

Синдром гиперорнитинемии, гипераммониемии, гомоцитруллинурии

Синонимы: синдром ГГГ, дефицит транспортера орнитина в митохондриях

Хосе Камачо, врач, и Наталия Риосеко-Камачо, бакалавр.

[Информация об авторе](#)

Исходная публикация: 31 мая 2012 г.

[Перейти:](#)

Аннотация

Клинические характеристики.

Синдром гиперорнитинемии, гипераммониемии, гомоцитруллинурии (ГГГ) характеризуется разнообразными клиническими проявлениями и возрастом манифестации.

Неонатальный возраст (~12% больных). У новорожденных симптомы гипераммониемии (плохой аппетит, рвота, вялость, низкая температура, учащенное дыхание) проявляются после первых 24-48 часов жизни. Информация об исходе заболевания в долгосрочной перспективе ограничена.

Проявление у младенцев, детей и взрослых (~88%). Болезнь сопровождается:

- Хроническим нейрокогнитивным дефицитом (включая задержку психического развития, атаксию, спастичность, нарушение обучаемости, когнитивное расстройство и/или необъяснимые судорожные припадки);
- Острой энцефалопатией на фоне гипераммониемического криза, вызванного различными факторами; и
- Хроническим нарушением функций печени (необъяснимым повышением уровня печеночных трансаминаз с умеренной коагулопатией, умеренной гипераммониемией и непереносимостью белка или без таковых).

Неврологические показатели и когнитивные способности могут продолжать ухудшаться, несмотря на ранний метаболический контроль, предотвращающий развитие гипераммониемии.

Постановка диагноза/исследование.

Синдром ГГГ обусловлен мутацией [гена](#) *SLC25A15*, который кодирует ORNT1 (транспортер орнитина в митохондриях 1), являющийся частью орнитинового цикла и пути биодegradации орнитина. Метаболическая триада устойчивой гиперорнитинемии, эпизодической или постпрандиальной гипераммониемии и наличие гомоцитруллина в моче позволяет поставить диагноз синдрома ГГГ.

Медицинская помощь.

Лечение проявлений: неотложную и длительную медицинскую помощь лучше всего оказывать под руководством соответствующего специалиста. Первостепенное значение имеет использование установленных протоколов для быстрого контроля случаев гипераммониемии посредством прекращения потребления белка, внутривенного введения глюкозы и, в случае необходимости, аргинина и лекарственных средств для выведения из

организма аммиака - бензоата натрия и фенилацетата натрия. Гемодиализ выполняется при сохранении гипераммониемии и/или ухудшения неврологического статуса.

Профилактика первичных проявлений: больные с синдромом ГГГ должны соблюдать соответствующую их возрасту диету с дополнительным приемом цитруллина и фенилбутирата натрия для поддержания концентрации аммиака, глутамина, аргинина и незаменимых аминокислот в плазме в пределах нормального диапазона. Примечание: трансплантация печени не показана: хоть это и может помочь в лечении гипераммониемии, однако ситуация с неврологической патологией останется неизменной.

Наблюдение: регулярное измерение роста, веса и окружности головы с момента постановки диагноза до подросткового возраста. Регулярная оценка концентрации аммиака в плазме, аминокислот в плазме и моче, органических и оротовой кислот в моче, исходя из возраста, соблюдения требований, и осуществление метаболического контроля. Особое внимание следует уделять незначительным изменениям в настроении, поведении и питании и/или появлению рвоты, что может говорить об увеличении концентрации глутамина и аммиака в плазме. Периодическая оценка неврологического статуса на предмет ухудшения даже при нормальной метаболической панели.

Вещества/обстоятельства, которых следует избегать: избыточное потребление пищевого белка, не рекомендованных белковых добавок, например, тех, которые используются во время выполнения физических упражнений; длительное голодание в случае болезни или потери веса; использование внутривенных стероидов и применение вальпроевой кислоты, которая усугубляет гипераммониемию при нарушениях орнитинового цикла.

Оценка состояния родственников, находящихся в группе риска: если известны случаи проявления болезни в семье, проведите [молекулярно-генетическое исследование](#) с целью определения генетического статуса всех родственников, входящих в группу риска, для постановки раннего диагноза и назначения лечения, возможно, даже до манифестации симптомов.

Ведение беременности: о случаях проявления синдрома ГГГ у беременных женщин не сообщалось. Строго контролируемые эпидемиологические исследования по изучению воздействия бензоата натрия, фенилацетата или фенилбутирата на плод во время беременности не проводились.

Генетическая консультация.

Синдром ГГГ наследуется по [аутосомно-рецессивному](#) типу. Согласно концепции, у каждого родного брата или сестры [пациента](#) вероятность возникновения заболевания составляет 25%. В 50% случаев брат или сестра могут быть асимптоматическими [носителями](#) заболевания, а 25% являться здоровыми и не быть носителями. Проведение проверки на статус носителя всех членов семьи, входящих в группу риска, как и пренатального исследования в случае высокого риска возможно при ранее выявленных патогенных вариантах в семье. Следует отметить, что, учитывая выраженную фенотипическую изменчивость, которая наблюдается среди больных с теми же патогенными вариантами SLC25A15, возможно, что у двух родственников с указанным заболеванием могут быть совершенно разные клинические исходы в результате проведенного лечения.

Диагноз

Клинический диагноз

Синдром гиперорнитинемии, гипераммониемии, гомоцитруллинурии (ГГГ) обусловлен мутацией [гена SLC25A15](#), который кодирует ORNT1 (транспортер орнитина в митохондриях 1), являющийся частью орнитинового цикла и пути биodeградации орнитина.

Клиническое проявление

Неонатальный возраст (~12% больных). Согласно полученным результатам исследований, гипераммониемия обычно развивается через 24-48 часов после начала кормления. Может наблюдаться летаргия, сонливость, отказ от пищи, рвота, тахипноэ с респираторным алкалозом и/или судорожные припадки.

Проявление у младенцев, детей и взрослых (~88%). Болезнь может сопровождаться:

- Хроническим нейрокognитивным дефицитом, включая задержку психического развития, атаксию, спастичность, нарушение обучаемости, когнитивное расстройство и/или необъяснимые судорожные припадки;
- Острой энцефалопатией на фоне гипераммониемического криза, который может быть вызван инфекцией, голоданием или травмой (или без видимых причин), а также проявляться в виде летаргии, снижения аппетита, тошноты, рвоты, учащенного дыхания и судорожных припадков
- Хроническим нарушением функций печени, которое характеризуется необъяснимым повышением уровня печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) с умеренной коагулопатией, умеренной гипераммониемией и непереносимостью белка или без таковых.

Исследование

Метаболическая триада эпизодической или постпрандиальной гипераммониемии, устойчивой гиперорнитинемии и присутствия гомоцитруллина в моче позволяет поставить диагноз синдрома ГГГ.

Примечание: неполная метаболическая триада можно наблюдаться в том случае, если: (1) у больного, потребление белков у которого было ограничено в раннем детстве, могла никогда не возникать гипераммониемия; (2) [больной](#), который обратился в медицинское учреждение за помощью в связи с нарушением обучаемости, имеет [изолированную](#) устойчивую гиперорнитинемию на момент проведения оценки состояния; (3) отсутствие гомоцитруллина в моче может быть связано с диетой с низким содержанием белка.

Эпизодическая или постпрандиальная легкая-умеренная гипераммониемия. Концентрации аммиака в плазме 42 больных с синдромом ГГГ на момент постановки диагноза (в период с 2006г. по 2011г.) представлены в [Таблице 1](#) [[Camacho et al 2006](#), [Fecarotta et al 2006](#), [Al-Hassnan et al 2008](#), [Debray et al 2008](#), [Mhanni et al 2008](#), [Tessa et al 2009](#), [Tezcan et al 2011](#)].

При синдроме ГГГ степень проявления гипераммониемии, как правило, значительно ниже, чем в случае других нарушений орнитинового цикла, таких как дефицит орнитинтранскарбамилазы (ОТК), аргининосукцинат-синтетазы (АСС) или карбамоилфосфатсинтетазы-1 (КФС-1) (см. [Нарушения орнитинового цикла](#)).

Примечание: после назначения [большому](#) диеты с низким содержанием белка и лечения с применением фенилбутирата натрия (см. [Медицинская помощь](#)) концентрация аммиака в плазме возвращается к нормальным значениям.

Таблица 1.

Концентрация аммиака в плазме при синдроме ГГГ, исходя из возраста манифестации

Исследование	Концентрация аммиака в плазме, исходя из возраста манифестации, мкмоль/л ¹			
	Неонатальный возраст (n=4)	Первые 3 года жизни (n=21)	Детский возраст (n=9)	Подростковый возраст – зрелый возраст (n=8)
Fecarotta et al [2006]		141		
Camacho et al [2006]		45	43 55 100	40
Debray et al [2008]	173	49 54 58 100 109 120 217 315	119 139 216 325	64 125 250
Mhanni et al [2008]		98 186		
Tessa et al [2009]	100 400 700	62 75 96 125 137 200 321 370	235	222 306

Исследование	Концентрация аммиака в плазме, исходя из возраста манифестации, мкмоль/л ¹			
	Неонатальный возраст (n=4)	Первые 3 года жизни (n=21)	Детский возраст (n=9)	Подростковый возраст – зрелый возраст (n=8)
Al-Hassnan et al [2008]		532	54	77
Tezcan et al [2011]				140

1.

Верхняя граница нормы концентрации аммиака в плазме может меняться в зависимости от конкретной лаборатории, однако значение 50 мкмоль/л или меньше, как правило, считается нормальным для большинства новорожденных, младенцев, детей и взрослых. Тем не менее, были зарегистрированы и более высокие верхние границы концентрации аммиака в плазме среди новорожденных (100 мкмоль/л) (см. [Дефицит аргининосукцинатазы](#)).

Гиперорнитинемия (повышенная концентрация орнитина в плазме). В момент постановки первоначального диагноза концентрация орнитина в плазме может варьироваться от 200 до 1100 мкмоль/л (при стандартных показателях 30-110 мкмоль/л).

Примечание: даже если значительное снижение концентрации орнитина в плазме и имеет место при соблюдении диеты с низким содержанием белка, показатели очень редко приходят в норму.

Гомоцитруллинурия (присутствие гомоцитруллина в моче). Среди пациентов с синдромом ГГГ гомоцитруллинурия является ключевым признаком болезни; тем не менее, есть и исключения: у некоторых младенцев с неонатальным дебютом синдрома ГГГ отсутствовала экскреция гомоцитруллина в значительном количестве, а у больных с синдромом ГГГ, ограниченных в потреблении белка, наблюдалась минимальная экскреция гомоцитруллина или полное ее отсутствие [[Korman et al 2004](#), [Valle & Simell 2001](#)]. У здоровых пациентов гомоцитруллин в моче не обнаруживается.

Примечание: (1) в детских смесях можно найти гомоцитруллин, образуемый из-за карбамилрования лизина в процессе производства, что может привести к ложноположительному результату; (2) в лабораториях, которые не определяют концентрацию гомоцитруллина напрямую, повышение экскреции метионина (при нормальной концентрации метионина в плазме) может свидетельствовать о развитии гомоцитруллинурии, поскольку пиковые показатели гомоцитруллина и метионина перекрываются [[Camacho et al 2006](#)].

Дополнительные наблюдаемые клинические биохимические отклонения:

- Повышенная концентрация глутамина в плазме. При гипераммониемии вероятно значительное повышение концентрации глутамина в плазме. Несмотря на это, в то время как концентрация аммиака в плазме может вернуться к нормальным значениям, концентрация глутамина в плазме может оставаться умеренно повышенной (1,5-2-кратное превышение верхних границ контрольных значений).
- Низкая (и низкая в пределах нормы) концентрация лизина в плазме

- Повышенная мочевая экскреция:
 - Орнитина. Степень мочевой экскреции орнитина не коррелирует с концентрацией орнитина в плазме [Valle & Simell 2001].
 - Оротовой кислоты. Повышенная мочевая экскреция оротовой кислоты может варьироваться от человека к человеку независимо от степени гипераммониемии и метаболического контроля.
 - Органических кислот. Повышение мочевой экскреции компонентов цикла Кребса (сукцинаты, цитраты, фумаровые и α -кетоглутаровые компоненты) и лактата описано в ряде отчетов [Korman et al 2004, Fecarotta et al 2006].

Клеточный митохондриальный транспорт радиомаркированного ^{14}C -орнитина в культуре фибробластов кожи. Культивированные фибробласты людей с нулевыми аллелями подтверждают снижение транспорта орнитина примерно на 75%-80%, таким образом, можно предположить наличие остаточного транспорта, который может быть опосредован избыточными транспортерами [Camacho et al 1999, Camacho et al 2003]. Корреляция между транспортом орнитина, генотипом и фенотипом отсутствует [Camacho et al 1999, Camacho et al 2006]. Синдром ГТГ может быть подтвержден посредством исследования клеточного митохондриального транспорта радиомаркированного ^{14}C -орнитина в культуре фибробластов кожи.

Молекулярно-генетическое исследование

Ген *SLC25A15* (ранее известный как *ORNT1*) – это единственный ген, мутация которого, как известно, способна привести к развитию синдрома гиперорнитинемии, гипераммониемии, гомоцитруллинурии (ГТГ) [Camacho et al 1999].

Клинические исследования

Таблица 2.

Краткое описание молекулярно-генетического исследования, применяемого в случае синдрома гиперорнитинемии, гипераммониемии, гомоцитруллинурии (ГТГ)

Ген ¹	Метод проведения исследования	Выявленные аллельные варианты ²	Частотность выявления вариантов согласно методу проведения исследования ³
<i>SLC25A15</i>	Секвенирование ⁴	Варианты последовательностей	99%
	Целевой анализ для патогенных вариантов	c.562_564delTTC ⁵	100% для целевого варианта
	Анализ делеций/ <u>дупликаций</u> ⁶	Делеции экзона или целого <u>гена</u>	См. сноску 7

2. См. [Таблицу А. Гены и базы данных](#) для получения информации о [локусах хромосом](#) и белках.
 3. См. [Молекулярная генетика](#) для получения информации об аллельных вариантах.
 4. Использование выбранного метода проведения исследования для обнаружения варианта, который присутствует в указанном [гене](#).
 5. Примеры патогенных вариантов, выявленных посредством [секвенирования](#), могут предусматривать незначительные внутригенные делеции/инсерции, а также мутации типа [миссенс](#), [нонсенс](#) и варианты [сайта сплайсинга](#); как правило, делеции/дупликации [экзона](#) или целого [гена](#) не наблюдаются. Для ознакомления с вопросами, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов секвенирования, нажмите [здесь](#).
 6. р.Phe188del (с.562_564delTTC) является преобладающей мутировавшей [аллелью](#); имеется у ~50% [больных](#), большинство из которых франко-канадского происхождения.
 7. Исследование, определяющее делеции/дупликации, довольно нелегко провести, основываясь на [секвенировании](#) кодирующей и фланкирующей [интронных](#) областей геномной ДНК при наличии огромного разнообразия методов, которые могут быть использованы: [количественная ПЦР](#), ПЦР длинных фрагментов, мультиплексная амплификация лигированных зондов (МАЛЗ) и [хромосомный микроматричный анализ](#) (ХМА), в рамках которого рассматривается сегмент [гена/хромосомы](#).
- Сообщалось об одной микроделеции [экзона-интрона](#) (~4,5 т.н.) [[Camacho et al 1999](#)].

Стратегия проведения исследования

Для подтверждения/постановки диагноза у симптоматического [пробанда](#), сначала необходимо выполнить анализ концентрации аммиака в плазме, аминокислот в плазме; аминокислот, органических кислот и оротовой кислоты в моче.

- Обнаружение классической метаболической триады эпизодической или постпрандиальной гипераммониемии, стойкой гиперорнитинемии и мочевой экскреции гомоцитруллина свидетельствует о диагнозе «синдром ГГГ».
- Если биохимические результаты неоднозначны, для подтверждения диагноза может быть проведено [молекулярно-генетическое исследование SLC25A15](#): сначала выполняется [секвенирование](#), а затем [делеционный/дупликационный анализ](#) при условии выявления лишь одной мутированной аллели *SLC25A15* или при ее отсутствии.

Скрининг новорожденного (СН). В США исследование на определение синдрома ГГГ проводится в рамках некоторых программ [скрининга новорожденных](#) (в Калифорнии, Орегоне, Массачусетсе, Миссисипи, Небраске, Нью-Йорке, Северной Дакоте, Пенсильвании, Южной Дакоте и Теннесси). Тем не менее, тандемная масс-спектрометрия (ТМС) - стандартная методика скрининга новорожденных - вероятно, не является достаточно надежной в плане обнаружения у новорожденных детей синдрома ГГГ. В рамках недавнего исследования новорожденных, проведенного в Канаде на изолированной популяции северной части провинции Саскачеван, где представлена смесь жителей франко-канадского и коренного происхождения с высоким риском [патогенного варианта](#) р.Phe188del (с.562_564delTTC) *SLC25A15*, образцы, взятые у младенцев с синдромом ГГГ, который был определен посредством [молекулярно-генетического исследования](#), не показали повышенного уровня орнитина в плазме при проведении ТМС [[Sokoro et al 2010](#)]. Данный факт позволяет предположить, что повышение уровней орнитина в плазме происходит после нескольких первых дней жизни, когда, как правило, и берутся образцы крови для СН.

Примечание: вполне вероятно, что синдром ГГГ был включен в некоторые программы СН в связи с тем, что проведение измерений концентрации орнитина в плазме (как и в случае с

аргинином) не вызывает особых трудностей с технической точки зрения. До публикации исследования [Sokoro et al \[2010\]](#) неэффективность СН при выявлении синдрома ГГГ была неизвестна. Необходимо проведение дальнейших ретроспективных исследований касательно концентрации орнитина в образцах, взятых при СН, у лиц с подтвержденным синдромом ГГГ.

Проведение проверки на статус носителя всех членов семьи, входящих в группу риска возможно при ранее выявленных патогенных вариантах в семье.

У гетерозигот (например, братья и сестры родителей и [носителя](#)) не обнаруживаются биохимические аномалии в плазме крови или моче; таким образом, [молекулярно-генетическое исследование](#) представляет собой единственный надежный метод определения носителя.

Примечание: носители являются гетерозиготными в отношении данного [аутосомно-рецессивного](#) нарушения и не находятся в группе риска.

Пренатальная диагностика беременных женщин, входящих в группу риска, может быть проведена посредством [молекулярно-генетического исследования](#), если патогенные варианты ранее были обнаружены у кого-либо из членов семьи.

Предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) для беременных женщин, находящихся в группе риска, требует проведения предварительной идентификации патогенных вариантов среди других членов семьи.

[Перейти:](#)

Клинические характеристики

Клиническое описание

В целом, возраст дебюта и клиническая манифестация у больных с синдромом гиперорнитинемии, гипераммониемии и гомоцитруллинурии (ГГГ) различны.

Момент дебюта можно разделить на четыре разных возрастных периода: неонатальный возраст, первые три года жизни, детский возраст, а также подростковый возраст – зрелый возраст.

Неонатальный дебют отмечается у ~12% больных. Как правило, течение заболевания в пренатальном и перинатальном периоде происходит без осложнений. Манифестация заболевания в данном возрасте неотличима от других расстройств орнитинового цикла: младенцы асимптоматичны первые 24-48 часов, а затем наблюдаются эпизоды плохого аппетита, рвоты, летаргии, снижения температуры, и/или учащенного дыхания, связанные с гипераммониемией (см. [Таблицу 1](#)).

Мало что известно об отдаленных последствиях у лиц с неонатальным дебютом синдрома ГГГ:

- У одного ребенка с неонатальным дебютом и первоначальной концентрацией аммиака в плазме 317 мкмоль/л в возрасте 18 месяцев были зафиксированы: нормальный рост и развитие и хорошие результаты нейровизуализации. Контрольная визуализация головного мозга в возрасте шести лет была в пределах нормы [[Salvi et al 2001](#)].

- У близнецов женского пола в возрасте 6 лет, находившихся в состоянии летаргии и комы в неонатальном периоде, развились пирамидальные признаки [Tessa et al 2009]. У близнеца с более высокой концентрацией аммиака в плазме (700 мкмоль/л) наблюдались судороги и значительное снижение умственной деятельности, в то время как у близнеца с более низкой концентрацией аммиака в плазме (100 мкмоль/л) было зафиксировано лишь умеренное когнитивное нарушение.
- В двух других случаях неонатального дебюта, проанализированных в позднем подростковом возрасте, были выявлены пирамидальные признаки в нижних конечностях (гиперрефлексия, клонус, походка на цыпочках и/или спастическая атаксия) и умеренная атрофия коры головного мозга при нейровизуализации [Salvi et al 2001].

Дебют заболевания в младенческом, детском и взрослом возрасте составляет примерно 88%: в младенческом возрасте или в возрасте до трех лет – примерно 40%, в детстве – около 29%, а в подростковом-зрелом возрасте – примерно 19% [Salvi et al 2001, Korman et al 2004, Fecarotta et al 2006, Al-Hassnan et al 2008, Debray et al 2008, Mhanni et al 2008, Tessa et al 2009, Tezcan et al 2011].

У больных этой группы, обратившихся за медицинской помощью по причине легкой степени гипераммониемии с нарушениями функций печени или без таковых, или по причине задержки развития, умственной отсталости, нарушения обучаемости, повторяющейся рвоты, атаксии и/или судорог.

Даже при нормальных уровнях аммиака, наличие в анамнезе непереносимости белка или неврологических симптомов, дающих основание предположить гипераммониемию (периоды летаргии, тошноты, рвоты, снижения аппетита, головной боли, изменения настроения или поведения), иногда может быть выявлено во время первоначального осмотра пациента. Образованному мужчине в возрасте 35 лет без проблем с обучаемостью, заболеваний печени, психических заболеваний или неврологических расстройств был поставлен диагноз синдрома ГГГ после прекращения соблюдения вегетарианской диеты [Tezcan et al 2011]. В двух предыдущих случаях кровных родственников с дебютом синдрома ГГГ во взрослом возрасте умеренность фенотипа частично была связана с соблюдением вегетарианской диеты [Tuchman et al 1990].

Когнитивное развитие больных с синдромом ГГГ колеблется от нормального до тяжелых нарушений, при этом у большинства наблюдается умеренное нейрокогнитивное ухудшение. В некоторых случаях дебют заболевания в подростковом и зрелом возрасте проявлялся в виде значительных неврологических нарушений, таких как спастичность и атаксия без когнитивных нарушений. Следует отметить, что пирамидальные признаки в нижних конечностях (гиперрефлексия, клонус, ходьба на цыпочках и/или спастическая атаксия) могут развиваться через несколько лет после первоначального диагноза [Salvi et al 2001, Debray et al 2008].

Несмотря на раннее выявление и надлежащий метаболический контроль (т.е. отсутствие гипераммониемии), состояние некоторых людей с синдромом ГГГ продолжало ухудшаться с неврологической точки зрения вместе с прогрессирующим повреждением пирамидального тракта и когнитивными ухудшениями [Debray et al 2008]. У некоторых лиц с дебютом заболевания в раннем детстве в качестве преобладающих нарушений наблюдались нарушения походки и спастичность.

Нарушение функций печени было зафиксировано у 20-25% больных, которое, как правило, проявлялось в виде легкой коагулопатии и повышенного содержания ферментов печени (АСТ и АЛТ) с гипераммониемией или без таковой. В ряде случаев была выявлена острая печеночная недостаточность с последующей трансплантацией печени [Fecarotta et al

[2006, Mhanni et al 2008](#)]. Тем не менее, нарушение функции печени, которое может произойти при первичной клинической манифестации заболевания, не вызывает длительных осложнений. После лечения гипераммониемии стандартной внутривенной инфузией декстрозы и аргинина и ограничения потребления белка, функции печени восстанавливаются [[Korman et al 2004](#), [Camacho et al 2006](#), [Fecarotta et al 2006](#), [Debray et al 2008](#), [Mhanni et al 2008](#), [Tessa et al 2009](#)].

Нейровизуализация при синдроме ГГГ выявила случаи корковой или субтенториальной атрофии, демиелинизации, инсультоподобных поражений и/или кальцификации базальных ганглиев [[Salvi et al 2001](#), [Camacho et al 2006](#), [Al-Hassnan et al 2008](#)].

Корреляции генотип-фенотип

Генотип *SLC25A15* (*ORNT1*) не коррелирует с клиническим или биохимическим **фенотипом** синдрома ГГГ. При проведении функциональных исследований аллельных вариантов *SLC25A15* с помощью клеточной культуры *in vitro* и исследований реконструкции липосом не было выявлено **корреляции генотип-фенотип** [[Fiermonte и др. 2003](#), [Camacho и др. 2006](#)]: некоторые патогенные **миссенс** и **нонсенс** варианты *SLC25A15* ([p.Phe188del](#), [p.Thr32Arg](#) и [p.Gly190Asp](#)) имели умеренную остаточную функцию, тогда как другие ([p.Gly220Arg](#), [p.Arg179Ter](#), [p.Gly27Arg](#), [p.Arg275Gln](#) и [p.Arg275Ter](#)) совсем не функционировали. У лиц с полностью нефункциональными аллельными вариантами *SLC25A15* не наблюдалась неонатальная гипераммониемия.

Номенклатура

Название «синдром гиперорнитинемии/гипераммониемии/гомоцитруллинурии (ГГГ)» было предложено доктором Вивиян Ши (Vivian Shih) в 1969 году для обозначения нарушения, при котором «блокирование метаболического пути орнитина» приводит к получению биохимических результатов, «не соответствующих результатам у пациентов с подтвержденной **недостаточностью орнитинтранскарбамилазы в печени**».

В 1999 году после идентификации *ORNT1* (не известного как *SLC25A15*) - **гена**, кодирующего *ORNT1*, был введен термин «недостаточность *ORNT1*», который использовался равнозначно термину «синдром ГГГ».

Распространенность

С момента описания первого клинического случая синдрома ГГГ [Shih и др. \[1969\]](#) в литературе сообщалось о примерно 85 случаях синдрома ГГГ.

Хотя встречаемость синдрома ГГГ в общей популяции неизвестна, его распространенность является наивысшей у франко-канадцев из-за **варианта-основателя** *SLC25A15* [c.562_564delTTC](#) ([p.Phe188del](#)), определенного в данной популяции [[Camacho и др. 1999](#), [Debray и др. 2008](#)]. В недавнем исследовании предполагается, что встречаемость синдрома ГГГ в изолированной смешанной популяции северного Саскачевана, состоящей из франко-канадцев и коренных жителей, составляет 1:5500 [[Sokoro и др. 2010](#)].

У выходцев из Японии и Италии с подтвержденным синдромом ГГГ, которые представлены когортами на порядок больше, имеется несколько различных патогенных вариантов *SLC25A15*.

[Перейти:](#)

Генетические (аллельные) расстройства

Неизвестно, чтобы другие клинические или биохимические фенотипы, кроме представленных в *GeneReview*, были связаны с мутацией *SLC25A15*.

[Перейти:](#)

Дифференциальная диагностика

Гипераммониемия. В большинстве случаев у новорожденных с гипераммониемией и дебютом синдрома ГГГ в неонатальном периоде первоначально подозревают сепсис.

Аналогично нарушениям орнитинового цикла, синдром ГГГ должен быть включен в дифференциальную диагностику у каждого пациента с гипераммониемией, в том числе женщин, у которых наблюдалась гипераммониемия в течение или после беременности. Дебют и степень серьезности результатов при синдроме ГГГ более переменчивы и менее тяжелые по сравнению с нарушениями орнитинового цикла, например, [недостаточностью орнитинтранскарбамилазы \(ОТС\)](#) или недостаточностью карбамилфосфатсинтазы (CPS-I). При нарушениях орнитинового цикла обычно наблюдается [изолированное](#) повышение концентрации аммиака в плазме крови и метаболический алкалоз. Анализ содержания аминокислот в плазме крови и моче, анализ содержания органических кислот и определение оротовой кислоты в моче позволяют диагностировать специфическое нарушение орнитинового цикла (см. [Нарушения орнитинового цикла](#)) или синдром ГГГ.

Развернутый биохимический анализ крови, определение лактатов/пируватов, газов артериальной крови и анализ мочи всегда должны включаться в обследование пациентов с повышенной концентрацией аммиака в плазме крови для оценки состояния, в том числе:

- Органической ацидемии (наблюдается при ацидозе).
- [Лизинурической непереносимости белка](#) (низкая концентрация орнитина в плазме).
- Нарушения окисления жирных кислот (связанного с гипогликемией).
См. [Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы \(MCAD\)](#).
- [Недостаточности пируваткарбоксилазы](#) (наблюдается при молочном ацидозе и гипогликемии).

Гиперорнитинемия. Единственное условие, которое вызывает хроническое повышение концентрации орнитина в плазме, представляет собой недостаточность орнитинаминотрансферазы (ОАТ) - фермента матрикса митохондрий, участвующего в пути расщепления орнитина. Однако дефицит ОАТ никогда не проявляется неврологическими и клиническими биохимическими симптомами синдрома ГГГ (например, повышение концентрации аммиака и глутамина в плазме, присутствие гомоцитруллина и/или оротовой кислоты в моче). Дефицит ОАТ проявляется, главным образом, офтальмологическими нарушениями, известными как гиперорнитинемия с дольчатой атрофией хориоидеи и сетчатки, что проявляется в виде хориоретинальной дегенерации с потерей периферического зрения, никталопией и часто задней субкапсулярной катарактой [[Valle и Simell 2001](#)].

Учитывая, что неврологическое проявление синдрома ГГГ вне обострения может быть неотличимо от первичного митохондриального заболевания, также следует провести анализ мочи на содержание органических кислот. В некоторых случаях при синдроме ГГГ отмечалось присутствие в моче компонентов цикла Кребса (сукцината, фумарата, цитрата и α -кетоглутарата) и лактата [[Korman и др. 2004](#)]. Такой характер выведения органических кислот, который чаще всего наблюдается у детей и взрослых с

нарушениями митохондриального комплекса I или III, может создать впечатление, что пациенты с синдромом ГТГ имеют первичный, а не вторичный дефект митохондрий.

Гомоцитруллинурия. В дифференциальную диагностику синдрома ГТГ должны быть включены другие состояния, при которых может наблюдаться гомоцитруллинурия:

- Гомоцитруллин представляет собой побочный продукт молочноконсервной продукции, который образуется при реакции цианата с терминальной ε-аминогруппой лизина. В консервированных молочных смесях цианат вырабатывается при расщеплении мочевины под воздействием тепла. При получении гомоцитруллина из таких источников пищи он всасывается в тонком кишечнике через транспортную систему, аналогичную системе для катионоактивных аминокислот, и выводится с мочой [Valle и Simell 2001]. Наоборот, гомоцитруллинурия, выявленная у новорожденных, получавших только глюкозу в/в (и при отсутствии источника белка в рационе), указывает на наличие метаболического расстройства.
- Было отмечено, что у некоторых пациентов с [лизинурической непереносимостью белка](#) выделяется гомоцитруллин [Palacín и др. 2004]. Хотя у этих пациентов также может быть гипераммониемия, их клинический биохимический профиль демонстрирует низкую концентрацию орнитина, лизина и аргинина в плазме, а также постоянное выделение с мочой лизина, орнитина и аргинина.
- Гомоцитруллинурия также наблюдалась при [недостаточности аргиназы](#), однако при данном расстройстве концентрация аргинина в плазме увеличивается, и гомоаргинин выводится с мочой [Valle и Simell 2001].

Неврологические данные. У пациентов с дебютом заболевания в раннем детстве с преобладающим нарушением походки и мышечной спастичностью дифференциальная диагностика включает церебральный паралич и [врожденную спастическую параплегию с ранним дебютом](#).

[Перейти:](#)

Лечение

Исследования после постановки первоначального диагноза

Для определения степени тяжести заболевания и рекомендаций для пациентов с диагнозом синдром гиперорнитинемии/гипераммониемии/гомоцитруллинурии (ГТГ) рекомендуется выполнение следующих исследований:

- Нейрокогнитивная оценка состояния пациента [с нарушениями](#), в том числе визуализация головного мозга.
- Оценка успеваемости в школе с повышенным вниманием к возможным нарушениям обучаемости.

Лечение симптомов

Особо важным при лечении пациентов с синдромом ГТГ является своевременный контроль эпизодов гипераммониемии, которые могут быть вызваны изменениями рациона (например, употребление белка с пищей), инфекциями, голоданием или травмой или не иметь очевидной причины. Длительное лечение пациентов [с нарушениями](#) направлено на профилактику эпизодов гипераммониемии и попытки снизить уровень орнитина в плазме крови.

Критично, чтобы неотложное и длительное лечение пациентов с синдромом ГГГ проводилось совместно со специалистом по метаболизму.

Лечение острых эпизодов гипераммониемии. Определение концентрации аммиака в плазме крови, развернутый биохимический анализ крови, газы артериальной крови, клинический анализ крови и дифференциальный анализ (для оценки инфекционного процесса), общий анализ мочи, определение аминокислот в моче и плазме и оротовой кислоты в моче.

При концентрации аммиака в плазме крови ≥ 100 -125 мкмол/л (~ в 2 раза выше контрольного значения) следует немедленно начать лечение.

Следует отменить пероральное питание до стабилизации состояния пациента из-за возможной рвоты на фоне гипераммониемии и/или некоторых лекарственных препаратов, вводимых внутривенно для стимулирования выведения аммиака (например, как часть терапии поглощения азота). При таком подходе также отменяется употребление белка.

Первая внутривенная инфузия должна представлять собой раствор 10% декстрозы в 1/4 нормального физиологического раствора и 20 мЭкв/литр КСl двукратно; концентрации аммиака и глюкозы/Na/K/Cl/CO₂ должны отслеживаться каждые два часа или при изменении неврологического статуса. Важно отметить, что пациенты имеют различный неврологический ответ на повышение концентрации аммиака: пациенты с синдромом ГГГ более вероятно отреагируют на первую в/в инфузию декстрозы с нормализацией концентрации аммиака в плазме по сравнению с пациентами с нарушениями орнитинового цикла, например, с дефицитом ОТС или ASS. Если клиническое состояние пациента не улучшается, к схеме лечения добавляется дополнительная инфузия аргинина и препаратов для выведения аммиака.

См. опубликованные протоколы лечения острых эпизодов гипераммониемии, аналогичные протоколам при недостаточности ОТС [[Brusilow и Horwich 2001](#)]. Эти протоколы включают добавление аргинина и внутривенные болюсные и поддерживающие инфузии лекарственных препаратов для выведения аммиака, инфузии натрия бензоата и натрия фенилацетата. Консорциум Новой Англии по метаболическим программам имеет полный набор [протоколов и алгоритмов лечения](#) в свободном доступе.

Усиленная начальная доза аргинина, бензоата и фенилацетата представлена в [Таблице 3](#).

Таблица 3.

Усиленная начальная доза аргинина, бензоата и фенилацетата по возрастным группам

Инфузия ¹	Новорожденные и дети	Подростки и взрослые
10% аргинин HCl	210 мг/кг/день	4,0 г/м ²
Натрия бензоат	250 мг/кг/день	5,5 г/м ²
Натрия фенилацетат	250 мг/кг/день	5,5 г/м ²

1. Смешивают растворы аргинина, бензоата и фенилацетата в 10% растворе декстрозы в дозировке 25 мл 10% декстрозы/кг и вводят внутривенно в течение 90 мин. Растворы с содержанием аргинина, бензоата и

фенилацетата должны быть введены вместе с 10% раствором декстрозы + 1/4 физиологического раствора + 20 мЭк/л KCL.

При стабилизации уровня аммиака аналогичный раствор с аргинином, бензоатом и фенилацетатом вводят через 24 часа.

Примечание: все препараты аргинина и препараты для выведения аммиака должны быть дважды или трижды проверены, принимая во внимание возможность лекарственной интоксикации при применении высоких доз или продолжающейся интоксикации ЦНС аммиаком при введении низких доз. При отсутствии растворов натрия бензоата или натрия фенилацетата следует выполнить инфузию аргинина.

Таблица 4.

Механизм действия лекарственных средств при лечении гипераммониемии

Лекарственный препарат	Действие
Глюкоза	<ul style="list-style-type: none">• Повышает уровень инсулина.• Вызывает анаболическое состояние.• Обладает протеинсберегающим эффектом за счет аминокислот скелетной мускулатуры.
Аргинин ¹	<ul style="list-style-type: none">• Необходим в качестве добавки для пациентов с нарушением орнитинового цикла.• Стимулирует секрецию инсулина.• Играет роль на первом этапе синтеза креатина².
Натрия бензоат ³	<ul style="list-style-type: none">• Образует бензоат-глицин (гиппурат) посредством реакции бензоил-кофермент А:глицинацилтрансфераза⁴.• Удаляет одну аминогруппу в молекуле мочевины.
Натрия фенилацетат ³	<ul style="list-style-type: none">• Образует соединение фенилацетат-глутамин в ходе реакции фенилацетат-кофермент А:глутаминацетилтрансфераза⁴.• Удаляет две аминогруппы в молекуле мочевины.

1. Не относится к незаменимым аминокислотам для человека.

2. Прерывание синтеза креатина в головном мозге на фоне гипераммониемии было предложено в качестве способствующего фактора при неврологических симптомах для пациентов [с нарушениями](#).

3. Первоначально эстрифицируется в свой эфир кофермента А с помощью среднепочечного жирнокислотного фермента - ацил-КоА лигазы.

4. Реакция происходит в митохондриальном матриксе (печень и почки) [[Brusilow и Horwich 2001](#)].

Гемодиализ. При отсутствии ответа пациента на вышеописанное лечение гипераммониемии при повышении концентрации аммиака в плазме крови и/или при ухудшении неврологического статуса немедленно следует начать гемодиализ для выведения аммиака из системы кровообращения. Инфузия аргинина, бензоата и фенилацетата должна продолжаться во время гемодиализа.

Диализ может быть продлен при сохранении катаболического состояния.

Питание. Через 24-36 часов после поступления пациента следует начать парентеральное питание, в том числе введение ежедневных доз только незаменимых аминокислот, карнитина, витаминов и липидов для профилактики катаболического состояния, при котором продлевается период гипераммониемии. Примечание: не следует вводить заменимые аминокислоты (глутамин, пролин и глицин), поскольку они повышают азотную нагрузку на уже нарушенный орнитинный цикл.

Профилактика

В зависимости от возраста пациенты с синдромом ГГГ должны придерживаться диеты с ограничением белков. Для контроля гипераммониемии у новорожденных и детей необходимо ограничить количество белков, поступающих с пищей, но они должны присутствовать в достаточном количестве для нормального роста и развития.

- Пищевые добавки Циклинекс®-1 (для новорожденных и детей) и Циклинекс®-2 (для взрослых), в которых представлены только незаменимые аминокислоты, и другие пищевые добавки продемонстрировали пользу для некоторых пациентов с нарушениями.
- Пищевая добавка цитруллина в дозировке 0,17 г/кг/день или 3,8 г/м²/день является более предпочтительной, чем аргинин, поскольку цитруллин захватывает аспарат (в результате реакции аргининсукцинатсинтазы) и, следовательно, удаляет две аминокислоты за цикл. Более того может присутствовать возможная связь между добавкой аргинина и прогрессированием спастичности нижних конечностей [Международный Круглый Стол по вопросам синдрома ГГГ, Рим 2006, не опубликовано].
- Натрия фенилбутират (Буфенил®) назначают в дозе 450-600 мг/кг/день в три приема. Натрия фенилбутират сначала транспортируется в митохондрии, где он подвергается β-окислению с получением фенилацетата.
- Добавка лизина показана при низкой концентрации лизина в плазме, которая была связана с задержкой роста и развития.
- Концентрации аммиака, глутамина, аргинина и незаменимых аминокислот в плазме крови должны поддерживаться в нормальном диапазоне.
Примечание: (1) Хотя повышенная концентрация орнитина в плазме может значительно понизиться при соблюдении лечебной диеты, полная нормализация концентрации орнитина в плазме наблюдается редко. (2) Даже при отсутствии эпизодов гипераммониемии у пациентов с нарушениями могут продолжаться развиваться неврологические осложнения, такие как спастичность мышц или неспособность к обучению. Поддержание минимально возможного уровня орнитина в плазме путем ограничения потребления белка может помочь предотвратить прогрессирование некоторых неврологических осложнений, наблюдаемых у данных пациентов.

Трансплантация печени не показана для пациентов с синдромом ГГГ. Поскольку *SLC25A15* и путь расщепления орнитина экспрессируется во всех тканях (головной мозг,

почки) и большинстве типов клеток (астроциты, фибробласты), трансплантация печени может скорректировать гипераммониемию, но не может устранить ткань-специфические метаболические нарушения, которые также способствуют развитию неврологических патологий.

Состояние трех пациентов с синдромом ГГГ с фульминантной печеночной недостаточностью и коагулопатией быстро стабилизировалось после ограничения потребления белков и приема добавок аргинина или цитруллина [[Fecarotta и др. 2006](#), [Mhanni и др. 2008](#)].

Наблюдение

Наблюдение пациентов с синдромом ГГГ должно осуществляться совместно терапевтом и специалистом в области метаболизма.

- У детей следует регулярно измерять рост, вес и окружность головы с момента постановки диагноза до достижения подросткового возраста.
- Необходимо осуществлять регулярный мониторинг концентрации аммиака в плазме крови, концентрации аминокислот в плазме и моче, органических кислот и оротовой кислоты в моче в зависимости от возраста, соблюдения лечения и метаболической декомпенсации.
 - Низкая концентрация в плазме незаменимых аминокислот может спровоцировать катаболическое состояние, требующее повторной корректировки диеты/молочной смеси.
 - Низкая концентрация лизина в плазме может привести к задержке роста и развития у младенцев.
- Родители новорожденных и маленьких детей должны обращать внимание на незначительные изменения настроения, поведения и аппетита и/или начале рвоты, которая может указывать на повышение концентрации глутамина и аммиака в плазме крови.
- Необходимо отслеживать успеваемость в школе, поскольку низкая успеваемость может привести к низкой самооценке и/или проблемам с поведением, что может повлиять на соблюдение диеты с ограничением белка.
- Регулярные неврологические осмотры рекомендованы для мониторинга неврологических ухудшений даже при оптимальном метаболическом контроле.

Что не рекомендуется

Следует избегать:

- Избыточного приема белка с пищей.
- Приема не назначенных врачом белковых добавок, например, используемых для увеличения объема скелетной мускулатуры при тренировках.
- Длительного голодания во время болезни или потери веса.
- Внутривенного применения стероидов.
- Употребления вальпроевой кислоты, которая усиливает гипераммониемию при расстройствах орнитинового цикла.

- Риска инфекционных заболеваний.

Оценка генетической предрасположенности

Если известны патогенные варианты в семье, следует выполнить [молекулярно-генетическое тестирование](#) для определения генетического статуса родственников, находящихся в группе риска, для ранней диагностики и лечения еще до возникновения симптомов. Примечание: концентрация орнитина в плазме и присутствие оротовой кислоты и гомоцитруллина в моче могут быть недостоверными у бессимптомных пациентов.

По вопросам тестирования родственников, находящихся в группе риска, в рамках получения [генетической консультации](#) см. [Генетическое консультирование](#).

Ведение беременности

Аспекты беременности у женщин с синдромом ГГГ не отражены в литературе. Доктор Ребекка Мардах (Rebecca Mardach) (Kaiser Permanente, Лос-Анджелес) представила авторам информацию о рождении здорового мальчика после неосложненной беременности у клинически бессимптомной женщины 20 с лишним лет с диагнозом синдром ГГГ, поставленным в возрасте 13 лет при обследовании ее пятилетнего брата с [нарушениями](#) [Samacho и др. 2006]. В течение беременности мать получала белок и цитруллин, что обеспечило нормальное развитие плода и удовлетворительное состояние матери. Мониторингу подвергалось содержание аминокислот и оротовой кислоты в плазме и моче, аммиака в плазме и органических кислот в моче.

Строго контролируемые эпидемиологические исследования влияния на плод натрия бензоата, фенилацетата или фенилбутирата в течение беременности у человека отсутствуют. Однако было отмечено, что натрия бензоат приводит к порокам развития и нейро-/нефротоксичности у личинок данио [Tsay и др. 2007] и к возможной тератогенности у крыс [Minor и Becker 1971, Onodera и др. 1978]. В качестве известного дифференцирующего агента натрия фенилбутират также действует как ингибитор гистондеацетилазы (HDAC) с потенциальной тератогенностью с учетом его способности изменять экспрессию [генов](#) у плодов мышей [Di Renzo и др. 2007].

Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США отнесло натрия бензоат и натрия фенилацетат к препаратам категории C, принимаемым при беременности («потенциальная польза может обосновывать использование лекарственного препарата у беременных женщин, несмотря на потенциальные риски»). Теоретически, приема бензоата/фенилацетата и, в частности, натрия фенилбутирата следует избегать во время беременности, особенно в течение первого триместра. Прием иных лекарственных средств следует тщательно оценивать индивидуально для каждой пациентки (соотношение польза/риск) на консультации с генетиком - специалистом в области метаболизма. Несмотря на отчет об успешном применении натрия фенилбутирата у женщины с недостаточностью ОТС в течение 11-33 недели беременности, рекомендуется соблюдать осторожность и использовать в качестве альтернативы натрия бензоат при необходимости [Redonnet-Vernhet и др. 2000]. Мендес-Фигероа (Mendez-Figueroa) и др. [2010] сообщали о небольшом количестве женщин с дефицитом ОТС, беременность которых прошла успешно без необходимости приема лекарственных средств для выведения аммиака. В данном исследовании также отмечено использование натрия бензоата при ведении беременной женщины с дефицитом ОТС, у которой возникла незначительная гипераммониемия при стимуляции схваток.

Не существует обоснованного специального ухода за плодом с подтвержденным синдромом ГГГ.

Терапия на стадии исследований

Посетите [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) для получения информации по клиническим исследованиям широкого диапазона заболеваний и состояний. Примечание: по данному заболеванию клинические исследования могут отсутствовать.

[Перейти:](#)

Генетическое консультирование

Генетическое консультирование представляет собой процесс предоставления пациентам и семьям информации о характере, наследовании и последствиях генетических нарушений для помощи в принятии ими информированных медицинских и личных решений. В следующем разделе представлена оценка генетических рисков и использование семейного анамнеза и генетического тестирования для определения генетического статуса членов семьи. Цель раздела не включает рассмотрение всех личных, культурных или этических вопросов, с которыми пациенты могут столкнуться, и не заменяет собой консультации с квалифицированным генетиком. (–Ред.)

Тип наследования

Синдром гиперорнитинемии/гипераммониемии/гомоцитруллинурии (ГГГ) наследуется по [аутосомно-рецессивному](#) типу.

Риск для членов семьи

Родители [пробанда](#)

- Родители ребенка [с нарушениями](#) являются облигатными гетерозиготами (т.е. носителями одного мутировавшего [аллеля](#)).
- Гетерозиготы (носители) не имеют клинических биохимических изменений, наблюдаемых у гомозигот, следовательно, они являются клинически бессимптомными.

Братья и сестры [пробанда](#)

- При зачатии каждый брат или сестра пациента [с нарушениями](#) имеют 25%-ную вероятность наследования патологии, 50%-ную вероятность бессимптомного [носительства](#) и 25%-ную вероятность отсутствия патологии.
- После подтверждения отсутствия нарушения у брата или сестры, находящихся в группе риска, его/ее риск как [носителя](#) составляет 2/3.
- Гетерозиготы (носители) не имеют симптомов.
- С учетом выраженной фенотипической вариабельности среди пациентов с одинаковыми патогенными вариантами *SLC25A15* возможно, что два брата или сестры [с нарушениями](#) могут иметь совершенно разный клинический исход.

Дети [пробанда](#). Дети пациента с синдромом ГГГ являются облигатными гетерозиготами (носителями) [патогенного варианта SLC25A15](#).

Другие члены семьи. Каждый брат или сестра родителей [пробанда](#) имеют 50% риск того, что они являются [носителями](#).

Выявление носителя

Тестирование носительства у членов семьи, находящихся в группе риска, возможно после выявления патогенных вариантов в семье.

Выявление носителя на основании клинических биохимических параметров является недостоверным.

Вопросы, связанные с генетическим консультированием

Для получения информации по оценке состояния родственников, находящихся в группе риска, в целях ранней диагностики и лечения см. «Лечение, [Оценка состояния родственников, находящихся в группе риска](#)».

Родители должны быть осведомлены о выраженной фенотипической вариабельности среди братьев и сестер с одинаковыми патогенными вариантами *SLC25A15* [[Camacho и др. 2006](#), [Debray и др. 2008](#), [Tessa и др. 2009](#)].

Планирование семьи

- Оптимальным временем определения генетического риска, выявления статуса [носителя](#) и обсуждения доступности пренатального тестирования является период планирования беременности.
- Целесообразно предлагать [генетическое консультирование](#) (в том числе консультирование в области потенциальных рисков для новорожденного и репродуктивных возможностей) молодым пациентам [с нарушениями](#), являющимся носителями или находящимся в группе риска носительства.

Банк ДНК представляет собой хранилище ДНК (обычно полученной из лейкоцитов) для возможного дальнейшего использования. Поскольку можно предположить, что методология тестирования и понимания генов, аллельных вариантов и заболеваний улучшится в будущем, необходимо рассматривать возможность создания банка ДНК пациентов [с нарушениями](#).

Пренатальное тестирование и предимплантационная генетическая диагностика

После выявления патогенных вариантов *SLC25A15* у члена семьи [с нарушениями](#), можно провести пренатальное тестирование и [предимплантационную генетическую диагностику](#) для беременности с повышенным риском синдрома ГГГ.

Заявки на пренатальное тестирование редко поступают при состояниях, для которых (аналогично синдрому ГГГ) имеется доступное лечение. Точки зрения медицинских специалистов и семей могут различаться в отношении проведения пренатального тестирования, в частности, если тестирование проводится с целью прерывания беременности, а не для ранней диагностики. Хотя окончательное решение о проведении пренатального тестирования принимается родителями, целесообразно обсудить данные вопросы.

[Перейти:](#)

Ресурсы

Сотрудники GeneReviews отобрали следующие зонтичные организации и/или реестры по данному заболеванию для удобства пациентов с данными нарушениями и их семей. GeneReviews не несет ответственности за информацию, представленную данными организациями. С критериями отбора можно ознакомиться [здесь](#).

- **Ссылка на страницу Национальной библиотеки медицины, посвященную генетике**
[Дефицит орнитинтранслоказы](#)
- **Национальный фонд по нарушениям орнитинового цикла**
75 Саус Гранд Авеню (South Grand Avenue)
Пасадена, Калифорния 91105
Телефон: 800-386-8233 (бесплатный звонок); 626-578-0833
Факс: 626-578-0823
E-mail: info@nucdf.org
www.nucdf.org
- **Организация для детей с врожденными метаболическими заболеваниями (CLIMB)**
Великобритания
Телефон: 0800-652-3181
E-mail: info.svcs@climb.org.uk
www.climb.org.uk
- **Европейский реестр и сетевая платформа по метаболическим заболеваниям интоксикационного типа (E-IMD)**
www.e-imd.org/en/index.phtml
- **Международный реестр пациентов с нарушениями орнитинового цикла**
Телефон: 626-578-0833
Факс: 626-578-0823
E-mail: coordinator@ucdpregistry.org
www.ucdregistry.org
- **Реестр ассоциации по нарушениям орнитинового цикла**
Национальный детский медицинский центр
Телефон: 202-306-6489
E-mail: jseminar@childrensnational.org
rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/ucdc

Молекулярная генетика

Данные таблиц «Молекулярная генетика» и «Онлайн-каталог фенетических маркеров человека (ОМIM)» могут отличаться от данных GeneReview: в таблицах может содержаться более новая информация. (— Ред.)

Таблица А.

Синдром гиперорнитинемии/гипераммониемии/гомоцитруллинурии: гены и базы данных

Ген	Локус хромосомы	Белок	Локус-специфический ген	База данных мутаций человеческих генов (HGMD)
SLC25A15	13q14.11	Митохондриальный переносчик орнитина 1	SLC25A15 @ LOVD	SLC25A15

Данные представлены на основании следующих стандартных ссылок: ген согласно данным [Комитета по номенклатуре генов HUGO \(HGNC\)](#); локус хромосомы, имя локуса, критическая область, комплементирующая группа согласно [ОМIM](#); белок согласно [UniProt](#). Описание представленных баз данных (по локусам, HGMD) можно посмотреть [здесь](#).

Таблица В.

Данные ОМIM по синдрому гиперорнитинемии/гипераммониемии/гомоцитруллинурии ([Показать все в ОМIM](#))

238970	СИНДРОМ ГИПЕРОРНИТИНЕМИИ/ГИПЕРАММОНИЕМИИ/ГОМОЦИТРУЛЛИНУРИИ
603861	СЕМЕЙСТВО ПЕРЕНОСЧИКОВ РАСТВОРЕННЫХ ВЕЩЕСТВ 25 (МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ПЕРЕНОСЧИК, ПЕРЕНОСЧИК ОРНИТИНА), ЧЛЕН 15; SLC25A15

Молекулярно-генетические аспекты патогенеза

Снижение транспорта орнитина через внутреннюю мембрану митохондрий в перипортальном пространстве печени (гепатоциты в области портальной вены и артерии и желчного протока) нарушает орнитиновый цикл на этапе реакции

орнитинтранскарбамилазы (ОТС), таким образом, вызывая эпизодическую или постпрандиальную гипераммониемию ([Рисунок 1](#)). Несмотря на непроницаемость внутренней мембраны митохондрий для растворенных веществ, пациенты с синдромом ГГГ попадают к врачу, главным образом, в младенческом и детском возрасте и имеют тенденцию к незначительному повышению концентрации аммиака в плазме крови при первоначальной постановке диагноза или отсутствию такого повышения [[Brusilow и Horwich 2001](#), [Valle и Simell 2001](#), [Palmieri 2008](#)].



Рисунок 1.

Компартментализация биохимических процессов происходит при синдроме ГГГ в результате дефицита митохондриального переносчика орнитина (ORNT1, кодируемого *SLC25A15*), что приводит к патологическому аккумулялированию метаболитов, отмеченных черными прямоугольниками. ([Далее...](#))

Наблюдается хроническое повышение концентрации орнитина в плазме (150-1200 мкмоль/л), поскольку *SLC25A15* также экспрессируется в периферической области печени (гепатоциты вокруг центральной вены) и наиболее удаленных тканях (головного мозга, почек, семенников) и клетках (например, фибробласты кожи, астроциты), где в норме орнитин катаболизируется в пролин и глутамат с участием интрамитохондриального фермента орнитинаминотрансферазы (ОАТ). Повышение содержания орнитина в цитоплазме приводит к гипераммониемии и усиливает биосинтез полиамина ([Рисунок 1](#)). Случайное повышение концентрации орнитина в плазме крови может напоминать состояние пациентов с гиратной атрофией (недостаточность ОАТ) - генетическим заболеванием с преимущественно офтальмологическими симптомами [[Valle и Simell 2001](#)].

Гомоцитруллинемия возникает при недостаточном использовании интрамитохондриального карбамилфосфата и его скоплении на фоне дефицита переносчика орнитина в митохондриальный матрикс. Избыток карбамилфосфата либо конденсируется с митохондриальным лизином с образованием гомоцитруллина, либо проходит путь биосинтеза цитоплазматического пиримидина, что приводит к усилению выведения с мочой оротовой кислоты и урацила ([Рисунок 1](#)) [[Valle и Simell 2001](#)].

Учитывая, что внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для растворенных веществ, считается, что дополнительные митохондриальные белки-переносчики с резервной функцией для ORNT1 (митохондриальный переносчик орнитина 1), в частности, отвечают за поздний дебют и различные клинические фенотипы синдрома ГГГ. Остаточный перенос орнитина в культуре фибробластов и печени пациентов с нарушениями подтверждает принцип избыточности генов при синдроме ГГГ. Считается, что *SLC25A2* (*ORNT2*) и *SLC25A29* (*ORNT3*) - два дополнительных митохондриальных переносчика орнитина - опосредуют остаточный перенос орнитина при синдроме ГГГ и могут играть роль модифицирующих генов [[Camacho и др. 2003](#), [Camacho и Rioseco-Camacho 2009](#)]. Эти переносчики орнитина имеют дополнительные функции, например, перенос D- и L-гистидина, L-гомоаргинина, D- и L-аминокислот (*ORNT2*) [[Fiermonte и др. 2003](#)], а также карнитина/ацилкарнитина (*ORNT3*) [[Camacho и Rioseco-Camacho 2009](#)].

Принимая во внимание, что синдром ГТГ является, по сути, нарушением орнитинового цикла, клеточная патофизиология центральной нервной системы (ЦНС) была отнесена на счет токсического действия повышенной концентрации аммиака и глутамин-глутамат [Braissant 2010, Sofroniew и Vinters 2010]. Эти клеточные патофизиологические изменения могут привести к изменениям в ЦНС, в том числе атрофии, демиелинизации или поражениям, сходным с поражениями при апоплексии [Enns 2008, Gropman 2010]. Однако маловероятно, что исключительно гипераммониемия отвечает за патофизиологию синдрома ГТГ, поскольку у пациентов с нарушениями при ранней диагностике и надлежащем контроле метаболизма, тем не менее, развивалась прогрессирующая неврологическая дисфункция (например, прогрессирующий спастический парез) через несколько лет после постановки первоначального диагноза. Следует отметить, что прогрессирующее вовлечение пирамидального тракта напоминает недостаточность аргиназы [Rodes и др. 1987, Debray и др. 2008].

Поскольку ORNT1 также действует в качестве переносчика катионоактивных аминокислот, разумно предположить, что патофизиология синдрома ГТГ может также зависеть от нарушения физиологических функций ORNT1, в том числе его роли в синтезе митохондриального белка, метаболизме аргинина и лизина и синтезе полиаминов [Palmieri 2008]. Примечательно, что недавние работы продемонстрировали, что избыток орнитина и гомоциструлина может привести к окислению белков и липидов, а также негативно повлиять на клеточную биоэнергетику, окислительное фосфорилирование и функционирование цикла Кребса в головном мозге крыс [Viegas и др. 2011].

Другим фактором, который может способствовать механизму развития синдрома ГТГ, является синтез креатина: наблюдалось, что орнитин отрицательно регулирует активность L-аргинин:глицин аминотрансферазы (AGAT) - фермента, катализирующего первый этап синтеза креатина [Valle и Simell 2001]. Несмотря на то, что низкий уровень выведения креатина был ранее отмечен у двух пациентов с синдромом ГТГ, данный негативный эффект орнитина на функцию AGAT может не быть таким значительным при синдроме ГТГ, как при дефиците OAT, с учетом различий в локализации и активности митохондриальных и цитоплазматических изоформ AGAT [Humm и др. 1997]. (См. также Синдромы дефицита креатина).

Структура гена. *SLC25A15* (ранее *ORNT1*) содержит восемь экзонов (NM_014252.3).

Открытая рамка считывания закодирована экзонами со 2 по 7 [Tsujiно и др. 2000, Camacho и др. 2006]. Экзон 1 кодирует часть нетранслируемой области 5'UTR, а экзон 8 кодирует только часть 3'UTR.

Как минимум восемь непроцессированных псевдогенов *SLC25A15* расположены в различных хромосомах: хромосома 3 (AC073022.12), 10 (AC027723.2), 13 (AC018739.4 и AL356259.11), 16 (AC141274.1), 21 (AF254982.4), 22 (NW_001838735.2) и Y (AC019099). Хотя эти непроцессированные псевдогены *SLC25A15* имеют усечения в семи экзонах, они стабильно содержат 90% консервативной области экзонов 6 и 7. Подробное резюме по генам и белкам см. в Таблице А Гены.

Патогенные аллельные варианты. Сообщалось о примерно 20 патогенных аллельных вариантах *SLC25A15*, которые приводят к образованию миссенс и нонсенс вариантов, а также делециям внутри рамки считывания. Были описаны 10 других аллельных вариантов,

которые могут привести к ошибкам сплайсинга, микроделециям и вставкам [[Debray и др. 2008](#), [Tessa и др. 2009](#)]. Почти все патогенные варианты встречались в экзонах со 2 по 7, которые соответствуют кодирующей области *SLC25A15*.

Экзон 5 представляет наивысшую частоту мутации. Важно, что экзон 5 кодирует четвертый трансмембранный домен - область, которая формирует часть участка распознавания растворенного вещества (орнитина, лизина и аргинина) переносчика *SLC25A15* [[Palmieri 2008](#)]. В данной области встречаются два наиболее распространенных патогенных варианта [[Camacho и Rioseco-Camacho 2009](#)]:

- c.562_564delTTC (p.Phe188del), обнаружен преимущественной у пациентов франко-канадского происхождения, которые составляют большинство зарегистрированных пациентов (~ 50%) с синдромом ГТГ.
- c.535C>T (p.Arg179Ter), вероятно, преобладает у пациентов японского и средневосточного происхождения [[Miyamoto и др. 2001](#), [Tessa и др. 2009](#)].

Дополнительные варианты представлены в [Таблице 5](#) (в формате PDF).

Таблица 6.

Отобранные патогенные аллельные варианты *SLC25A15*

Изменение нуклеотидов ДНК	Прогнозируемое изменение белка	Стандартные последовательности
c.95C>G	p.Thr32Arg ^{1,2}	NM_014252.3 NP_055067.1
c.535C>T	p.Arg179Ter ³	
c.562_564delTTC	p.Phe188del ^{1,3}	
c.569G>A	p.Gly190Asp ^{1,3}	
c.658G>A	p.Gly220Arg ^{3,4}	
c.824G>A	p.Arg275Gln ⁴	

Примечание по классификации вариантов: варианты, представленные в таблице, были предоставлены авторами. Сотрудники *GeneReviews* самостоятельно не проводили проверку классификации вариантов.

Примечание по номенклатуре: *GeneReviews* соблюдает конвенции по стандартам наименований Общества по геномным вариациям человека (www.hgvs.org).

См. [Краткая справка](#) для пояснения номенклатуры.

1. Остаточная функция
2. В норме направлен на митохондрии
3. Патогенные варианты *SLC25A15* (*ORNT1*), связанные с дебютом заболевания в неонатальном периоде
4. Без остаточной функции

Нормальный продукт гена. Митохондриальный переносчик орнитина 1 (ORNT1) входит в семейство митохондриальных [переносчиков](#), которые транспортируют растворенные вещества через внутреннюю мембрану митохондрий и насчитывают не менее 45 членов, в том числе ЦИТРИН (переносчик аспартата/глутамата) - транслокатор карнитина/ацилкарнитина (CACT) и переносчики АДФ/АДФ-1 и цитрата. ORNT1 принадлежит к подсемейству переносчиков нагруженных аминокислот. Члены подсемейства ORNT1 включают ORNT2, ORNT3 (также транспортирует карнитин/ацилкарнитин), CACT и SLC25A45.

С точки зрения структуры, ORNT1 представляет собой белок-[переносчик](#) шестиспиральной трансмембранной области [домена](#), состоящий из 301 аминокислоты, вставленный во внутреннюю митохондриальную мембрану с помощью amino- и карбоксильных терминальных доменов, расположенных в направлении цитоплазмы [[Camacho и др. 2006](#)].

Биохимические исследования продемонстрировали, что в периферических гепатоцитах и периферических тканях ORNT1 переносит орнитин, лизин и аргинин в митохондриальный матрикс в обмен на интрамитохондриальный ион водорода (H⁺). В перипортальных гепатоцитах, в которых экспрессируются компоненты орнитинового цикла, ORNT1 обменивает интрамитохондриальный цитруллин и H⁺ на орнитин цитоплазмы. Учитывая роль ORNT1 в катаболизме орнитина в процессе реакции с OAT и его перенос аргинина и лизина в митохондрии, предполагается, что ORNT1 играет комплексную биохимическую роль в тканях (печени, головном мозге, поджелудочной железе и почках) и клетках (астроциты, фибробласты), в которых он экспрессируется.

Патологический продукт гена

- Несколько патогенных вариантов [миссенс](#) и [нонсенс](#) *SLC25A15* и [делеция внутри рамки считывания](#) были проанализированы в клеточной культуре *in vitro* и в исследованиях по восстановлению липидов для определения того, влияют ли наблюдаемые изменения аминокислот на основную функцию переносчика; многие демонстрируют остаточную способность переносить орнитин.
- Белок ORNT1 с наиболее распространенным [патогенным вариантом](#) - p.Phe188del вырабатывает нестабильный белок, состоящий из 300 аминокислот, с остаточной функцией 10-15% по сравнению с контролем [[Camacho и др. 1999](#), [Fiermonte и др. 2003](#), [Morizono и др. 2005](#)]. Таким образом, возможно, что у некоторых пациентов с [нарушениями](#) другие факторы, участвующие в регулировании стабильности белка,

могут обеспечивать значительный уровень экспрессии, которая влияет на неврологический фенотип.

- Белок с патогенным нонсенс вариантом p.Arg179Ter продуцирует укороченный нефункциональный белок ORNT1 [Tsujiно и др. 2000, Fiermonte и др. 2003], что ассоциировано как с дебютом заболевания в неонатальном периоде, так и с поздним дебютом.
- Белок с замещением p.Gly190Asp имеет примерно 33% остаточной активности и связан с фенотипом с дебютом в неонатальном периоде.
- При замещении аминокислоты p.Thr32Arg *SLC25A15* вырабатывает белок-переносчик, который в норме направлен на митохондрии и имеет примерно 50% остаточной функции. Этот мутировавший белок-переносчик был обнаружен у пяти пациентов-родственников с синдромом ГТГ с поздним дебютом заболевания.
- Нефункциональный белок с замещением p.Gly220Arg в норме имеет мишенью митохондрии и наблюдался в семье, в которой у пробанда имелись подобные апоплексии поражения лобной доли головного мозга, а два других брата и сестры с нарушениями имели незначительный фенотип, выражающийся в нарушениях обучаемости.

Оригинал: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97260/>

Перевод: <https://proflingva.ru/>