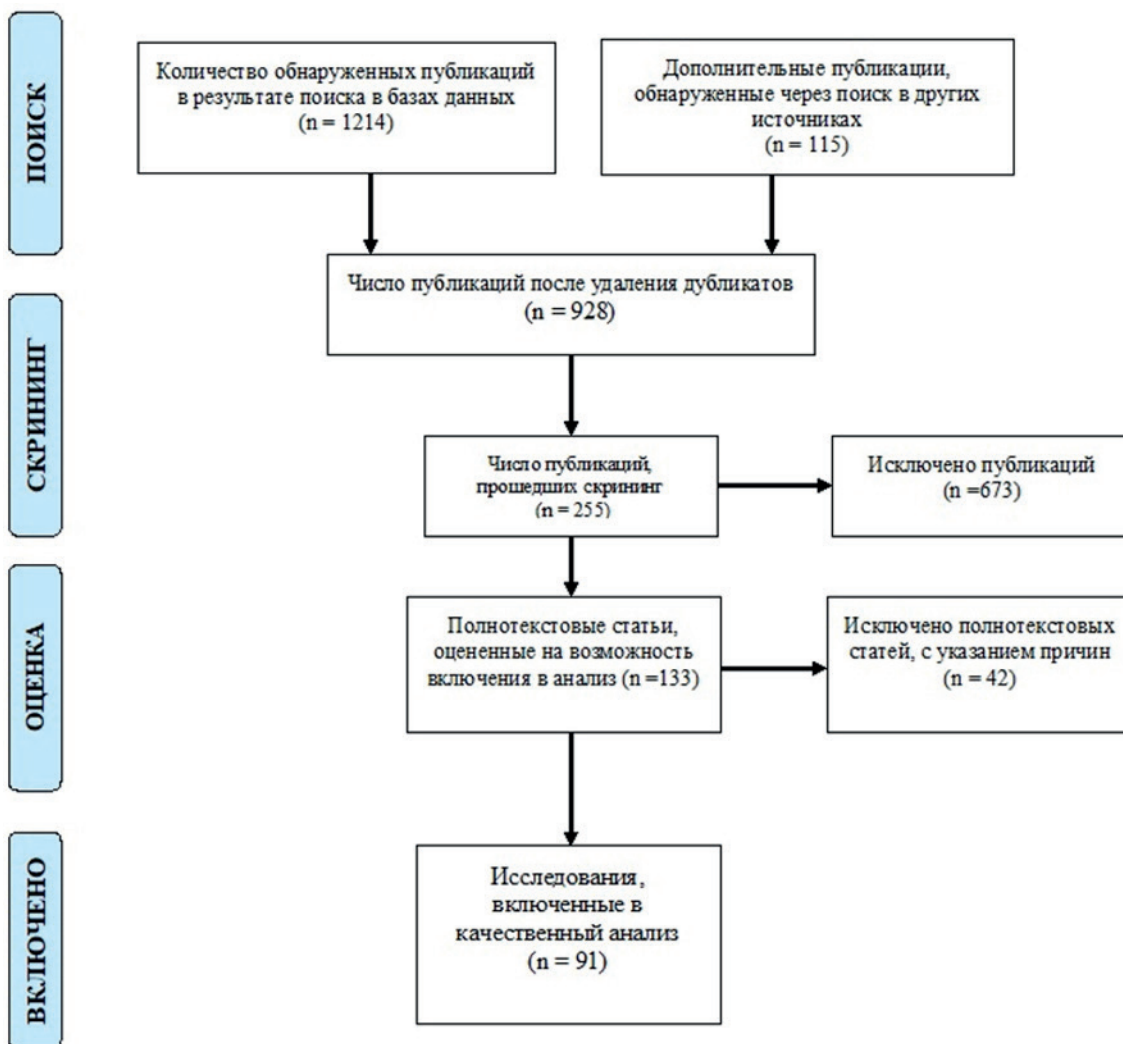


Рисунок 1 - Блок-схема обзора «Наследственные нарушения цикла мочевины»



Рисунок 2 - Цикл мочевины и связанные с ним метаболические пути

ственный дефицит карбоангидразы был идентифицирован как дополнительная, новая молекулярная причина гипераммонемической энцефалопатии (ГЭ) в младенчестве и раннем детстве. Эта форма заболевания демонстрирует сходные биохимические проявления с дефицитом N-ацетилглутаматсинтазы (NAGS-D) и карбамилфосфатсинтазы 1 (CPS1-D) [6].

Типы наследования НЦМ

За исключением дефицита орнитинтранскарбамилазы (OTC-D), который имеет X-сцепленное наследование, все НЦМ имеют аутосомно-рецессивный тип наследования [1].

Типы начала заболевания при НЦМ

НЦМ включают заболевания, проявляющиеся гипераммонемией (ГА), возникающей либо в неонатальном периоде (около 50% случаев), либо позже [3]. Пациенты с НЦМ часто имеют раннее начало симптомов (ранний дебют в первые 28 дней) в период новорожденности, первые симптомы могут проявиться в любом последующем возрасте (поздний дебют). Тип начала коррелирует с клинической тяжестью и исходом [7].

Скрининг на НЦМ и их эпидемиология

По литературным данным, опубликованным до 2000 г, расчетная кумулятивная заболеваемость UCD колеблется от 1:50 000 [10] до 1:8 000 живорождений [11]. По последним данным, опубликованным Waisbren et al., частота НЦМ в среднем составляет 1:35 000 рождений [12] (рисунок 3).

Вероятнее всего, истинная заболеваемость НЦМ выше, поскольку некоторые случаи могут оставаться недиагностированными: у пациентов с РД (ранним дебютом) НЦМ иногда ошибочно диагностируют неонатальные инфекции, тогда как пациентов с ПД (поздним дебютом) можно пропустить из-за их вариабельного фенотипического спектра, включающего гепатологические, желудочно-кишечные, неврологические и психические заболевания [13-16].

В Соединенных Штатах в настоящее время при скрининге новорожденных выявляются два НЦМ, дефицит аргининосукцинатсинтазы и лиазы. По данным скри-

нинга новорожденных по более чем 6 миллионам рождений и данных крупных лонгитюдных регистров США и Европы было определено, насколько распространены эти состояния. Прогнозируется, что заболеваемость в Соединенных Штатах будет составлять 1 пациента с нарушением цикла мочевины на каждые 35 000 родов, что составляет около 113 новых пациентов в год во всех возрастных группах [17].

В поперечное многоцентровое исследование пациентов с НЦМ в США были включены сто восемьдесят три пациента. Дефицит орнитинтранскарбамилазы (OTC) был наиболее частым заболеванием (55%), за ним следовали аргининоянтарная ацидурия (16%) и цитруллинемия (14%) [18].

Дефицит орнитинтранскарбамилазы (OTC-D), аргининосукцинатсинтазы (ASS-D) и аргининосукцинатлиазы (ASL-D) являются наиболее распространенными НЦМ, представляющими в совокупности около 90% [17]. По данным Summar et al. совокупные частоты по заболеваемости различными формами НЦМ следующие: дефициты NAGS < 1 : 2 000 000, CPS1 - 1 : 1 300 000, OTC - 1 : 56 500, ASS - 1 : 250 000, ASL - 1 : 218 750, ARG1 - 1 : 950 000, дефицит цитрина - < 1 : 2 000 000, синдром HHH - < 1 : 2 000 000 [17] (рисунок 4).

Nettesheim et al. оценивали заболеваемость, время начала заболевания и краткосрочные исходы при НЦМ в Германии, Австрии и Швейцарии в течении 3-х лет. В период с июля 2012 г. по июнь 2015 г. было зарегистрировано 50 пациентов (Германия - 39, Австрия - 7, Швейцария - 4) с впервые диагностированным НЦМ. Кумулятивная заболеваемость составила 1 случай на 51 946 живорождений [1].

Ретроспективное исследование на отдельные врожденные нарушения обмена веществ в педиатрической популяции Италии установило частоту дефицита орнитинтранскарбамилазы 1:69 904 [19].

В обзорное поперечное мультицентровое исследование НЦМ в Испании было включено 104 пациента. Дефицит орнитинтранскарбамилазы был наиболее частым заболеванием (64,4%), за ним следовали цитрул-

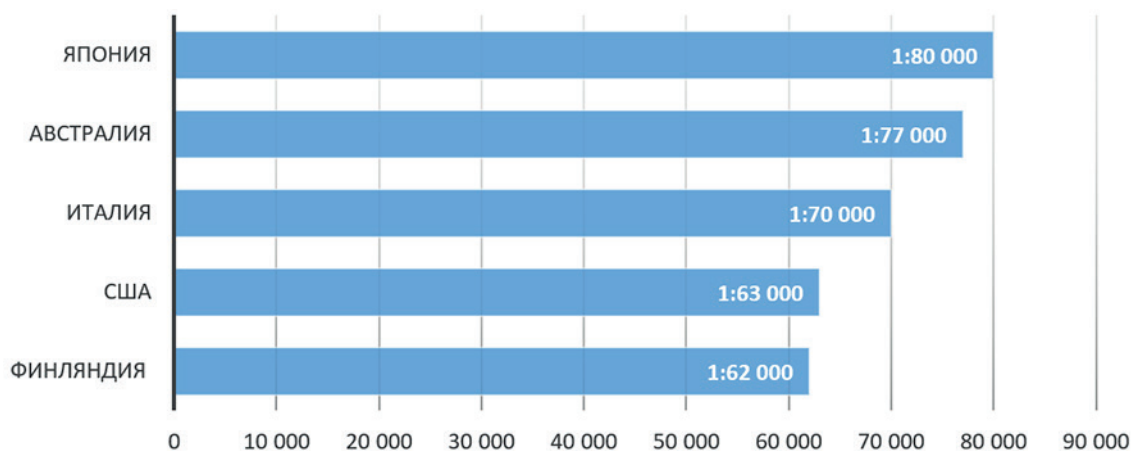


Рисунок 3 - Общая заболеваемость НЦМ на основе селективного скрининга и скрининга новорожденных в разных странах

линемия 1 типа (21,1%) и аргининосукциновая ацидурия (9,6%) [20].

В продолжном исследовании НЦМ, в котором были обобщены результаты, полученные из США, Канады и Европы, Batshaw et al. приводят обобщенные данные по частотам форм НЦМ. Наиболее распространенным заболеванием является дефицит ОТС, на который приходится более половины больных (367/614, 59,9%). Остальные формы НЦМ имели следующую распространенность: дефициты ASL (95/614, 15,5%), ASS (87/614, 14,2%), ARG1 (22/614, 3,5%), CPS1 (17/614, 2,8%), USD (12/614, 1,8%), синдром ННН (9/614, 1,5%), дефициты NAGS (3/614, 0,5%), цитрина (2/614, 0,3%) [21].

Результаты части исследований предполагают возможность географических различий в частоте определенных форм из группы НЦМ среди этнических групп. Так, по сравнению с европеоидами, у которых АСА является вторым наиболее распространенным НЦМ, дефицит аргининосукцинатлиазы сравнительно редко встречается в популяциях Восточной Азии, включая японцев и корейцев. За два последних десятилетия АСА была обнаружена только у 6, 3% пациентов с НЦМ, что делает его четвертым по распространенности НЦМ в Корее [22]. При проведении неонатального и селективного скрининга в Мексике Ibarra-González et al. было выявлено 37 пациентов с НЦМ. Наиболее частым был дефицит аргининосукцинатсинтетазы (17/37, 46%), за ним следовали дефициты орнитинтранскарбамилазы (10/37, 27%), аргиназы (7/37, 19%) и аргининосукцинатлиазы (3/37, 8%). [23]. В исследовании Silvera-Ruiz et al. оценивали клиниче-

ские и молекулярные профили пациентов с НЦМ, выявленных в Аргентине. Всего при неонатальном и селективном скрининге было установлено 49 случаев НЦМ. Около половины (26/49, 53%) манифестировали неонатально с классической картиной и имели высокую смертность (25/26, 96%). Дефицит орнитинтранскарбамилазы (ОТС-D) был наиболее частым НЦМ (26/49, 53%). Дефицит аргининосукцинатсинтетазы (ASS-D) выявлен в 19 случаях (19/49, 39%), дефицит аргининосукцинатлиазы (ASL-D) – в 4 случаях (4/49, 8%) [24].

Клиническое течение НЦМ

Наиболее тяжелым проявлением НЦМ является неонатальная гипераммониемия (ГА) с комой (ГА+К); это связано с высоким риском смертности и, у выживших, тяжелой неврологической дисфункции и умственной отсталости [25-27]. Гипераммониемия может привести к необратимому повреждению головного мозга, если ее не лечить на ранней стадии [28]. У пациентов с гипераммониемией проявляются потенциально опасные для жизни психоневрологические симптомы, тяжесть которых связана с величиной и продолжительностью гипераммониемии, а также стадией созревания головного мозга [4]. По наблюдениям Vachmann у 56% больных с НЦМ симптомы появились в возрасте 4 дней, а у 67% — в течение 1-й недели жизни [29]. Однако в крупном 21-летнем когортном исследовании пациентов с НЦМ, проведенном в США, установлено, что только 34% этих пациентов поступили в течение первых 30 дней жизни. Наиболее частыми симптомами были неврологические (80%) или желудочно-кишечные (33%) [16].

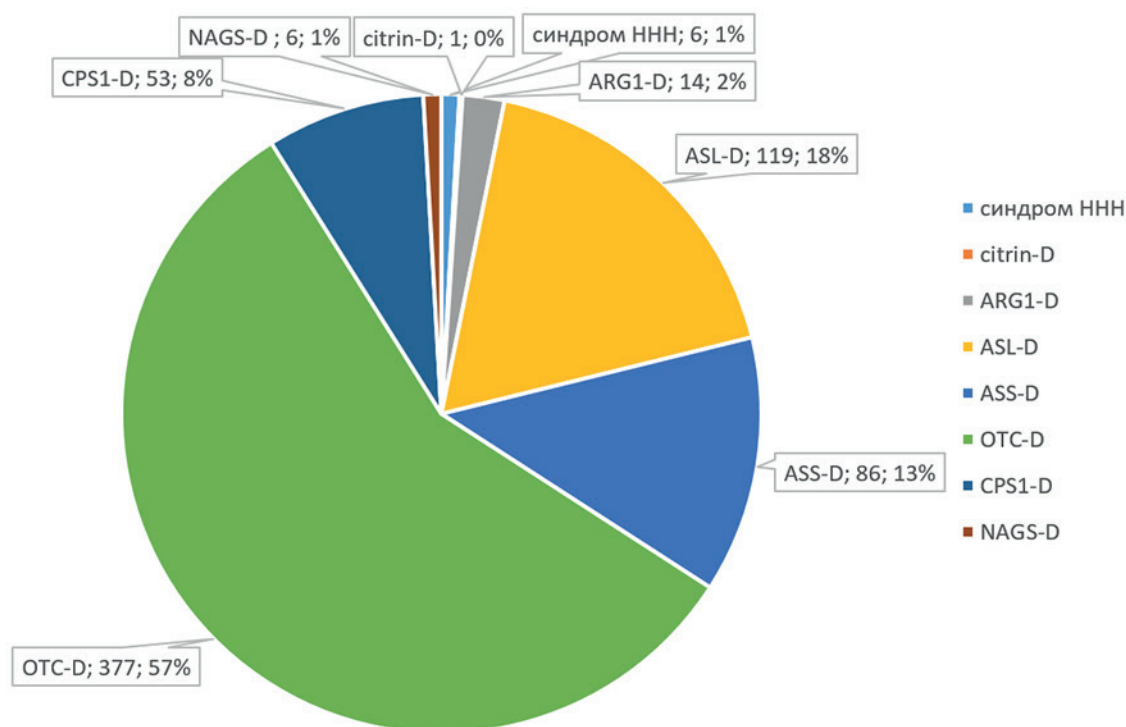


Рисунок 4 - Распределение частот по формам НЦМ, (Summar et al., 2013)

У 2/3 больных начальные симптомы появляются после периода новорожденности. Наиболее частым провоцирующим фактором клинических эпизодов гипераммониемии в постнеонатальном периоде были интеркуррентные инфекции [21].

Kölker et al. сообщают, что клиническая картина у пациентов с НЦМ вариабельна, симптомы часто неспецифичны. У большинства пациентов развивается острый метаболический криз в или после периода новорожденности, часто проявляющийся нарушением сознания, рвотой и/или мышечной гипотонией. Неонатальное начало симптомов является наиболее частым при дефиците ASS и ASL и дефиците карбамилфосфат-1-синтетазы, довольно редким при дефиците ОТС у мужчин и наиболее редким при дефиците ОТС у женщин. Для пациентов с дефицитом ОТС гипераммониемия имеет более тяжелые проявления при метаболических кризах в периоде новорожденности [9].

Клинические исходы при НЦМ

Подтипы НЦМ различаются по выживаемости, результатам умственного развития, а также особенностям ЭЭГ в неонатальном периоде [30]. По данным Batshaw et al. уровень смертности составляет 24% в случаях неонатального начала и 11% в случаях позднего начала [21]. Pontoizeau et al. сообщают, что летальность в основном наблюдалась у пациентов с ОТС-D и CPS-D. Уровень NH₃ в плазме в неонатальный период, выраженный в виде ROC-кривой, был связан со смертностью ($p = 0,044$) [30].

По мнению Häberle основными прогностическими факторами при НЦМ являются, независимо от первопричины, продолжительность гипераммониемической комы и степень накопления аммиака [28].

Уровень смертности высок у пациентов с дебютом симптомов в неонатальном периоде, тип начала и пиковая концентрация аммония в плазме предсказывают смертность [1].

В когортном исследовании пациентов с НЦМ, проведенном в США, установлено, что пациенты с ранней формой начала заболевания имели уровень смертности 32% [16]. В многоцентровом ретроспективном неинтервенционном исследовании серии случаев внимание исследователей было сосредоточено на наиболее тяжелых НЦМ, а именно на дефектах карбамоилфосфатсинтетазы 1 (CPS1), орнитинтранскарбамилазы (ОТС), и аргининосукцинатсинтетазы (ASS). Было установлено, что 25,4 % больных умерли в периоде новорожденности или сразу после него [27].

По данным Burgard et al., обобщивших результаты обсервационных исследований, опубликованных за более чем 35 лет, НЦМ, за исключением ОТС-D, имеют высокие риски манифестации болезни в раннем периоде и высокие риски неонатальной смерти, кроме ASL-D. В течение более чем трех десятилетий улучшения выживаемости по НЦМ не наблюдалось [26].

В исследовании Summar et al. установлено, что пациенты с поздним дебютом заболевания демонстрирова-

ли более длительную выживаемость по сравнению с группой новорожденных [16]. Nassogne et al. сообщает об уровне смертности 28% у пациентов с поздним дебютом НЦМ [14].

Примечательно, что исследования, проведенные в США и Японии, демонстрируют более высокие показатели выживаемости при нарушениях цикла мочевины, чем в Европе [31, 32].

Неврологические отклонения, включая отек мозга, судороги, когнитивные и психические нарушения являются обычными для НЦМ [33].

Уровень аммиака в крови и время дебюта заболевания оказывают значительное влияние на неврологические исходы. Уровень аммиака в крови ≥ 360 мкмоль/л является важным показателем неблагоприятного исхода развития нервной системы [34, 35].

Приобретенная микроцефалия и двигательные расстройства характерны для НЦМ, подтверждая, что головной мозг, как часть ЦНС, является основным органом, вовлеченным в эту группу заболеваний [13].

Batshaw et al. обнаружили неожиданно высокий риск печеночной дисфункции у пациентов с дефицитом орнитинтранскарбамилазы [21].

Для пациентов с НЦМ характерно поражение печени, в частности, при дефиците аргининосукцинатлиазы (ASL) [13].

В поперечном многоцентровом исследовании пациентов с НЦМ в США интеллектуальные нарушения были отмечены у 39% с нарушениями обучаемости (35%), у половины были выявлены отклонения от нормы при неврологическом обследовании. 63% пациентов находились на диете с ограничением белка, 37% — на терапии фенилбутиратом натрия и 5% — бензоатом натрия. Сорок пять процентов пациентов с дефицитом ОТС принимали L-цитруллин, в то время как большинство пациентов с цитруллинемией (58%) и аргининосукциновой ацидурией (79%) принимали L-аргинин. Уровень глутамин в плазме был выше при заболевании неонатального типа [18].

В обзоре Waisbren et al. обобщаются нейропсихологические исходы среди пациентов с восемью типами нарушений цикла мочевины, описанные в отчетах, опубликованных в период с 1980 по 2019 г. [12]. Всего в объединенной выборке, составленной по данным 58 литературных источников, были описаны когнитивные способности 1649 человек, из которых у 556 пациентов (34%) была диагностирована умственная отсталость различной степени. Сопоставление результатов исходов, опубликованных до 2000 г и после 2000 г показало, что снижение доли умственной отсталости при шести НЦМ составило от 7% до 41%. Эти результаты позволяют предположить, что можно предотвратить или обратить вспять неблагоприятное воздействие НЦМ на нейропсихологическое функционирование [12]. По данным Batshaw et al. повышение уровня аммиака и глутамин в крови оказалось биомаркером нейрокогнитивного исхода [21]. Bachmann оценил результаты консервативного долгосрочного лечения с ограничением белка по сравнению

с ограничением белка в сочетании с более обширным лечением (аргинин/цитруллин, добавки с незаменимыми аминокислотами и бензоат натрия в качестве альтернативной терапии). Хотя выживаемость новорожденных во второй группе улучшилась, среди них наблюдался повышенный риск умственной отсталости при длительном наблюдении. В тех случаях, когда концентрация аммиака в плазме превышала 300 микромоль/л изначально или 480 микромоль/л на пике, ни у одного из пациентов не было положительного когнитивного исхода [7].

Лечение НЦМ

Раннее распознавание состояния гипераммониемии и немедленное начало специфического лечения при НЦМ имеют первостепенное значение [4, 28].

Опубликованы рекомендации по диагностике и лечению НЦМ [5].

Стратегия терапии заключается в предотвращении необратимой токсичности воздействия высокого содержания аммиака на мозг [3].

Цель терапии состоит в том, чтобы выявить пациентов с гипераммониемией как можно раньше, уделяя особое внимание больным новорожденным. На практике количественное определение аммиака в плазме крови рекомендуется безотлагательно у всех новорожденных, у которых предполагается обследование на сепсис, а также у детей, которые отказываются от кормления, имеющих рвоту, нарушения сознания и/или неврологические симптомы [29].

Для снижения концентрации аммиака при гипераммониемических кризах пациентам с НЦМ назначают внутривенно комбинацию препаратов, поглощающих азот (натрия фенилацетат и натрия бензоат) [16].

Поддерживающее лечение НЦМ основано на диете с низким содержанием белка, добавлением незаменимых аминокислот, цитруллина и/или аргинина, витаминов и минералов, а также применении препаратов, поглотителей азота (бензоат натрия, фенилбутират натрия и глицерина), а также карглуминовой кислоты (для NAGS-D и частично для CPS1-D). При ГА лечение интенсифицируют ступенчато путем проведения внутривенной азотопоглощающей терапии и экстракорпоральной детоксикации [5, 36, 37].

Batshaw et al. сообщают, что диета с низким содержанием белка, по-видимому, приводит к нормализации веса, но замедляет рост, в то время как терапия N-акцепторами с фенилбутиратом приводит к низким уровням аминокислот с разветвленной цепью [21].

Трансплантация печени является лечебной радикальной терапией для НЦМ. Наилучший результат достигается, если трансплантацию печени проводят в возрасте 3–12 месяцев и до проявления необратимого повреждения головного мозга [5, 38, 39]. Трансплантация гепатоцитов может быть применена в качестве экспериментальной терапии, которую можно использовать в качестве промежуточной процедуры. Поскольку трансплантированные клетки недолговечны, этот подход не позволяет избежать необходимости трансплантации печени [40–42].

Положительные результаты некоторых исследований позволяют предположить, что можно предотвратить или обратить вспять неблагоприятное воздействие НЦМ на нейропсихологическое функционирование [33].

ОТДЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ НЦМ

Дефицит орнитинтранскарбамилазы (ОТС)

Дефицит орнитинтранскарбамилазы (ОТС-D), частично доминантное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, является наиболее частым наследственным дефектом цикла мочевины [43, 44]. Он может проявляться как тяжелое неонатальное заболевание у мужчин (но крайне редко у женщин) [45], а также как постнеонатальное заболевание (известное как «позднее начало», поздний дебют, или частичная недостаточность) у мужчин и женщин [46].

У мужчин с тяжелым неонатальным дефицитом орнитинтранскарбамилазы симптомы при рождении отсутствуют, но проявляются гипераммониемией (ГА) в первую неделю жизни, чаще всего на второй-третий день жизни, гипераммониемическая кома развивается довольно быстро. Эпизоды ГК повторяются часто, и для улучшения качества жизни этим детям обычно требуется пересадка печени [21].

У мужчин и гетерозиготных женщин с постнеонатальным (частичным) дефицитом орнитинтранскарбамилазы симптомы могут проявляться с младенчества до позднего детства, подросткового или взрослого возраста [47]. Типичные нейропсихологические осложнения при дефиците орнитинтранскарбамилазы включают задержку развития, трудности в обучении, умственную отсталость, синдром дефицита внимания/гиперактивности [44, 47, 48].

Диагностика дефицита орнитинтранскарбамилазы:

У пробанда мужского пола при наличии хотя бы ОДНОГО из следующих признаков:

1. Гемизиготный вариант мутации гена ОТС при молекулярно-генетическом тестировании.
2. Выраженное аномальное увеличение экскреции оротовой кислоты (≥ 20 мкмоль/ммоль креатинина) в моче, без или после провокационной пробы с аллопуринолом, наряду с наличием в анамнезе биохимических признаков, соответствующих дефициту орнитинтранскарбамилазы (повышенный уровень аммиака, повышенный уровень глутамина и низкий уровень цитруллина).
3. Снижение активности ОТС в печени [49, 50].

У пробанда женского пола при наличии клинических и лабораторных хотя бы ОДНОГО из следующих признаков:

1. Гетерозиготный вариант мутации гена ОТС при молекулярно-генетическом тестировании.
2. Выраженное аномальное увеличение экскреции оротовой кислоты (≥ 20 мкмоль/ммоль креатинина) в моче, без или после провокационной пробы с аллопуринолом, наряду с наличием в анамнезе биохимических признаков, соответствующих дефициту орнитинтранскарбами-

лазы (повышенный уровень аммиака, повышенный уровень глутамина и низкий уровень цитруллина [49-51]. Измерение активности фермента ОТС в печени не является надежным средством диагностики у женщин [47]. Ведение пациентов с дефицитом ОТС:

Лечение проявлений: Основой лечения в острой фазе заболевания является быстрое снижение уровня аммиака в плазме до ≤ 200 мкмоль/л (при необходимости с использованием гемодиализа); применение поглотителей аммиака, позволяющее выводить избыток азота альтернативными путями; снижение риска неврологических повреждений. При тяжелых нарушениях цикла мочевины в неонатальном периоде трансплантацию печени обычно проводят в возрасте шести месяцев, чтобы предотвратить дальнейшие гипераммонемические кризы и возникновение необратимых нарушений в работе нервной системы [52, 53].

Осложнения дефицита орнитинтранскарбамилазы, включая задержку развития и умственную отсталость, лечат в соответствии со стандартами лечения этих состояний при мониторинге признаков нарушений функций печени [5, 47, 54, 55].

Наблюдение. Необходимые мероприятия:

1. В начале терапии рутинное определение содержания аммиака и аминокислот в плазме каждые две недели с постепенным увеличением интервалов между измерениями.
2. Лабораторный анализ на дефицит витаминов и минералов ежегодно.
3. Оценка функций печени каждые три-шесть месяцев.
4. Регулярное нейропсихологическое тестирование.

Агенты/обстоятельства, которых следует избегать: вальпроат, галоперидол, голодание, системные кортикостероиды, физический и психологический стресс.

Обследование родственников из группы риска: если в семье уже были диагностированы случаи заболевания и, если пренатальное тестирование не проводилось, целесообразно провести молекулярно-генетическое тестирование новорожденных из группы риска (мужчины и девочки) как можно раньше после рождения, чтобы можно было быстро назначить соответствующее лечение или наблюдение [53, 56].

Генетическое консультирование: дефицит орнитинтранскарбамилазы наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. При наличии у матери пробанда гена ОТС-D вероятность его передачи при каждой беременности составляет 50%. Заболевают мужчины, унаследовавшие мутантный аллель; женщины, которые его наследуют, будут гетерозиготами, и у них могут появиться или не появиться клинические признаки, связанные с заболеванием. Мужчины с дефицитом ОТС передают аллель ОТС-D всем своим дочерям и ни одному из сыновей [57, 58].

Цитруллинемия I типа

Аргининосукцинатсинтаза (ASS)1 представляет собой фермент цикла мочевины, который катализирует превращение цитруллина и аспартата в аргининосукцинат.

Мутации в гене ASS1 вызывают цитруллинемию I типа, редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся неонатальной гипераммониемией, повышенным уровнем цитруллина и ранней неонатальной смертью [59].

Клинические формы

Цитруллинемия типа I (CTLN1) представляет собой спектр, включающий неонатальную острую форму («классическая» форма), более легкую форму с поздним началом («неклассическая» форма), форму, развивающуюся у женщин во время беременности или после родов, а также бессимптомную форму или гипераммониемию [60-62].

Неонатальная (классическая) форма CTLN1

Младенцы с острой неонатальной формой при рождении не имеют симптомов заболевания. Однако вскоре у них развивается гипераммониемия, они становятся вялыми, плохо едят, появляется частая рвота, также могут развиваться признаки повышенного внутричерепного давления (ВЧД) [63]. Без своевременного вмешательства гипераммониемия и накопление других токсических метаболитов (например, глутамина) приводят к увеличению внутричерепного давления, повышению нервно-мышечного тонуса, спастичности, клонусу голеностопного сустава, судорогам, потере сознания и смерти [64]. Дети с тяжелой формой заболевания, получившие своевременное лечение, могут выжить в течение неопределенного периода времени, но обычно со значительным неврологическим дефицитом. Даже при постоянном ограничении белка и терапии нейтрализаторами аммония возможны долгосрочные осложнения, такие как печеночная недостаточность и другие проявления со стороны систем органов [65].

Неклассическая форма CTLN1

Форма с поздним началом имеет более легкие проявления по сравнению с классической неонатальной формой, но начинается в более позднем возрасте. Эпизоды гипераммониемии сходны с таковыми при острой неонатальной форме, но первоначальные неврологические симптомы могут быть менее заметными. Неврологические признаки могут включать: сильную головную боль, скотомы, эпизоды, похожие на мигрень, атаксию, невнятную речь, летаргию, сонливость [60].

Форма CTLN1 с проявлением симптомов во время беременности или после родов. Имеются сообщения о женщинах с появлением тяжелых симптомов, включая острую печеночную декомпенсацию, во время беременности или в послеродовой период [66].

Бессимптомные формы CTLN1

Были описаны бессимптомные индивидуумы, небеременные, у которых симптомы не проявлялись по крайней мере до возраста десяти лет [67].

Диагностика/тестирование: Диагноз CTLN1 устанавливается у пробанда с повышенной концентрацией аммиака в плазме (> 150 мкмоль/л; может колебаться до ≥ 2000 - 3000 мкмоль/л), повышенной концентрацией цитруллина в плазме (обычно > 500 мкмоль/л), и отсутствием ар-

гининосукцината и/или идентификацией биаллельных патогенных вариантов в ASS1 при молекулярно-генетическом тестировании [60, 63].

Ведение пациентов с CTLN1:

Лечение проявлений: Трансплантация печени устраняет необходимость в диетических ограничениях. Трансплантацию рекомендуется проводить больным в возрасте до одного года (до развития каких-либо нейрокогнитивных нарушений), но старше трех месяцев и/или с массой тела более 5 кг [68, 69].

Ежедневное рутинное лечение у тех, кому не была проведена трансплантация печени, включает ограничение белка под наблюдением врача-диетолога; препараты для удаления азота; добавки аргинина; при необходимости добавки карнитина у пациентов с вторичным дефицитом карнитина; удовлетворение повышенных потребностей в энергии/калориях; и стандартное лечение задержки развития/умственной отсталости [5, 70]. Стационарное лечение метаболического криза включает устранение гипераммониемии путем прекращения приема белков на 24–28 часов; терапия поглотителями азота; и рассмотрение диализа (наиболее эффективное средство быстрого снижения концентрации аммиака в плазме). Для устранения повышенного катаболизма обычно требуется введение высокоэнергетических жидкостей (и инсулина при необходимости) и внутривенных интралипидов. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать электролитного дисбаланса и перегрузки жидкостью, которые могут способствовать развитию повышенного внутричерепного давления [60, 70].

Профилактика вторичных осложнений:

Обучение родителей и лиц, осуществляющих уход, необходимо проводить таким образом, чтобы можно было осуществлять тщательное наблюдение и лечение в условиях интеркуррентных заболеваний или других катаболических стрессоров [60, 70].

Наблюдение: Требуется последующее наблюдение в клинике, специализирующейся на лечении метаболических нарушений, с квалифицированным диетологом и клиническим биохимиком-генетиком [60, 70].

Агенты/обстоятельства, которых следует избегать: Чрезмерное потребление белка, длительное голодание [60]. Оценка родственников из группы риска: важно, чтобы сибсы из группы риска были идентифицированы как можно раньше либо с помощью молекулярно-генетического тестирования (если известны патогенные варианты в семье), либо путем измерения концентрации аммиака и цитруллина в плазме в первый день жизни. Повышение выше допустимого уровня (аммиак >100 мкмоль/л или цитруллин в плазме >~100 мкмоль/л) является достаточным основанием для начала лечения новорожденного [5, 60, 70].

Ведение беременности: поскольку сообщалось о женщинах с цитруллинемией с появлением тяжелых симптомов во время беременности или в послеродовом периоде, необходимо уделять пристальное внимание диете и лекарствам в эти периоды [5, 60, 70].

Генетическое консультирование: CTLN1 наследуется

по аутосомно-рецессивному типу. При зачатии каждый сибс больного имеет 25% шанс быть больным, 50% шанс стать бессимптомным носителем и 25% шанс не быть больным и не быть носителем [60, 71].

Дефицит аргининосукцинатлиазы (ASL)

Аргининосукцинатлиаза (АСЛ, ASL) представляет собой цитозольный фермент, который катализирует четвертую реакцию в цикле мочевины и первую стадию деградации, то есть расщепление аргининосукцината до аргинина и fumarата. Дефицит ASL приводит к накоплению аргининосукцината в тканях и его экскреции с мочой, следствием чего является состояние аргининосукцинатной ацидурии (ACA) [72, 73]. ACA является аутосомно-рецессивным заболеванием и занимает второе место по распространенности среди наследственных нарушений цикла мочевины. Помимо накопления аргининоянтранной кислоты, дефицит АСЛ приводит к снижению синтеза аргинина. Пациенты с ACA имеют общий острый клинический фенотип гипераммониемии, энцефалопатии и респираторного алкалоза, характерный для других НЦМ, для них также характерны уникальные хронические осложнения, вызванные комбинацией тканеспецифического дефицита аргинина и/или повышения уровня аргининоянтранной кислоты [72-74].

Клинические формы

Дефицит ASL может проявляться как тяжелая неонатальная форма или форма с поздним началом:

Тяжелая неонатальная форма характеризуется гипераммониемией в течение первых нескольких дней после рождения, которая может проявляться нарастающей вялостью, сонливостью, отказом от кормления, рвотой, тахипноэ и респираторным алкалозом. Отсутствие лечения приводит к нарастанию летаргии, судорогам, коме и даже смерти [43].

Напротив, проявления поздней формы варьируют от эпизодической гипераммониемии, вызванной острой инфекцией или стрессом, до когнитивных нарушений, поведенческих аномалий и/или неспособности к обучению при отсутствии документально подтвержденных эпизодов гипераммониемии [43].

Проявления дефицита ASL (ASL-D):

- Нейрокогнитивные нарушения (синдром дефицита внимания/гиперактивности, задержка развития, судороги и неспособность к обучению);
- Заболевания печени (гепатит, цирроз);
- Узелковый трихорексис (грубые ломкие волосы);
- Системная гипертензия [13, 75, 76].

Диагностика/обследование: повышенная концентрация аммиака в плазме (>100 мкмоль/л), повышенная концентрация цитруллина в плазме (обычно 100–300 мкмоль/л) и повышенная концентрация аргининоянтранной кислоты в плазме или моче позволяют поставить диагноз ASLD [74, 75].

Ведение пациентов с ASLD

Лечение проявлений. Включает в себя быстрый контроль гипераммониемии во время метаболической декомпенсации и долгосрочное лечение, помогающее предотвра-

тить эпизоды гипераммониемии и отдаленные осложнения. Во время острых эпизодов гипераммониемии пероральный прием белка прекращают, пероральный прием дополняется внутривенным введением липидов и/или глюкозы, а также используется внутривенная азотопоглощающая терапия. Если уровень аммиака не нормализуется, следующим шагом будет гемодиализ.

Ограничение белка в диете и пищевые добавки с аргинином являются основой долгосрочного лечения; для тех, кто не реагирует на эти меры, можно рассмотреть пероральную терапию азотом. Ортотопическая трансплантация печени (ОТП) рассматривается только у пациентов с рецидивирующей гипераммониемией или метаболической декомпенсацией, резистентной к традиционной медикаментозной терапии [5, 70, 74].

Наблюдение: Мониторинг концентрации аминокислот в плазме для выявления дефицита незаменимых аминокислот и угрожающей гипераммониемии с интервалами в зависимости от возраста и метаболического статуса [5, 73, 74].

Агенты/обстоятельства, которых следует избегать: Избыточное потребление белка; потребление белка меньше рекомендуемого; голодание; подверженность инфекционным заболеваниям; вальпроевая кислота; парентеральное назначение стероидов; гепатотоксические препараты (при поражении печени) [74].

Оценка родственников из группы риска: тестирование сибсов из группы риска (либо путем молекулярно-генетического тестирования, если известны семейно-специфические патогенные варианты, либо путем биохимического тестирования) вскоре после рождения может снизить заболеваемость, позволяя проводить раннюю диагностику и лечение больных [74].

Генетическое консультирование: дефицит ASL наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При зачатии каждый сибс больного человека имеет 25% шанс быть больным, 50% шанс стать бессимптомным носителем и 25% шанс не быть больным и не быть носителем [74, 75, 77].

Дефицит аргиназы 1 (ARG1)

Аргиназа1 (ARG1) представляет собой цитозольный фермент, который катализирует пятую реакцию в цикле мочевины: расщепление аргинина до орнитина и мочевины. Дефицит ARG1 приводит к гипераргининемии [78, 79].

Дефицит ARG1 у лиц, не получавших лечения, характеризуется эпизодической гипераммониемией различной степени, которая редко бывает достаточно тяжелой. Чаще всего рождение и раннее детство проходят нормально. У нелеченных лиц наблюдается замедление физического развития в возрасте от одного до трех лет, задержка когнитивного развития. При отсутствии лечения дефицит аргиназы обычно прогрессирует до потери способности передвигаться, полной потери контроля над кишечником и мочевым пузырем и тяжелой умственной отсталости [70, 79].

Диагностика

Диагноз дефицита аргиназы подтверждается иденти-

фикацией двувалентных патогенных вариантов в ARG1 [70, 78, 80].

Ведение пациентов с ARG1-D:

Лечение проявлений:

Ведение больных осуществляется как при других нарушениях цикла мочевины, за исключением того, что у лиц с дефицитом аргиназы менее вероятны эпизоды гипераммониемии. В редких случаях прогрессирования фиброза и цирроза печени можно рассмотреть вопрос о трансплантации печени [5, 70, 79, 81].

Профилактика первичных проявлений: поддержание концентрации аргинина в плазме как можно ближе к норме за счет ограничения количества белка в диете и использования пероральных препаратов, поглощающих азот, по мере необходимости, для лечения гипераммониемии [5, 79].

Наблюдение: регулярное наблюдение с интервалами, определяемыми возрастом и степенью метаболической стабильности [5, 79].

Агенты/обстоятельства, которых следует избегать: Вальпроевая кислота (усугубляет гипераммониемию) [70, 79].

Оценка родственников в группе риска: количественный аминокислотный анализ плазмы, молекулярно-генетическое тестирование или определение активности ARG1 у всех братьев и сестер пробанда (особенно младших) для ранней диагностики и лечения. [79, 80, 82].

Ведение беременности: беременным женщинам с дефицитом ARG1 следует продолжать ограничивать потребление белка и принимать препараты, выводящие аммиак (после соответствующего расчета пользы/риска) [5, 70, 79].

Генетическое консультирование: Дефицит аргиназы наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Каждый сибс больного имеет 25% шанс быть больным, 50% шанс стать бессимптомным носителем и 25% шанс не быть больным и не быть носителем. Гетерозиготы (носители) бессимптомны [70, 79, 83].

Синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоциструллинурии (ННН)

Синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоциструллинурии (ГГГ, ННН) представляет собой нарушение цикла мочевины и пути деградации орнитина. Клинические проявления и возраст начала различаются у разных людей даже в одной семье [84].

Клинические формы синдрома ННН

Начало в неонатальном периоде (~8% больных). Проявления гипераммониемии обычно начинаются через 24-48 часов после начала кормления и могут включать вялость, сонливость, отказ от еды, рвоту, тахипноэ с респираторным алкалозом и/или судороги.

Инфантильная форма, начало в детском и взрослом возрасте (~92%). У больных отмечаются:

Хронический нейрокогнитивный дефицит (включая задержку развития, атаксию, когнитивный дефицит и/или необъяснимые судороги);

Острая энцефалопатия, вторичная по отношению к гипераммониемическому кризу, спровоцированная различными факторами;

Хроническая дисфункция печени (необъяснимое повышение активности печеночных трансаминаз с легкой коагулопатией или без нее, с легкой гипераммониемией и белковой непереносимостью или без нее) [70, 84, 85].
 Диагностика/обследование. Биохимический диагноз синдрома ННН устанавливается у пробанда с классической метаболической триадой, состоящей из эпизодической или постпрандиальной гипераммониемии, персистирующей гиперорнитинемии и экскреции гомоциструллина с мочой. Молекулярный диагноз синдрома ННН устанавливается у индивидуума с клиническими симптомами заболевания и метаболическими/биохимическими признаками или без них путем идентификации биаллельных патогенных вариантов в SLC25A15 [84, 86-88].
 Ведение пациентов с синдромом ННН
 Лечение проявлений: Первостепенное значение имеет использование установленных протоколов для быстрого контроля эпизодов гипераммониемии путем прекращения приема белка, внутривенного вливания глюкозы и, при необходимости, инфузии аргинина и препаратов для удаления аммиака - бензоата натрия и фенилацетата натрия. Гемодиализ проводят при сохранении гипераммониемии и/или ухудшении неврологического статуса [70, 84, 89].

Профилактика первичных проявлений:

Людям с синдромом ГГГ следует соблюдать соответствующую возрасту диету с ограничением белка, принимать добавки с цитруллином и фенилбутиратом натрия для поддержания концентрации аммиака, глутамина, аргинина и незаменимых аминокислот в плазме в пределах нормы. Трансплантация печени не показана, поскольку она может устранить гипераммониемию, но не корректирует тканеспецифические метаболические нарушения, которые также способствуют развитию нейропатологии [5, 84, 90].

Наблюдение: рутинная оценка роста, веса и окружности головы с момента постановки диагноза до подросткового возраста. Рутинная оценка концентрации аммиака в плазме, концентрации аминокислот в плазме и моче, органических кислот и оротовой кислоты в моче в зависимости от возраста, истории болезни и метаболического контроля [5, 84, 87, 90].

Агенты/обстоятельства, которых следует избегать: избыточное потребление белка с пищей; белковые добавки, спортивное питание, содержащее белок и аминокислоты; длительное голодание во время болезни или похудения; стероидные препараты для перорального и вну-

тривенного применения; вальпроевая кислота, усугубляющая гипераммониемию при нарушениях цикла мочевины [70, 84, 91].

Оценка родственников из группы риска: молекулярно-генетическое тестирование для выяснения генетического статуса родственников из группы риска, чтобы обеспечить раннюю диагностику и лечение, возможно, даже до появления симптомов [70, 84].

Ведение беременности: как правило, беременным женщинам следует продолжать ограничивать потребление белка и принимать добавки с цитруллином и препаратами, выводящими аммиак, в зависимости от клинического течения заболевания до беременности. Рекомендуется еженедельно или каждые две недели контролировать уровень аминокислот и аммиака в плазме, особенно в первом и третьем триместре, и тщательное наблюдение сразу после родов [84, 91].

Генетическое консультирование: синдром ННН наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Каждый sibс больного имеет 25% шанс быть больным, 50% шанс стать бессимптомным носителем и 25% шанс не быть больным и не быть носителем [70, 84, 90].

Заключение

В настоящее время во многих странах используются клинические руководства по НЦМ, разработанные в США, Европе и Японии. Созданы реестры пациентов с НЦМ в Европе, США, Австралии, Японии. Тем не менее, НЦМ являются редкими (орфанными) заболеваниями, и ни одно руководство не может считаться исчерпывающим. Нет сомнений в том, что гемодиализ и трансплантация печени улучшают прогноз при НЦМ. В настоящее время разрабатываются направления лечения НЦМ с учетом патогенеза, лежащего в основе нарушений функций нервной системы и, особенно, головного мозга. Эти разработки сосредоточены на нескольких направлениях исследований, включая роль глутамина в возникновении отека мозга, митохондриальную дисфункцию, ведущую к энергетической недостаточности и продукции свободных радикалов, и нарушения метаболизм нейротрансмиттеров.

Обзорная статья написана в рамках выполнения научного проекта с грантовым финансированием Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан «Научное обоснование внедрения технологии tandemной масс-спектрометрии в программу неонатального селективного скрининга на наследственные болезни обмена веществ» (ИРН AP1486996).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Nettlesheim S, Kölker S, Karall D, Häberle J, Posset R, Hoffmann GF, Heinrich B, Gleich F, Garbade SF; Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS); European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD); Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED); Austrian Metabolic Group; Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders -cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jun 15;12(1):111. doi: 10.1186/s13023-017-0661-x.
- 2 Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Apr;65(2):231-246. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.004.
- 3 Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet.* 2019 Sep;64(9):833-847. doi: 10.1038/s10038-019-0614-4.
- 4 Ribas GS, Lopes FF, Deon M, Vargas CR. Hyperammonemia in Inherited Metabolic Diseases. *Cell Mol Neurobiol.* 2021 Oct 19. doi: 10.1007/s10571-021-01156-6.

- 5 Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:32. doi: 10.1186/1750-1172-7-32.
- 6 van Kamebeek CD, Sly WS, Ross CJ, Salvarinova R, Yapliito-Lee J, Santra S, et al. Mitochondrial carbonic anhydrase VA deficiency resulting from CA5A alterations presents with hyperammonemia in early childhood. *Am J Hum Genet.* 2014;94:453–461. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.01.006.
- 7 Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr.* 2003;162:410–416. doi: 10.1007/s00431-003-1347-z
- 8 Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Teles EL, Dionisi-Vici C, Brassier A, et al. Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39:661–672. doi: 10.1007/s10545-016-9938-9.
- 9 Kolker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:1041–1057. doi: 10.1007/s10545-015-9839-3.
- 10 Nagata N, Matsuda I, Oyanagi K. Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *Am J Med Genet.* 1991;39:228–229. doi: 10.1002/ajmg.1320390226.
- 11 Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr Infect Dis.* 1996;43:127–170.
- 12 Waibsren SE, Stefanatos AK, Kok TMY, Ozturk-Hismi B. Neuropsychological attributes of urea cycle disorders: A systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis.* 2019 Nov;42(6):1176-1191. doi: 10.1002/jimd.12146.
- 13 Kolker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:1059–1074. doi: 10.1007/s10545-015-9840-x
- 14 Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:407–414. doi: 10.1007/s10545-005-0303-7.
- 15 Ruegger CM, Lindner M, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Das A, et al. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37:21–30. doi: 10.1007/s10545-013-9624-0.
- 16 Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97:1420–1425. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00952.x.
- 17 Summar ML, Koelker S, Freeddenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, Kirmse B; European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD). Electronic address: <http://www.e-imd.org/en/index.phtml>; Members of the Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC). Electronic address: <http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/ucdc/>. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2013 Sep-Oct;110(1-2):179-80. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.07.008.
- 18 Tuchman M, Lee B, Lichter-Konecki U, Summar ML, Yudkoff M, Cederbaum SD, Kerr DS, Diaz GA, Seashore MR, Lee HS, McCarter RJ, Krischer JP, Batshaw ML; Additional members of Urea Cycle Disorders Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. Cross-sectional multicenter study of patients with urea cycle disorders in the United States. *Mol Genet Metab.* 2008 Aug;94(4):397-402. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.05.004.
- 19 Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, Abeni D. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002 Mar;140(3):321-7. doi: 10.1067/mpd.2002.122394.
- 20 Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, Pedrón-Giner C, Couce ML, Serrano-Nieto J, Pintos-Morell G, Bélanger-Quintana A, Martínez-Pardo M, García-Silva MT, Quijada-Fraile P, Vitoria-Miñana I, Dalmau J, Lama-More RA, Bueno-Delgado MA, Del Toro-Riera M, García-Jiménez I, Sierra-Córcoles C, Ruiz-Pons M, Peña-Quintana LJ, Vives-Piñera I, Moráis A, Balmaseda-Serrano E, Meavilla S, Sanjurjo-Crespo P, Pérez-Cerdá C. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 30;9:187. doi: 10.1186/s13023-014-0187-4.
- 21 Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J; Members of the Urea Cycle Disorders Consortium. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2014 Sep-Oct;113(1-2):127-30. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.001.
- 22 Kim D, Ko JM, Kim YM, Seo GH, Kim GH, Lee BH, Yoo HW. Low prevalence of argininosuccinate lyase deficiency among inherited urea cycle disorders in Korea. *J Hum Genet.* 2018 Jul;63(8):911-917. doi: 10.1038/s10038-018-0467-2.
- 23 Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Vela-Amieva M. Clinical and biochemical characteristics of patients with urea cycle disorders in a developing country. *Clin Biochem.* 2010 Mar;43(4-5):461-6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.12.004.
- 24 Silvera-Ruiz SM, Arranz JA, Häberle J, Angaroni CJ, Bezar M, Guelbert N, Becerra A, Peralta F, de Kremer RD, Laróvere LE. Urea cycle disorders in Argentine patients: clinical presentation, biochemical and genetic findings. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Aug 19;14(1):203. doi: 10.1186/s13023-019-1177-3.
- 25 Brassier A, Gobin S, Arnoux JB, Valayannopoulos V, Habarou F, Kossorotoff M, et al. Long-term outcomes in Ornithine Transcarbamylase deficiency: a series of 90 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:58. doi: 10.1186/s13023-015-0266-1
- 26 Burgard P, Kolker S, Haegel G, Lindner M, Hoffmann GF. Neonatal mortality and outcome at the end of the first year of life in early onset urea cycle disorders -review and meta-analysis of observational studies published over more than 35 years. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39:219–229. doi: 10.1007/s10545-015-9901-1.
- 27 Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, Thimm E, Beblo S, Burlina A, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:116. doi: 10.1186/s13023-016-0493-0.
- 28 Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch Biochem Biophys.* 2013 Aug 15;536(2):101-8. doi: 10.1016/j.abb.2013.04.009.
- 29 Bachmann C. Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. *Eur J Pediatr.* 2003 Dec;162 Suppl 1:S29-33. doi: 10.1007/s00431-003-1347-z.
- 30 Pontoizeau C, Roda C, Arnoux JB, Vignolo-Diard P, Brassier A, Habarou F, Bardier V, Grisel C, Abi-Warde MT, Boddaert N, Kuster A, Servais A, Kaminska A, Hennequin C, Dupic L, Lesage F, Touati G, Valayannopoulos V, Chadefaux-Vekemans B, Oualha M, Eisermann M, Ottolenghi C, de Lonlay P. Neonatal factors related to survival and intellectual and developmental outcome of patients with early-onset urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2020 Jun;130(2):110-117. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.03.003.
- 31 Ah Mew N, Krivitzy L, McCarter R, Batshaw M, Tuchman M, Urea Cycle Disorders Consortium of the Rare Diseases Clinical Research N Clinical outcomes of neonatal onset proximal versus distal urea cycle disorders do not differ. *J Pediatr.* 2013;162:324–329. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.06.065.
- 32 Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M, et al. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35:777–785. doi: 10.1007/s10545-011-9427-0.
- 33 Enns GM. Neurologic damage and neurocognitive dysfunction in urea cycle disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2008 Sep;15(3):132-9. doi: 10.1016/j.spen.2008.05.007.
- 34 Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F. Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan. *Pediatr Int.* 2014 Aug;56(4):506-9. doi: 10.1111/peid.12439.
- 35 Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Nakajima Y, Wada Y, Mochizuki N, Murayama K, Lee T, Mochizuki H, Watanabe Y, Horikawa R, Kasahara M, Nakamura K. Long-term outcome of urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 2021 Jul;44(4):826-837. doi: 10.1002/jimd.12384. Epub 2021 Apr 18.
- 36 Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med.* 2007;356:2282–2292. doi: 10.1056/NEJMoa066596.
- 37 Husson MC, Schiff M, Fouilhoux A, Cano A, Dobbelaere D, Brassier A, et al. Efficacy and safety of i.v. sodium benzoate in urea cycle disorders: a multicentre retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:127. doi: 10.1186/s13023-016-0513-0.
- 38 McBride KL, Miller G, Carter S, Karpen S, Goss J, Lee B. Developmental outcomes with early orthotopic liver transplantation for infants with neonatal-onset urea cycle defects and a female patient with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics.* 2004;114:e523–e526. doi: 10.1542/peds.2004-0198.
- 39 Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Shirouzu Y, Taira K, Sakamoto S, et al. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a

- review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl.* 2005;11:1332–1342. doi: 10.1002/lt.20587
- 40 Meyburg J, Das AM, Hoerster F, Lindner M, Kriegbaum H, Engelmann G, et al. One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects. *Transplantation.* 2009;87:636–641. doi: 10.1097/TP.0b013e318199936a.
- 41 Meyburg J, Hoffmann GF. Liver, liver cell and stem cell transplantation for the treatment of urea cycle defects. *Mol Genet Metab.* 2010;100(Suppl 1):S77–S83. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.01.011.
- 42 Stephenne X, Najimi M, Sibille C, Nassogne MC, Smets F, Sokal EM. Sustained engraftment and tissue enzyme activity after liver cell transplantation for argininosuccinate lyase deficiency. *Gastroenterology.* 2006;130:1317–1323.
- 43 Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.* 8 ed. McGraw-Hill; 2001:1909–63
- 44 McCullough BA, Yudkoff M, Batshaw ML, Wilson JM, Raper SE, Tuchman M. Genotype spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency: correlation with the clinical and biochemical phenotype. *Am J Med Genet.* 2000 Aug 14;93(4):313–9. doi: 10.1002/1096-8628(20000814)93:4<313::aid-ajmg11>3.0.co;2-m.
- 45 Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective analysis. *J Pediatr.* 1999 Mar;134(3):268–72. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70448-8.
- 46 Harada E, Nishiyori A, Tokunaga Y, Watanabe Y, Kuriya N, Kumashiro R, Kuno T, Kuromaru R, Hirose S, Ichikawa K, Yoshino M. Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients: prognostic factors and characteristics of plasma amino acid profile. *Pediatr Int.* 2006 Apr;48(2):105–11. doi: 10.1111/j.1442-200X.2006.02181.x.
- 47 Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, Simpson K, Ah Mew N, MacLeod E. Ornithine Transcarbamylase Deficiency. 2013 Aug 29 [updated 2022 May 26]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
- 48 Anderson A, Gropman A, Le Mons C, Stratakis C, Gandjbakhche A. Evaluation of neurocognitive function of prefrontal cortex in ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2020;129:207–12.
- 49 Messina M, Raudino F, Iacobacci R, Meli C, Fiumara A. New ratio as a useful marker for early diagnosis of proximal urea cycle disorders. *Clin Chim Acta.* 2021;520:154–9.
- 50 Merritt JL 2nd, Brody LL, Pino G, Rinaldo P. Newborn screening for proximal urea cycle disorders: Current evidence supporting recommendations for newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2018;124:109–13.
- 51 Balasubramaniam S, Rudduck C, Bennetts B, Peters G, Wilcken B, Ellaway C. Contiguous gene deletion syndrome in a female with ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2010;99:34–41.
- 52 Ben-Ari Z, Dalal A, Morry A, Pitlik S, Zinger P, Cohen J, Fattal I, Galili-Mosberg R, Tessler D, Baruch RG, Nuoffer JM, Largiadè CR, Mandel H. Adult-onset ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency unmasked by the Atkins' diet. *J Hepatol.* 2010;52:292–5.
- 53 Gerstein MT, Markus AR, Gianattasio KZ, Le Mons C, Bartos J, Stevens DM, Mew NA. Choosing between medical management and liver transplant in urea cycle disorders: A conceptual framework for parental treatment decision-making in rare disease. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43:438–58.
- 54 Posset R, Gropman AL, Nagamani SCS, Burrage LC, Bedoyan JK, Wong D, Berry GT, Baumgartner MR, Yudkoff M, Zielonka M, Hoffmann GF, Burgard P, Schulze A, McCandless SE, Garcia-Cazorla A, Seminara J, Garbade SF, Kolker S, et al. Impact of diagnosis and therapy on cognitive function in urea cycle disorders. *Ann Neurol.* 2019;86:116–28.
- 55 Buerger C, Garbade SF, Dietrich Alber F, Waisbren SE, McCarter R, Kolker S, Burgard P, Urea Cycle Disorders C. Impairment of cognitive function in ornithine transcarbamylase deficiency is global rather than domainspecific and is associated with disease onset, sex, maximum ammonium, and number of hyperammonemic events. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42:243–53.
- 56 Enosawa S, Hsu HC, Yanagi Y, Matsunari H, Uchikura A, Nagashima H. Characterization and treatment responsiveness of genetically engineered ornithine transcarbamylase-deficient pig. *J Clin Med.* 2021;11:10.
- 57 Caldovic L, Abdikarim I, Narain S, Tuchman M, Morizono H. Genotype-Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. *J Genet Genomics.* 2015;42:181–94.
- 58 Engel K, Nuoffer JM, Mühlhausen C, Klaus V, Largiadè CR, Tsiakas K, Santer R, Wermuth B, Häberle J. Analysis of mRNA transcripts improves the success rate of molecular genetic testing in OTC deficiency. *Mol Genet Metab.* 2008;94:292–7.
- 59 Herrera Sanchez MB, Previti S, Bruno S, Fonsato V, Deregibus MC, Kholia S, Petrillo S, Tolosano E, Critelli R, Spada M, Romagnoli R, Salizzoni M, Tetta C, Camussi G. Extracellular vesicles from human liver stem cells restore argininosuccinate synthase deficiency. *Stem Cell Res Ther.* 2017 Jul 27;8(1):176. doi: 10.1186/s13287-017-0628-9.
- 60 Quinonez SC, Lee KN. Citrullinemia Type I. 2004 Jul 7 [updated 2022 Aug 18]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
- 61 Zielonka M, Kölker S, Gleich F, Stützenberger N, Nagamani SCS, Gropman AL, Hoffmann GF, Garbade SF, Posset R, et al. Early prediction of phenotypic severity in citrullinemia type 1. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6:1858–71.
- 62 Posset R, Kölker S, Gleich F, Okun JG, Gropman AL, Nagamani SCS, Scharre S, Probst J, Walter ME, Hoffmann GF, Garbade SF, Zielonka M. Severity-adjusted evaluation of newborn screening on the metabolic disease course in individuals with cytosolic urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2020;131:390–7.
- 63 Häberle J, Rubio V. Disorders of the urea cycle and related enzymes. In: Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J, eds. *Inborn Metabolic Diseases.* Berlin: Springer; 2016 295–30
- 64 Ames EG, Powell C, Engen RM, Weaver DJ Jr, Mansuri A, Rheault MN, Sanderson K, Lichter-Konecki U, Daga A, Burrage LC, Ahmad A, Wenderfer SE, Luckritz KE. Multi-site retrospective review of outcomes in renal replacement therapy for neonates with inborn errors of metabolism. *J Pediatr.* 2022;246:116–122.e1.
- 65 Ziogas IA, Wu WK, Matsuoka LK, Pai AK, Hafberg ET, Gillis LA, Morgan TM, Alexopoulos SP. Liver transplantation in children with urea cycle disorders: the importance of minimizing waiting time. *Liver Transpl.* 2021;27:1799–810.
- 66 Wykowski J, Keller C, Kucybała K. Adult-onset type 1 citrullinemia presenting as postpartum acute liver failure. *Am J Med.* 2022;135:e22–23.
- 67 Häberle J, Pauli S, Schmidt E, Schulze-Eifling B, Berning C, Koch HG. Mild citrullinemia in Caucasians is an allelic variant of argininosuccinate synthetase deficiency (citrullinemia type 1). *Mol Genet Metab.* 2003;80:302–6.
- 68 Kim IK, Niemi AK, Krueger C, Bonham CA, Concepcion W, Cowan TM, Enns GM, Esquivel CO. Liver transplantation for urea cycle disorders in pediatric patients: a single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2013;17:158–67.
- 69 Liu Y, Luo Y, Xia L, Qiu B, Zhou T, Feng M, Wang C, Xue F, Chen X, Han L, Zhang J, Xia Q. Outcome of liver transplantation for neonatal-onset citrullinemia type I. *Transplantation.* 2021;105:569–76.
- 70 Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, Mandel H, Martinelli D, Pintos-Morell G, Santer R, Skouma A, Servais A, Tal G, Rubio V, Huemer M, Dionisi-Vici C. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42:1192–230.
- 71 Miller MJ, Soler-Alfonso CR, Grund JE, Fang P, Sun Q, Eisea SH, Sutton VR. Improved standards for prenatal diagnosis of citrullinemia. *Mol Genet Metab.* 2014;112:205–9.
- 72 Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med.* 2012 May;14(5):501–7. doi: 10.1038/gim.2011.1.
- 73 Erez A, Nagamani SC, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency-argininosuccinic aciduria and beyond. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011 Feb 15;157C(1):45–53. doi: 10.1002/ajmg.c.30289.
- 74 Nagamani SCS, Erez A, Lee B. Argininosuccinate Lyase Deficiency. 2011 Feb 3 [updated 2019 Mar 28]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
- 75 Ficiocioglu C, Mandell R, Shih VE. Argininosuccinate lyase deficiency: longterm outcome of 13 patients detected by newborn screening. *Mol Genet Metab.*

2009;98:273–7.

76 Kho J, Tian X, Wong WT, Bertin T, Jiang MM, Chen S, Jin Z, Shchelochkov OA, Burrage LC, Reddy AK, Jiang H, Abo-Zahrah R, Ma S, Zhang P, Bissig KD, Kim JJ, Devaraj S, Rodney GG, Erez A, Bryan NS, Nagamani SCS, Lee BH. Argininosuccinate lyase deficiency causes an endothelial-dependent form of hypertension. *Am J Hum Genet.* 2018;103:276–87.

77 Kleijer WJ, Garritsen VH, van der Sterre ML, Berning C, Häberle J, Huijman JG. Prenatal diagnosis of citrullinemia and argininosuccinic aciduria: evidence for a transmission ratio distortion in citrullinemia. *Prenat Diagn.* 2006;26:242–7.

78 Therrell BL, Currier R, Lapidus D, Grimm M, Cederbaum SD. Newborn screening for hyperargininemia due to arginase 1 deficiency. *Mol Genet Metab.* 2017 Aug;121(4):308–313. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.06.003.

79 Sun A, Crombez EA, Wong D. Arginase Deficiency. 2004 Oct 21 [updated 2020 May 28]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJJ, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.

80 Sin YY, Price PR, Ballantyne LL, Funk CD. Proof-of-concept gene editing for the murine model of inducible arginase-1 deficiency. *Sci Rep.* 2017;7:2585.

81 Waisbren SE, Gropman AL, Batshaw ML, et al. Improving long term outcomes in urea cycle disorders-report from the Urea Cycle Disorders Consortium. *J Inher Metab Dis.* 2016;39:573–84.

82 Huemer M, Carvalho DR, Brum JM, Ünal Ö, Coskun T, Weisfeld-Adams JD, Schragr NL, Scholl-Bürgi S, Schlune A, Donner MG, Hersberger M, Gemperle C, Riesner B, Ulmer H, Häberle J, Karall D. Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase 1 deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2016;39:331–40.

83 Schlune A, Vom Dahl S, Häussinger D, Ensenauer R, Mayatepek E. Hyperargininemia due to arginase I deficiency: the original patients and their natural history, and a review of the literature. *Amino Acids.* 2015;47:1751–62.

84 Camacho J, Rioseco-Camacho N. Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria Syndrome. 2012 May 31 [updated 2020 Feb 13]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJJ, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.

85 Wild KT, Ganetzky RD, Yudkoff M, Ierardi-Curto L. Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria syndrome causing severe neonatal hyperammonemia. *JIMD Rep.* 2019;44:103–7.

86 Guan HZ, Ding Y, Li DX, Dong H, Song JQ, Jin Y, Zhu ZJ, Sun LY, Yang YL. Clinical diagnosis and treatment of three cases with hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2017;55:428–33.

87 Qadri SK, Ting TW, Lim JS, Jamuar SS. Milder form of urea cycle defect revisited: report and review of hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria (HHH) syndrome diagnosed in a teenage girl presenting with recurrent encephalopathy. *Ann Acad Med Singapore.* 2016;45:563–6.

88 Ono H, Tamada T, Shigematsu Y. Lactate/pyruvate in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Pediatr Int.* 2018; 2018;60:762–4.

89 Silfverberg T, Sahlander F, Enlund M, Oscarson M, Hardstedt M. Late onset hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome - how web searching by the family solved unexplained unconsciousness: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12:274.

90 Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monné M, Boenzi S, Bertini E, Fiermonte G, Dionisi-Vici C. The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:29.

91 Ho B, Mackenzie J, Walia J, Geraghty M, Smith G, Nedvidek J, Guerin A. Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome in pregnancy: Considerations for management and review of the literature. *JIMD Rep.* 2019;46:28–34.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

Қаржыландыру жүргізілмеді.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование – не проводилось.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

Funding - no funding was provided.

Сведения об авторах

Кононец В.И. – старший преподаватель кафедры ЕНД НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: micropaleontolog@yandex.kz, сот.тел. 8771-293-72-91; ORCID 0000-0002-4666-6794

Жармаханова Г.М. – PhD, руководитель кафедры ЕНД НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: gmzh@list.ru, сот.тел. 8701-644-59-87; ORCID 0000-0003-1618-6041

Сырлыбаева Л.М. – старший преподаватель кафедры ЕНД НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: humanawest@mail.ru, сот.тел. 8701-160-55-11; ORCID 0000-0002-6926-8668

Нурбаулина Э.Б. – к.м.н., и.о.доцента кафедры ВОП № 2 НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: eleonora_71@bk.ru, сот.тел. 8701-989-84-10; ORCID 000-0003-0124-2848

Жусупова Ж.Т. – врач-неонатолог отделения патологии новорожденных ОПЦ г.Актобе Республика Казахстан, e-mail: tleuzhanna@mail.ru, сот.тел. 8701-7910795; ORCID 0000-0001-7024-9125

Саханова С.К. – д.м.н., руководитель Научно-практического центра НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: ssk1968@mail.ru, сот.тел. 8701-456-82-68; ORCID 0000-0001-9786-6326

Таутанова А.К. – научный сотрудник отдела научно-аналитической работы НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: nauka@zkm.kz, сот.тел. 8775-332-02-93; ORCID 0000-0001-8971-1455

Балмагамбетова С.К. – PhD, доцент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, e-mail: sau3567@gmail.com, сот.тел. 8701-705-579-4637; ORCID 0000-0003-4080-5383