

# Обзор нарушений цикла образования мочевины

Николас А Мью, врач, Брендан С Лэнфер, врач, Андреа Гропман, врач, Кимберли А Чепмен, врач, канд. наук, Кара Л Симпсон, магистр наук, сертифицированный генетический консультант; Объединение по изучению нарушений орнитинового цикла; и Маршалл Л Саммар, врач.

[Информация об авторах](#)

Первая отправка: 29 апреля 2003 г.; последний пересмотр: 9 апреля 2015 г.

[Перейти:](#)

## Резюме

---

### Клинические характеристики.

Нарушения орнитинового цикла (НОЦ) являются результатом дефектов метаболизма азота, являющегося побочным продуктом расщепления белка и других содержащих азот молекул. Выраженный дефицит или полное отсутствие активности любого из первых четырех ферментов (CPS1, OTC, ASS, ASL) в цикле образования мочевины или продуцента кофактора (NAGS) приводит к накоплению аммиака и других метаболитов-предшественников в течение первых нескольких дней жизни. Младенцы с тяжелым нарушением цикла образования мочевины имеют нормальные показатели при рождении, но у них быстро развивается отек головного мозга и появляются соответствующие признаки: выраженная вялость (сонливость), анорексия, гипер- или гиповентиляция, гипотермия, судороги, «неврологическая поза» и кома. При менее тяжелых (или частичных) дефицитах этих ферментов и при дефиците аргиназы (ARG) пусковым моментом накопления аммиака может быть заболевание или стресс почти в любой момент жизни. При таких нарушениях повышение концентраций аммиака в плазме и симптомы часто малозаметны, и первый распознанный клинический эпизод может возникнуть только через месяцы или десятилетия.

### Диагностика/обследования.

Диагностика нарушения цикла образования мочевины основывается на клиническом предположении и результатах биохимического исследования, а также [молекулярно-генетическом исследовании](#). Концентрация аммиака в плазме на уровне 150 мкмоль/л или выше, ассоциированная с нормальной анионной разницей и нормальной концентрацией глюкозы в плазме, является признаком наличия НОЦ. Количественное определение в плазме аминокислот и измерение оротовой кислоты в моче позволяет провести дифференциальную диагностику между отдельными видами НОЦ. Уточненный диагноз определенного дефекта цикла образования мочевины зависит от результатов молекулярно-генетического исследования или от результатов измерения активности фермента. Молекулярно-генетическое исследование возможно при любых дефектах цикла образования мочевины.

### Генетическое консультирование.

Дефициты CPS1, ASS1, ASL, NAGS, и ARG являются наследственными нарушениями и наследуются по [аутосомно-рецессивному](#) типу. Дефицит OTC наследуется по [X-сцепленному](#) типу. Обследование носителя для выявления родственников из группы риска и пренатальная диагностика беременных с повышенным риском с использованием [молекулярно-генетического исследования](#) возможны при любом нарушении цикла образования мочевины, если в семье известен [патогенный вариант](#).

## Тактика ведения пациентов.

*Лечение проявлений заболевания:* Острая тяжелая гипераммониемия: Диализ и гемофильтрация для снижения концентрации аммиака в плазме; внутривенное введение аргинина гидрохлорида и захватывающих азот лекарственных препаратов для формирования альтернативного пути выведения избыточного азота; ограничение потребления белка в течение 12-24 часов для уменьшения количества азота в рационе; достаточный калораж рациона за счет углеводов и жиров и физиологическая стабилизация состояния за счет внутривенного введения жидкостей и применения кардиопрессоров при условии исключения гипергидратации.

*Профилактика первичных проявлений:* Длительное ведение пациентов: профилактика катаболизма для исключения эпизодов гипераммониемии за счет ограничения белка в рационе, применение специальных молочных смесей (у грудных детей) и использование пероральных захватывающих азот лекарственных препаратов.

*Профилактика вторичных осложнений:* Минимизация риска заболеваний дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта; стандартная иммунизация; назначение поливитаминных и фторсодержащих добавок; применение антипиретиков при необходимости.

*Наблюдение:* Регулярное наблюдение врача, имеющего опыт в лечении нарушений обмена веществ.

*Вещества/ситуации, которых следует избегать:* Вальпроевая кислота (Депакот®); длительное голодание или истощение; внутривенное применение стероидов; употребление больших количеств белка или аминокислот.

*Обследование родственников из группы риска:* Выявление родственников из группы риска с [нарушениями](#) до появления симптомов позволяет начать диетотерапию и принять другие меры для профилактики гипераммониемии.

[Перейти:](#)

## Определение

---

Цикл образования мочевины:

- единственный источник эндогенной продукции аргинина, орнитина и цитруллина;
- основной механизм выведения азота, являющегося побочным продуктом метаболизма белка;
- основной механизм метаболизма других азотистых метаболитических соединений, таких как аденозинмонофосфат;
- включает ферменты, которые перекрываются за счет пути продукции оксида азота (ASS и ASL).

Цикл образования мочевины состоит из следующих реакций ([Рисунок 1](#)) [[Krebs & Henseleit 1932](#)]:



**Рисунок 1.**

Цикл образования мочевины (см. «Дифференциальную диагностику»)

- Пять каталитических ферментов:
  - карбамоилфосфатсинтетаза I (CPS1);
  - орнитинтранскарбамилаза (OTC);
  - синтетаза аргинин-янтарной кислоты (ASS1);
  - лиаза аргинин-янтарной кислоты (ASL);
  - аргиназа (ARG)
- Продуцирующий кофактор фермент: N-ацетилглутаматсинтетаза (NAGS)

Нарушения орнитинового цикла (НОЦ) являются следствием наследственных дефицитов шести ферментов, участвующих в цикле образования мочевины (CPS1, OTC, ASS1, ASL, ARG и NAGS).

Цикл образования мочевины также зависит от двух переносчиков (рассмотрены в разделе «[Дифференциальная диагностика](#)»). Нарушения, связанные с этими переносчиками, могут наблюдаться при гипераммониемии. Два переносчика:

- орнитинтранслоказа (ORNT1);
- цитрин

### **Специфические нарушения цикла образования мочевины (дефициты каталитических ферментов)**

**Дефицит NAGS.** Дефицит фермента описан у некоторых лиц [с нарушениями](#). Симптомы напоминают проявления дефицита CPS1, поскольку CPS1 не активен в отсутствие NAGS [[Caldovic et al 2003](#)].

**Дефицит карбамоилфосфатсинтетазы I (дефицит CPS1)** – наиболее тяжелое из нарушений цикла образования мочевины. У лиц с полным дефицитом CPS1 наблюдается быстрое развитие гипераммониемии в периоде новорожденности. Дети, которые успешно минуют кризис, имеют постоянный риск повторных эпизодов гипераммониемии.

**[Дефицит орнитинтранскарбамилазы \(дефицит OTC\)](#).** Отсутствие активности OTC у лиц мужского пола протекает настолько же тяжело, как и дефицит CPS1. Приблизительно у 15% [носителей](#) женского пола развивается гипераммониемия в какой-либо из моментов жизни, и многим из них требуется длительный медикаментозный контроль гипераммониемии. Позднее было обнаружено, что у носителей женского пола, у которых никогда не наблюдалось симптомов выраженной гипераммониемии, имелись те или иные виды недостаточности исполнительной функции (способности к целенаправленной деятельности).

**[Цитруллинемия типа I \(дефицит ASS1\)](#).** При этом нарушении гипераммониемия также может быть достаточно тяжелой. У лиц с этой патологией сохранена способность встраивать некоторую часть лишнего азота в промежуточные вещества в цикле образования мочевины, что несколько упрощает лечение этого нарушения, в отличие от других видов НОЦ.

**[Аргинин-янтарная аминоацидурия \(дефицит ASL\)](#)** также может проявляться быстро развивающейся гипераммониемией в периоде новорожденности. Дефект этого фермента нарушает путь метаболизма, в котором в процессе цикла используется весь лишний азот. У

некоторых лиц с нарушениями развивается хроническое увеличение печени и повышение уровней трансаминаз. Биопсия печени демонстрирует увеличенные гепатоциты, что со временем может прогрессировать с развитием фиброза, этиология которого не ясна. У лиц с этой патологией также может развиваться узловатый трихорексис - появление образований в виде узелков на ломких волосах, что поддается коррекции при использовании добавок с аргинином. У лиц с этой патологией, у которых никогда не возникала длительная кома, тем не менее, описаны выраженные нарушения развития [[Summar 2001](#), [Summar & Tuchman 2001](#), [Nagamani et al 2012](#)].

**Дефицит аргиназы (гипераргининемия, дефицит ARG)** обычно не характеризуется быстрым развитием гипераммониемии, однако, у некоторых лиц наблюдается более раннее появление более тяжелых симптомов [[Jain-Ghai et al 2011](#)]. У лиц с этой патологией развивается прогрессирующая спастичность, а также могут появиться тремор, атаксия и хореоатетоз. Наблюдается также нарушение роста [[Cederbaum et al 2004](#)].

### **Клинические проявления нарушений цикла образования мочевины**

На тяжесть нарушения цикла образования мочевины влияет положение дефектного фермента в каскаде реакций и выраженность дефекта фермента.

**Тяжелый дефицит или полное отсутствие активности** любого из первых четырех ферментов (CPS1, OTC, ASS, ASL) в каскаде реакций или продуцента кофактора (NAGS) приводит к накоплению аммиака и других метаболитов-предшественников в течение нескольких первых дней жизни.

Ввиду отсутствия второй эффективной системы клиренса аммиака, полное нарушение этого каскада реакций приводит к быстрому накоплению аммиака и появлению соответствующих симптомов. Лица с полными дефектами обычно выявляются уже в периоде новорожденности, когда незрелость печени в неонатальном периоде еще больше подчеркивает дефекты ферментов цикла образования мочевины [[Pearson et al 2001](#), [Summar 2001](#), [Summar & Tuchman 2001](#)]. Грудные дети с нарушениями цикла образования мочевины при рождении имеют нормальное состояние, но в последующем у них быстро развивается отек головного мозга с соответствующими проявлениями в виде выраженной апатии (сонливости), анорексии, гипер- или гиповентиляции, гипотермии, судорог, «неврологической позы» и комы.

Поскольку новорожденных обычно выписывают из стационара через один-два дня после рождения, симптомы нарушения цикла образования мочевины часто развиваются, когда ребенок уже находится дома, и могут быть не распознаны вовремя членами семьи и участковым врачом. Типичные начальные симптомы у ребенка с гипераммониемией неспецифичны: ребенок плохо ест, наблюдается ухудшение терморегуляции со снижением внутренней температуры и сонливость [[Summar 2001](#)].

Симптомы прогрессируют с переходом сонливости в состояние выраженной апатии и затем комы. Патологическая поза и энцефалопатия часто связаны со степенью поражения центральной нервной системы (отека мозга) и давлением на ствол мозга [[Summar 2001](#)]. Примерно у 50% новорожденных с тяжелой гипераммониемией могут наблюдаться судороги, иногда без других явных клинических проявлений. У детей с закрытыми черепными швами отмечается более высокий риск неврологических нарушений вследствие отека головного мозга в результате повышения уровней аммиака. Гипервентиляция на фоне влияния гипераммониемии на ствол мозга часто является ранним признаком эпизодов гипераммониемии, который приводит к респираторному алкалозу. При повышении давления на ствол мозга развивается гиповентиляция с последующей остановкой дыхания.

При быстром выявлении и использовании современных стратегий терапии выживаемость новорожденных с гипераммониемией в последние несколько десятилетий значительно увеличилась. См. [Summar \[2001\]](#), [Summar & Tuchman \[2001\]](#), [Enns et al \[2007\]](#) (полнотекстовая статья), [Summar et al \[2008\]](#), [Tuchman et al \[2008\]](#), и [Krivitzky et al \[2009\]](#). Однако гипераммониемия – не единственный фактор, влияющий на умственное развитие. Так, у лиц с дефицитом ASL наблюдается умственная отсталость, не соответствующая степени выраженности гипераммониемии [[Ah Mew et al 2013](#)].

**При менее выраженных (или частичных) дефицитах ферментов цикла образования мочевины** пусковым моментом для накопления аммиака может быть заболевание или стресс практически в любой момент в течение жизни, включая хирургическое вмешательство, длительное голодание, отпуск или околородовой период, что приводит к многочисленным эпизодам небольшого повышения концентраций аммиака в плазме. Гипераммониемия при менее выраженных дефектах обычно не настолько тяжелая, и симптомы менее выражены, чем при манифестации НОЦ в неонатальном периоде. У лиц с частичными дефицитами ферментов первый распознанный клинический эпизод может быть возникнуть спустя месяцы или годы. Хотя клинические проявления при конкретных видах нарушений цикла образования мочевины несколько различны, большинство эпизодов гипераммониемии характеризуются потерей аппетита, рвотой, апатией или отклонениями в поведении [[Gardeitchik et al 2012](#)]. Могут наблюдаться нарушения сна, бред, галлюцинации и психоз. Во время гипераммониемии может наблюдаться также энцефалопатический (медленные волны) характер ЭЭГ, и в последующем на МРТ может быть выявлена неспецифическая атрофия головного мозга.

**Дефекты конечного фермента в каскаде реакций (ARG)** вызывают развитие гипераргининемии - менее выраженной патологии, включающей неврологические симптомы, однако, сообщалось о случаях гипераммониемии в неонатальном периоде (см. [Дефицит аргиназы](#)).

**Неврологические аспекты НОЦ.** Аммиак может вызвать повреждение головного мозга вследствие ряда предположительных механизмов, основным компонентом которых является отек головного мозга. Определенные роли аммиака, глутамата и глутамина в развитии отека головного мозга пока еще изучаются; предполагается, что они влияют на систему аквапорина и гомеостаз воды и калия в головном мозге [[Lichter-Konecki 2008](#), [Lichter-Konecki et al 2008](#), [Albrecht et al 2010](#)].

Повреждение головного мозга при острой гипераммониемии в грудном возрасте напоминает картину, которая наблюдается при гипоксических/ишемических явлениях или инсульте. Часто выявляются лакунарные инфаркты и поражение белого вещества.

Хроническая гипераммониемия может сопровождаться нарушениями градиента ионов и функции нейротрансмиттеров, транспорта метаболитов, функции митохондрий и соотношения альфа-кетоглутарата/глутамата/глутамина.

Судороги часто наблюдаются при острой гипераммониемии и могут быть следствием повреждения головного мозга. Последние данные свидетельствуют о частом возникновении субклинических судорожных припадков при острых эпизодах гипераммониемии и о том, что необходимо изучать их влияние на метаболизм в головном мозге при других нарушениях (см. «Тактику ведения пациентов», [«Лечение острых проявлений»](#)). (Примечание: Необходимо также исключить применение вальпроевой кислоты, поскольку она влияет на функцию CPS1. см. «Тактику ведения пациентов», [«Вещества/ситуации, которых следует избегать»](#).)

В качестве вспомогательных методов для прогнозирования клинических и нейрокогнитивных исходов можно использовать современные способы

нейровизуализации, которые позволяют получить информацию о сроках, степени, обратимости и возможных механизмах поражения нервной системы [[Gropman 2010](#), [Bireley et al 2012](#), [Gunz et al 2013](#)].

Ограничения для использования нейровизуализирующих методов в повседневной практике:

- повреждение может быть выявлено только на макроскопическом уровне и в тот момент, когда уже появились симптомы;
- данные МРТ могут отставать от клинических проявлений.

Передовые визуализирующие методы исследования, такие как магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), диффузионно-тензорная томография (ДТТ) и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), позволяют получить дополнительные данные о характере и типе повреждения и пролить свет на различные неврологические проявления при нарушениях цикла образования мочевины.

- **МРС.** При дефиците ОТС биохимические маркеры повреждения головного мозга в результате гипераммониемии, которые можно количественно измерить с помощью 1H-МРС, включают повышение уровней глутамина и истощение запасов миоинозитола.
- **ДТТ**
  - При НОЦ ДТТ обычно показывает характер поражения белого вещества в области поясной борозды - крупного пучка волокон, который лежит ниже путей, участвующих в формировании кратковременной памяти и внимания.
  - При дефиците аргиназы ДТТ демонстрирует дополнительное уменьшение плотности волокон, отражающее повреждение головного мозга преимущественно в области корково-спинномозговых (пирамидных) путей, сопровождающееся спастической диплегией, которая наблюдается при этом нарушении.
- **фМРТ.** У лиц с поздним дебютом дефицита ОТС, умственное развитие которых традиционно считается нормальным, часто по результатам фМРТ наблюдается изменение нейронной сети при выполнении заданий, требующих вовлечения кратковременной памяти и внимания.

Исторически считается, что новорожденные с гипераммониемией имеют плохой прогноз [[Brusilow 1995](#)]. Последние данные длительного исследования, спонсируемого НИИ, с участием пациентов, получавших терапию по современным протоколам, демонстрируют более благоприятные результаты оценки IQ.

**Таблица 1.**

Когнитивные и адаптивные исходы у детей с НОЦ в возрасте 3-16 лет

	Возрастная группа	Возраст 3-5 лет		Возраст 6-16 лет	
	Возраст дебюта заболевания	Неонатальный <sup>1</sup> (n=5)	Поздний <sup>2</sup> (n=7)	Неонатальный <sup>1</sup> (n=8)	Поздний <sup>2</sup> (n=39)
Оценка	<b>Совокупные результаты оценки <sup>4</sup> (SD) по WASI/WPPSI-III <sup>3</sup></b>				
	• <b>Вербальная часть IQ</b>	81,3 (16,6)	101,7 (24,4)	72,9 (14,3)	94,3 (21,7)
	• <b>Часть IQ по оценке успеваемости и</b>	77,7 (15,0)	95,6 (17,4)	74,4 (11,7)	89,5 (20,4)
	• <b>Полный IQ</b>	77,7 (16,3)	99,6 (22,6)	71,4 (12,8)	94,1 (22,0)
	<b>Общий совокупный результат оценки <sup>4</sup> (SD) адаптивной функции по ABAS-II <sup>5</sup></b>				
		73,2 (31,2)	91,4 (23,6)	66,0 (17,9)	84,4 (21,6)

По материалам [Krivitzky et al \[2009\]](#)

1. Клинические проявления в 1-й месяц жизни
2. Клинические проявления после 1-го месяца жизни или диагностика на основании семейного анамнеза
3. Сокращенные варианты шкал Векслера для оценки интеллекта / Шкала Векслера для оценки интеллекта в дошкольном возрасте и основная шкала, 3-е издание
4. Клинически значимая разница между группами по когнитивным и адаптивным исходам
5. Система оценка адаптивного поведения, 2-е издание

Хотя гипераммониемия является основным фактором, определяющим поражение головного мозга при НОЦ, свой вклад также могут вносить и другие факторы, например, нежелательные эффекты системы продукции оксида азота [[Nagamani et al 2012](#)]. Так, у новорожденных с дефицитом CPS1 или дефицитом ОТС наблюдается более тяжелая гипераммониемия, чем у детей с дефицитом ASS или дефицитом ASL, однако степень умственного развития этих детей примерно одинакова [[Ah Mew et al 2013](#)].

### **Установление диагноза нарушения цикла образования мочевины**

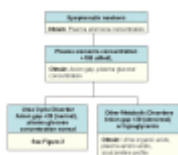
Диагноз нарушения цикла образования мочевины у лиц с наличием симптомов основывается на клинических, биохимических и молекулярно-генетических данных.

**Семейный анамнез.** Необходимо собрать семейный анамнез для трех поколений, обратив особое внимание на других родственников (особенно детей) с неврологическими признаками и симптомами, свидетельствующими о возможном НОЦ. Документально фиксировать соответствующие данные о родственниках можно либо во время непосредственного обследования этих лиц, либо путем изучения их медицинской документации, включая результаты биохимического анализа, [молекулярно-генетического исследования](#) и вскрытия. Наличие в семейном анамнезе указаний на [X-сцепленное](#) наследование свидетельствует о [дефиците ОТС](#).

**Физикальное обследование.** При физикальном обследовании невозможно выделить какие-либо признаки, которые позволили бы выявить различия между шестью типами нарушений цикла образования мочевины, однако узловатый трихорексис может свидетельствовать о [дефиците ASL](#), а прогрессирующая спастичность нижних конечностей – о [дефиците аргиназы](#).

## Исследования

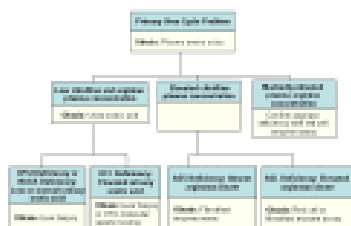
Представленный на [Рисунке 2](#) алгоритм позволяет оценить состояние новорожденных с гипераммониемией. Концентрация аммиака в плазме на уровне 150 мкмоль/л или выше, ассоциированная нормальной анионной разницей и нормальной концентрацией глюкозы в плазме – явный признак НОЦ [[Summar & Tuchman 2001](#)].



**Рисунок 2.**

Этапы оценки новорожденного с гипераммониемией

[Рисунок 3](#) демонстрирует использование следующих рекомендованных диагностических исследований для выявления конкретных нарушений цикла образования мочевины.



**Рисунок 3.**

Исследования, используемые в диагностике нарушений цикла образования мочевины

**Повышение концентрации аммиака в сыворотке** обычно является первым выявленным лабораторным отклонением при большинстве нарушений цикла образования мочевины.

**Количественный анализ аминокислот в плазме** может использоваться для предварительной диагностики. (Поскольку на момент рождения печень еще не является полностью зрелым органом, у новорожденных [с нарушениями](#) часто выявляются концентрации аминокислот в плазме, которые заметно отличаются от таковых у детей старшего возраста и у взрослых.)

- **Концентрация цитруллина в плазме** помогает выявить различие между нарушениями в проксимальной и дистальной части цикла образования мочевины,



поскольку цитруллин является продуктом проксимальных ферментов (ОТС и CPS1) и субстратом для дистальных ферментов (ASS1, ASL, ARG).

- Цитруллин в плазме либо отсутствует, либо присутствует в следовых количествах при дефиците CPS1 и дефиците ОТС с дебютом в неонатальном возрасте и присутствует в низких или нормальных концентрациях при заболеваниях с поздним дебютом.
- Десятикратное повышение концентрации цитрулина в плазме наблюдается при дефиците ASS.
- Менее выраженное (в ~2-5 раз) повышение концентрации цитрулина в плазме наблюдается при дефиците ASL, который также ассоциирован с высокими уровнями аргинино-янтарной кислоты (ASA) в плазме и моче. ASA в норме отсутствует [[Summar 2001](#), [Summar & Tuchman 2001](#)].
- **Концентрация в плазме аргинина** может быть снижена при всех нарушениях цикла образования мочевины, за исключением дефицита ARG, при котором концентрация повышена в пять-семь раз, однако при частичных дефектах фермента концентрация может быть в норме.

Примечание: Концентрации в плазме глутамина, аланина и аспарагина, которые служат формами хранения лишнего азота, часто повышены.

**Определение оротовой кислоты в моче** выполняется для выявления различий между дефицитом CPS1 и дефицитом ОТС. При дефиците CPS1 ее концентрация в норме или снижена, а при дефиците ОТС – значимо повышена. Примечание: Выделение оротовой кислоты с мочой также может усиливаться при аргининемии (дефиците ARG) и цитруллинемии типа I (дефиците ASS1).

**Молекулярно-генетическое исследование** используется для диагностики, выявления носителей и пренатальной диагностики всех шести видов НОЦ (см. [Таблицу 2](#)). В качестве определяющего диагностического инструмента молекулярно-генетическое исследование вытеснило определение активности ферментов.

**Таблица 2.**

Нарушения цикла образования мочевины: Молекулярно-генетическое исследование

Название заболевания	Ген	Белок	Отдельные ссылки на ОММ
Дефицит карбамоилфосфатсинтетазы I	<i>CPS1</i>	Карбамоилфосфатсинтетаза	<a href="#">608307</a> <a href="#">237300</a>
<a href="#">Дефицит орнитинтранскарбамилазы</a>	<i>ОТС</i>	Орнитинтранскарбамилаза	<a href="#">300461</a> <a href="#">311250</a>

Название заболевания	Ген	Белок	Отдельные ссылки на OMIM
Дефицит ASS ( <a href="#">цитруллинемия типа I</a> )	ASS1	Аргининосукцинат-синтаза	<a href="#">603470</a> <a href="#">215700</a>
<a href="#">Дефицит ASL</a> (аргинин-янтарная ацидурия)	ASL	Аргининосукцинат-лиаза	<a href="#">608310</a> <a href="#">207900</a>
<a href="#">Дефицит аргиназы</a>	ARG1	Аргиназа-1	<a href="#">608313</a> <a href="#">207800</a>
Дефицит NAGS	NAGS	N-ацетилглутаматсинтаза	<a href="#">608300</a> <a href="#">237310</a>

**Активность ферментов.** Если молекулярное исследование оказалось малоинформативным, с помощью анализа активности ферментов можно диагностировать следующие нарушения:

- дефицит CPS1, дефицит OTC или дефицит NAGS: биопсия печени;
- дефицит ARG: эритроциты;
- дефицит ASS1 и дефицит ASL: фибробласты

### Скрининг новорожденных

Существующая на сегодняшний день расширенная панель [скрининга новорожденных](#) методом тандемной масс-спектрометрии позволяет выявить патологические концентрации анализируемых веществ, ассоциированные с дефицитом ASS1, дефицитом ASL и дефицитом аргиназы, однако [чувствительность](#) и специфичность такого скрининга при этих нарушениях неизвестны. Некоторые программы скрининга новорожденных предусматривают использование экспериментальных методов для выявления дефицита OTC и дефектов в проксимальной части цикла образования мочевины.

Некоторые пояснения, касающиеся [скрининга новорожденных](#) для выявления нарушений цикла образования мочевины:

- Дефицит CPS1, дефицит OTC и дефицит NAGS в настоящее время достоверно выявить не удается.
- Хотя этими методами можно выявить гипераргининемию (то есть дефицит аргиназы), предполагается, что [скрининг новорожденных](#) не позволяет достоверно выявить все случаи этого нарушения.
- Даже при возможности выявления НОЦ с помощью [скрининга новорожденных](#), симптомы у новорожденных часто появляются до получения результатов такого

скрининга; поэтому требуется высокий уровень клинического подозрения у медицинских работников.

## Дифференциальная диагностика нарушений цикла образования мочевины

Ряд других нарушений, сопровождающихся патологией печени, могут приводить к развитию гипераммониемии и напоминать признаки, встречающиеся при нарушениях цикла образования мочевины. Наиболее часто встречающиеся/значимые нарушения возникают при вирусных инфекционных заболеваниях печени и наличии сосудистых шунтов в печени.

### Заболевания печени и желчевыводящих путей

- Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса
- Наличие сосудистых шунтов в печени
- Атрезия желчных протоков
- Острая печеночная недостаточность

### Лекарственные средства

- Вальпроевая кислота
- Циклофосфамид
- 5-пентановая (валериановая) кислота

### Врожденные нарушения обмена веществ

- Органические ацидемии (например, пропионовая ацидемия и метилмалоновая ацидемия) (см. [«Метилмалоновая ацидемия»](#))
- [Тирозинемия типа 1](#)
- [Галактоземия](#)
- Митохондриальные нарушения (см. [Обзор митохондриальных нарушений](#))
- Нарушение окисления жирных кислот (см. [Дефицит MCAD](#))
- [Дефицит цитрина](#) (см. **Примечание**). Три фенотипа дефицита цитрина включают цитруллинемию типа II (CTLN2), снижение прибавки массы тела и отставание в росте и дислипидемия (FTTDCD) и внутрипеченочный холестаз новорожденных, вызванный дефицитом цитрина (NICCD).
- [Синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоцитруллинурии \(ГГГ\)](#) (см. **Примечание**)
- [Дефицит карбоангидразы VA](#)

**Примечание:** Некоторые эксперты, в том числе члены [Объединения по изучению нарушений цикла образования мочевины](#) (объединения Сети центров по клиническим исследованиям редких заболеваний [RDCRN]), относят дефицит цитрина и синдром ГГГ к дефектам переносчиков в рамках нарушений цикла образования мочевины, что увеличивает общее число нарушений орнитинового цикла до восьми (6 дефицитов ферментов, 2 дефекта переносчиков).

### Распространенность нарушений цикла образования мочевины

Частота встречаемости НОЦ оценивается по меньшей мере на уровне 1:35 000 рождений; с учетом частичных дефектов эта цифра может быть существенно выше.

### Таблица 3.

Расчетная частота встречаемости отдельных нарушений цикла образования мочевины

Нарушения цикла образования мочевины	Расчетная частота встречаемости
дефицит NAGS	<1:2 000 000
дефицит CPS1	1:1 300 000
дефицит OTC	1:56 500
дефицит ASS1	1:250 000
дефицит ASL	1:218 750
дефицит ARG	1:950 000

[Summar et al \[2013\]](#)

[Перейти:](#)

## Генетическое консультирование

Генетическое консультирование – процедура, в ходе которой пациенты и члены их семей могут получить информацию о природе, наследовании и последствиях генетических нарушений, которая поможет им в принятии информированных медицинских и касающихся личной жизни решений. Следующий раздел посвящен оценке генетического риска и использованию семейного анамнеза и генетического исследования для уточнения генетического статуса членов семьи. В этом разделе не рассматриваются все личные, культурные и этические вопросы, с которыми могут столкнуться пациенты, и этот раздел не может служить заменой консультации специалиста-генетика. — Редактор.

### Тип наследования

Дефициты CPS1, ASS1, ASL, NAGS и ARG наследуются по [аутосомно-рецессивному](#) типу.

Дефицит OTC наследуется по [X-сцепленному](#) типу.

### Риск для членов семьи — Аутосомно-рецессивное наследование

#### Родители [пробанда](#)

- Родители ребенка [с нарушениями](#) являются облигатными гетерозиготами, то есть носителями одной мутантной [аллели](#).
- У гетерозигот (носителей) симптомы отсутствуют.

#### Сибсы [пробанда](#)

- На момент зачатия каждый sibс лица с нарушениями имеет 25%-ную вероятность иметь эту патологию, 50%-ную вероятность быть бессимптомным носителем и 25%-ную вероятность не иметь этой патологии и не являться носителем.
- Если известно, что sibс из группы риска не имеет патологии, вероятность, что он/она является носителем, составляет 2/3.
- У гетерозигот (носителей) симптомы отсутствуют.

Дети пробанда. Дети лица с нарушениями являются облигатными гетерозиготами, то есть, носителями одной мутантной аллели.

### Риск для членов семьи — X-сцепленное наследование

#### Родители пробанда мужского пола

- Отец пробанда мужского пола не имеет этой патологии и не является носителем.
- В семье более чем с одним человеком с нарушениями мать лица с этой патологией является облигатным носителем.
- Если у женщины имеется более одного ребенка с нарушениями, а другие родственники с этой патологией отсутствуют, и если по ДНК лейкоцитов этой женщины определить патогенный вариант ОТС невозможно, у нее имеется эмбриональный мозаицизм. Эмбриональный мозаицизм был описан при дефиците ОТС [Bowling et al 1999]; однако, поскольку частота этого состояния неизвестна, следует руководствоваться значением исходного риска эмбрионального мозаицизма на уровне 3%-4%.
- Если в семье имеется только один человек мужского пола с нарушениями, мать может являться носителем, или член семьи с этой патологией может иметь впервые возникший (de novo) патогенный вариант, и в этом случае мать не является носителем. Правило Холдейна (то есть в 2/3 случаев патология наследуется и в 1/3 случаев является результатом впервые возникшего [de novo] патогенного варианта) обычно используется для летальных X-сцепленных заболеваний. Это правило предполагает, что частота мутаций равна для мужских и женских половых клеток. Однако исследование Tuchman et al [1995] показало, что частота мутаций гена ОТС была значительно выше в женских половых клетках (80%), чем в мужских половых клетках (7%), и свидетельствует о том, что в семьях с единственным членом семьи с этой патологией доля наследуемых случаев составляет 9/10 (или выше), если лицо с этой патологией мужского пола, и примерно 2/10 – если лицо с этой патологией является женщиной. Примечание: Эти данные не удалось получить повторно в выборке большего размера.

#### Родители пробанда женского пола

- У лица женского пола с дефицитом ОТС может быть выявлен впервые возникший (de novo) патогенный вариант, или она может унаследовать патогенный вариант ОТС от матери или от отца.
- Если анализ родства выявляет, что пробанд женского пола является единственным членом семьи с нарушениями, целесообразно предложить молекулярно-генетическое исследование обоим родителям.

**Сибсы лица с нарушениями.** Риски для sibсов зависят от генетического статуса родителей:

- Если у матери пробанда имеется патогенный вариант ОТС, вероятность передачи во время каждой беременности составляет 50%.

Лица мужского пола, наследующие этот патогенный вариант, будут иметь эту патологию; у лиц женского пола, наследующих этот патогенный вариант, могут развиваться или не развиваться клинические проявления, связанные с конкретным нарушением (см. Дети пробанда женского пола).

- Если у отца пробанда женского пола имеется патогенный вариант ОТС, все сибсы пробанда женского пола (и ни один из сибсов мужского пола) будут наследовать патогенный вариант.
- Если пробанд представляет собой случай симплекса (то есть единственного члена семьи с данной патологией), и если патогенный вариант ОТС не удастся выявить в ДНК лейкоцитов матери, у сибсов имеется низкий риск, но этот риск выше, чем в общей популяции ввиду возможности материнского эмбрионального мозаицизма.

### Дети пробанда мужского пола

- Лица мужского пола с дефицитом ОТС обычно умирают до наступления репродуктивного возраста или не способны к реализации репродуктивной функции ввиду ослабленности. Однако перспективы лечения при рождении и улучшение методов вспомогательной резервной терапии с последующей трансплантацией печени на сегодняшний день позволяют лицам мужского пола с этой патологией достигать репродуктивного возраста и с успехом реализовать репродуктивную функцию.
- Некоторые лица мужского пола с поздним дебютом и/или легкой формой заболевания выживают и имеют нормальную репродуктивную функцию. Они передают патогенный вариант ОТС всем своим дочерям, но никому из сыновей. У лиц женского пола будет наблюдаться диапазон возможной фенотипической экспрессии.

### Дети пробанда женского пола

- Пробанды женского пола имеют 50% вероятность передачи патогенного варианта ОТС во время каждой беременности.
- Лица мужского пола, которые наследуют патогенный вариант ОТС, будут иметь это нарушение; у лиц женского пола, наследующих этот патогенный вариант, могут развиваться или не развиваться клинические проявления, связанные с конкретным нарушением (см. Другие члены семьи).

**Другие члены семьи.** Тети пробанда по материнской линии могут иметь повышенный риск наличия патогенного варианта ОТС, а дети этих родственников, в зависимости от пола, могут иметь риск наличия патогенного варианта или иметь это нарушение.

### Выявление носителей

**Молекулярно-генетическое исследование.** Выявление носителей дефицита ОТС возможно с помощью молекулярно-генетического исследования, если в семье выявлен патогенный вариант ОТС.

При отсутствии информации о наличии в семье патогенного варианта ОТС, для определения статуса носителей для родственников женского пола из группы риска в соответствующей семье может помочь выявление генетической связи (анализ сцепления).

Примечание: Молекулярно-генетическое исследование позволяет выявить члена семьи с впервые возникшим (*de novo*) патогенным вариантом ОТС, и эта информация может помочь определить генетический риск у других членов семьи.

**Провокационная проба с аллопуринолом.** Когда выявить патогенный вариант ОТС в семье не удастся, в определении того, является ли родственница женского пола гетерозиготой (то есть носителем), может помочь провокационная проба с аллопуринолом (см. «Дефицит ОТС, Подтверждение диагноза»).

### Вопросы, связанные с генетическим консультированием

См. «Тактика ведения пациентов, Обследование родственников из группы риска» для получения информации по оценке родственников из группы риска с целью ранней диагностики и лечения пациентов.

### Дефицит ОТС

- У значимого числа носителей женского пола наблюдается гипераммониемия и неврологические нарушения, которые предположительно являются вторичными по отношению к искаженной инактивации X-хромосомы в печени [Yorifuji et al 1998]. Риск гипераммониемии особенно высок во время беременности и в послеродовом периоде. Такие лекарственные препараты, как вальпроевая кислота и кортикостероиды, также могут запускать развитие гипераммониемического криза у носителей.
- Если у лиц мужского пола с нарушениями наблюдается поздний дебют заболевания, риск появления симптомов у носителей женского пола значительно ниже, чем в семьях, в которых у лиц мужского пола с этой патологией наблюдается тяжелое заболевание с ранним дебютом [McCullough et al 2000].
- У носителей женского пола могут быть выявлены патологические результаты при тестировании для оценки когнитивной функции даже при отсутствии гипераммониемии [Gyato et al 2004].

### Планирование семьи

- Оптимальные сроки для определения генетического риска, выявления статуса носительства и обсуждения возможности пренатальной диагностики – до беременности.
- Целесообразно предложить генетическое консультирование (включая обсуждение потенциальных рисков для детей и репродуктивных возможностей) молодым людям с нарушениями, носителям или лицам из группы риска развития этой патологии или носительства.

**ДНК-банк** представляет собой хранилище ДНК (обычно выделенной из лейкоцитов) для возможного использования в будущем. Поскольку вполне вероятно, что в будущем усовершенствуются методы анализа и углубится наше понимание генов, вариантов аллелей и самих заболеваний, необходимо предложить лицам с нарушениями сохранять ДНК в таком банке.

### Пренатальная диагностика и предимплантационная генетическая диагностика

**Молекулярно-генетическое исследование.** При выявлении у члена семьи с нарушениями патогенного варианта, возможными вариантами являются пренатальная диагностика для



определения повышенного риска конкретной беременности и [предымплантационная генетическая диагностика](#).

В семьях, в которых [патогенный вариант](#) не удастся определить с помощью [молекулярно-генетического исследования](#), в качестве варианта можно использовать анализ генетических связей (анализ сцепления).

[Перейти:](#)

## Ресурсы

---

*Персонал GeneReviews выбрал следующие организации, занимающиеся изучением этих заболеваний, и/или поддерживающие организации и/или регистры, которые будут полезны людям с нарушениями и членам их семей. GeneReviews не несет ответственности за информацию, предоставленную другими организациями. Информация по отдельным критериям представлена [здесь](#).*

- Ссылка на страницу Национальной библиотеки медицины, посвященную генетике [National Library of Medicine Genetics Home Reference]

[Цитруллинемия](#)

- Ссылка на страницу Национальной библиотеки медицины, посвященную генетике

[Дефицит аргиназы](#)

- Ссылка на страницу Национальной библиотеки медицины, посвященную генетике

[Дефицит N-ацетилглутаматсинтазы](#)

- Ссылка на страницу Национальной библиотеки медицины, посвященную генетике

[Аргинин-янтарная аминокислотурия](#)

- Ссылка на страницу Национальной библиотеки медицины, посвященную генетике

[Дефицит орнитинтранскарбамилазы](#)

- Ссылка на страницу Национальной библиотеки медицины, посвященную генетике

[Дефицит карбамоилфосфатсинтетазы I](#)

- **Национальный фонд по изучению нарушений цикла образования мочевины [National Urea Cycle Disorders Foundation]**

75 Саус Гранд Авеню (South Grand Avenue)  
Пасадена, Калифорния 91105

**Телефон:** 800-386-8233 (бесплатный); 626-578-0833

**Факс:** 626-578-0823

**Эл. почта:** [info@nucdf.org](mailto:info@nucdf.org)

[www.nucdf.org](http://www.nucdf.org)

- **Организация «Дети, живущие с наследственными заболеваниями обмена веществ» [Children Living with Inherited Metabolic Diseases (CLIMB)]**

Великобритания

**Телефон:** 0800-652-3181

**Эл. почта:** info.svcs@climb.org.uk

[www.climb.org.uk](http://www.climb.org.uk)

- **Европейский регистр и сеть центров по заболеваниям обмена веществ, сопровождающимся интоксикацией [European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD)]**

[www.e-imd.org/en/index.phtml](http://www.e-imd.org/en/index.phtml)

- **Международный регистр пациентов с нарушениями цикла образования мочевины [Urea Cycle Disorder International Patient Registry]**

**Телефон:** 626-578-0833

**Факс:** 626-578-0823

**Эл. почта:** coordinator@ucdpregistry.org

[www.ucdregistry.org](http://www.ucdregistry.org)

- **Регистр Объединения по нарушениям цикла образования мочевины [Urea Cycle Disorders Consortium Registry]**

Детский национальный медицинский центр

**Телефон:** 202-306-6489

**Эл. почта:** jseminar@childrensnational.org

[rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/ucdc](http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/ucdc)

[Перейти:](#)

## **Тактика ведения пациентов**

---

### **Обследования после первоначального установления диагноза**

Для определения степени выраженности заболевания и потребностей пациента с нарушением цикла образования мочевины рекомендуются следующие обследования:

- Неврологическое обследование для оценки общего состояния функции нервной системы
- МРТ для оценки степени поражения головного мозга, выявляемого по результатам визуализирующих исследований
- Определение концентрации аммиака в сыворотке крови и анализ аминокислот в плазме крови для мониторинга терапии
- Определение показателей функции печени, включая коагулограмму, для оценки общего состояния печени
- Консультация клинического генетика

Степень выраженности заболевания у пациента с диагнозом нарушения цикла образования мочевины можно оценить по скорости возникновения неврологической симптоматики, степени вовлечения в патологический процесс головного мозга и, в меньшей степени, по концентрации аммиака в сыворотке крови.

## Лечение проявлений заболевания

### Лечение острых проявлений

С момента установления диагноза НОЦ лечение должно быть направлено на конкретное нарушение орнитинового цикла. См. [Summar \[2001\] \(полнотекстовая статья\)](#) и [Summar & Tuchman \[2001\] \(полнотекстовая статья\)](#). Лечение пациентов грудного возраста должно осуществляться группой специалистов под руководством специалиста по нарушениям обмена веществ в высокоспециализированном медицинском учреждении. В острую фазу базовыми элементами терапии являются следующие:

**Быстрая нормализация концентраций аммиака в плазме до физиологических уровней.** Этот этап необходим даже в отсутствии точно установленного диагноза, учитывая токсические эффекты повышенных концентраций аммиака в плазме/сыворотке. Наилучшим способом быстро снизить концентрацию аммиака в плазме является диализ. Чем быстрее скорость потока, тем быстрее клиренс. Применяющийся метод зависит от конкретной ситуации пациента [с нарушениями](#) и имеющихся ресурсов. Как правило, наилучшим выбором для конкретного пациента является тот метод, с которым хорошо знакома лечащая группа специалистов и который можно реализовать как можно быстрее.

- Самым быстрым методом является помповый диализ, при котором используется помпа для экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) для направления работы аппарата для гемодиализа.
- Другими методами являются гемофильтрация (артериовенозная и веновенозная) и гемодиализ. Эти методы более доступны, чем ЭКМО-диализ. Примечание: перитонеальный диализ является относительно неэффективным методом при острой гипераммониемии и, как правило, не рекомендуется.
- Диализ обычно можно прекращать, когда концентрация аммиака в плазме опускается ниже значения 150 мкмоль/л, но ситуация может варьироваться в зависимости от результатов клинической оценки врача, имеющего опыт в лечении заболеваний обмена веществ. У лиц с этой патологией часто наблюдается феномен «рикошета» гипераммониемии, что может потребовать дополнительной процедуры диализа.

**Фармакологические вмешательства для обеспечения альтернативного каскада реакций для выведения избыточного азота** (см. [Таблицу 4](#)).

- Лечение с использованием захватывающих азот препаратов (натрия фенилацетата и натрия бензоата) проводится путем внутривенной инфузии для купирования острого состояния и применения пероральных препаратов для длительной поддерживающей терапии.
- Дефицит промежуточных соединений в цикле образования мочевины необходимо замещать в зависимости от диагноза; замещающие препараты могут включать аргинин (в/в инфузия) и/или цитруллин (пероральный препарат).

Примечание: Непрерывная инфузия аргинина гидрохлорида требует центрального доступа, поскольку в случае многократных эпизодов экстравазации из периферической вены развивается выраженный некроз кожи.

- Натрия фенилацетат и натрия бензоат можно вводить в виде инфузии через периферический венозный доступ, однако предпочтительным все же является центральный доступ.
- У пациентов с дефицитом NAGS и у некоторых пациентов с дефицитом CPS1 замещение n-ацетилглутамата аналогом - карбамилглутаматом (препарат Карбаглу®) - может сопровождаться улучшением клинической симптоматики, а в случае дефицита NAGS – даже почти излечением. Это соединение выпускается в США и должно быть добавлено в схему терапии у пациентов без точного диагноза во время первого посещения врача. Дозы у взрослых и детей составляют 100 мг/кг/сутки – 250 мг/кг/сутки, разделенные на два-четыре приема. Единственной существующей на сегодняшний день на рынке лекарственной формой является препарат для перорального приема, поэтому для лечения острых проявлений необходимо введение препарата через назогастральный/назоюнональный зонд.

**Таблица 4.**

Протокол терапии для захвата аммиака

Дефицит	Масса пациента	Компоненты раствора для инфузии		Дозы			Применение
		Натрия фенилацетат и натрия бензоат <sup>1, 2</sup>	Аргинина HCl для инъекций, 10% <sup>2</sup>	Натрия фенилацетат	Натрия бензоат	Аргинина HCl	
CPS и OTC	0-20 кг	2,5 мл/кг	2,0 мл/кг	250 мг/кг	250 мг/кг	200 мг/кг	Нагрузочная доза <sup>3</sup> Поддерживающая терапия <sup>4</sup>
ASS и ASL		2,5 мл/кг	6,0 мл/кг	250 мг/кг	250 мг/кг	600 мг/кг	
CPS и OTC	>20 кг	55 мл/м <sup>2</sup>	2,0 мл/кг	5,5 г/м <sup>2</sup>	5,5 г/м <sup>2</sup>	4000 мг/м <sup>2</sup>	
ASS и ASL		55 мл/м <sup>2</sup>	6,0 мл/кг	5,5 г/м <sup>2</sup>	5,5 г/м <sup>2</sup>	12000 мг/м <sup>2</sup>	

1. Натрия фенилацетат/натрия бензоат перед применением необходимо развести стерильной декстрозой для инъекций 10%.

2. Перед разведением

3. >90-120 минут

4. >24 часов; скорость инфузии аргинина не должна превышать 150 мг/кг/ч

**Коррекция катаболического состояния с восполнением калорий за счет глюкозы, жиров и незаменимых аминокислот.** Включение в схему лечения питательной поддержки описанным ниже образом необходимо для пациентов, получающих процедуры диализа или гемофильтрации, с целью коррекции катаболического состояния, при условии исключения избыточного использования энтерального питания.

- Период полного исключения белка не должен превышать 12-24 часов, поскольку истощение запасов незаменимых аминокислот приводит к катаболизму белка и высвобождению азота. Частая (даже ежедневная) количественная оценка концентраций аминокислот в плазме крови может помочь оптимизировать питательную поддержку, поскольку врач имеет возможность, основываясь на результатах этой оценки, поддерживать достаточные уровни незаменимых аминокислот, не допуская при этом образования избыточного азота. Поддержание необходимых уровней незаменимых аминокислот необходимо также для обратного развития типичного катаболического состояния, поскольку у пациентов с наиболее острыми формами патологии наблюдается дефицит незаменимых аминокислот, или этот дефицит может быстро развиваться.
- Предпочтительно энтеральное питание, однако внутривенное (полное парентеральное питание) введение питательных веществ является вариантом для пациентов с нестабильным клиническим состоянием, у которых адекватное энтеральное питание оказывается невозможным. При этом невозможность адекватно переносить энтеральное кормление не должна приводить к истощению запасов незаменимых аминокислот.
- Для медленного капельного введения растворов незаменимых аминокислот и молочных смесей, а также применения кофакторов, таких как карбамилглутамат (аналог n-ацетилглутамата), необходимо введение назогастрального/назоюнонального зонда.
- Для борьбы с катаболизмом можно использовать множество других стратегий, включая непрерывную инфузию низких доз инсулина при условии поддержания достаточного поступления глюкозы за счет непрерывного введения содержащих углеводы жидкостей, однако, следует соблюдать осторожность, поскольку такие пациенты часто чрезвычайно чувствительны к глюкозе или инсулину.

### **Снижение риска неврологических нарушений**

- Следует вводить внутривенные жидкости ( $\geq 10\%$  декстрозу с соответствующими электролитами) для стабилизации физиологического состояния.
- При необходимости следует вводить кардиопрессоры при условии исключения развития гипергидратации.
- В случае возникновения субклинических судорог, что часто наблюдается при острых эпизодах, можно проводить соответствующее лечение; купирование их возможных последствий для метаболизма в головном мозге при патологическом состоянии, вызванном другими причинами, осуществлялось следующим образом:
  - Для уменьшения вероятности метаболического повреждения головного мозга использовалась глубокая седация (то есть индуцированная пентобарбиталом кома), однако ценность этого метода не доказана.
  - В настоящее время изучается использование гипотермии для защиты нервной системы при гипераммониемии.

Примечание: У пациентов с длительной гипераммониемической комой и признаками тяжелого повреждения нервной системы необходимо учесть все относительные риски (в сравнении с благоприятными эффектами) всех описанных выше вариантов терапии.

### Длительная терапия проявлений

**Снижение азотной нагрузки** за счет ограничения белка в рационе.

- В целом потребность грудных детей в белке составляет 1,2-2 г белка/кг массы тела. Обычно половина необходимого белка обеспечивается в виде незаменимых аминокислот, и половина – в виде натурального белка.
- Потребности в белке у подростков и взрослых обычно ниже потребности детей младшего возраста.
- Хотя ограничение потребления белка составляет основу терапии, диеты с чрезмерно низким содержанием белка, которые индуцируют процесс катаболизма, для таких пациентов настолько же вредны, как и высокая белковая нагрузка. Необходим тщательный мониторинг профиля аминокислот.

**Применение препаратов, захватывающих азот**, для формирования альтернативных путей утилизации азота.

- Фенилбутират в кишечнике превращается в натрия фенилацетат, который связывается в печени с глутамином с образованием фенилацетилглутамина, который, в свою очередь, выводится почками.

Фенилбутират выпускается в форме натрия фенилбутирата и в форме глицерола фенилбутирата. Глицерола фенилбутират обладает преимуществом за счет существенно более приятных вкусовых качеств, и пациенты, принимающие препарат внутрь, могут отдавать предпочтение именно этой форме препарата [[Diaz et al 2013](#), [Smith et al 2013](#)].

- Натрия бензоат в печени связывается с глицином с образованием гиппуровой кислоты, которая выводится почками.

Может потребоваться **своевременное восполнение цитруллина или аргинина**, в зависимости от того, имеется ли дефект в проксимальной или дистальной части цикла образования мочевины. В/в введение аргинина при проксимальных нарушениях цикла образования мочевины начинается с дозы 200 мг/кг (см. [Таблицу 4](#)), но дозу можно скорректировать для поддержания концентрации аргинина в плазме крови на уровне 75<sup>и</sup> перцентили. Примечание: после трансплантации печени все еще может требоваться дополнительное применение аргинина или цитруллина, поскольку основным поставщиком этих соединений считается кишечник.

- Цитруллин (при проксимальных дефектах цикла образования мочевины) обеспечивает преимущество встраивания аспартата в каскад реакций, тем самым забирая в цикл одну дополнительную молекулу азота.
- Передозировка аргинина со значительным повышением его концентраций в плазме крови предположительно связана с отдаленными неврологическими проблемами, похожими на нарушения, которые наблюдаются при дефиците ARG.

**Карбамилглутамат (Карбаглу®)** может использоваться для обеспечения нормальной или почти нормальной функции фермента CPS1 при дефиците NAGS и у пациентов с дефицитом CPS1, которые хорошо отвечают на терапию.

## Трансплантация печени

- У пациентов с тяжелыми типами нарушений цикла образования мочевины трансплантация печени остается наиболее эффективным методом профилактики дальнейших эпизодов гипераммониемии. На принятие решения о трансплантации печени влияют степень повреждения нервной системы и степень повреждения печени (при дефиците ASL) [[Perito et al 2014](#)].
- После трансплантации печени по поводу дефицита ASS или дефицита ASL уменьшаются эпизоды гипераммониемии и улучшается переносимость пищевого белка, однако в то же время не совсем ясно, могут ли в результате взаимодействий в других каскадах реакций, таких как система продукции оксида азота, возникнуть другие отдаленные физиологические проблемы, поскольку ферменты ASS и ASL экспрессируются повсеместно.

## Профилактика первичных проявлений

Профилактика эпизодов гипераммониемии направлена на ограничение потребления пищевого белка за счет соблюдения диеты с низким содержанием белка, применения специальных молочных смесей и назначения лекарственных препаратов, захватывающих азот, при условии сбалансированного дополнительного применения незаменимых аминокислот (см. [«Лечение проявлений заболевания»](#)).

## Профилактика вторичных осложнений

Чрезмерное ограничение белка/аминокислот является одной из наиболее частых причин повторного накопления аммиака и недостаточного роста [Автор, личное наблюдение]. Кормление через гастростомическую трубку помогает избежать нарушений питания у пациентов, самостоятельно ограничивающих потребление белка.

## Другие необходимые мероприятия

- Минимизация риска заболеваний дыхательной и пищеварительной систем за счет организации надлежащего ухода в домашних условиях.
- Иммунизация по стандартной схеме.
- Применение поливитаминовых и фторсодержащих добавок.
- Использование антипиретиков при необходимости. Примечание: ибупрофен более предпочтителен, чем ацетаминофен.

## Наблюдение

Заключается в следующем:

- Регулярное наблюдение всех пациентов врачом, имеющим опыт ведения пациентов с нарушениями цикла образования мочевины:
  - Возраст пациента и тяжесть НОЦ определяют частоту посещения врача и необходимых обследований.
  - Все пациентам требуется длительная оценка развития для определения эффективности лечения и необходимости в питательной поддержке.

- Мониторинг для выявления гипераммониемии после серьезных переломов или других травм, при которых может возникнуть выраженное внутреннее кровотечение

### **Вещества/ситуации, которых следует избегать**

Необходимо избегать следующих ситуаций (или своевременно оповещать об их возникновении):

- Применение вальпроевой кислоты (препарата Депакот<sup>®</sup>), поскольку она оказывает влияние на функцию фермента CPS1
- Длительное голодание или истощение
- Внутривенное введение стероидов
- Употребление больших количеств белка или аминокислот
- Чрезмерное ограничение потребления белка
- Заболевания
- Переломы костей или обширные гематомы
- Обезвоживание
- Любые физиологические или психологические стрессы (например, дни рождения, выпускной, свадьба, экзамены)

### **Обследование родственников из группы риска**

Целесообразно обследовать родственников пациента с нарушениями старшего и младшего возраста с целью как можно более раннего (до появления симптомов) выявления тех, кому может помочь своевременное вмешательство в виде диетотерапии и других мер профилактики гипераммониемии.

- Если известен патогенный вариант в семье, для уточнения генетического статуса родственников из группы риска можно выполнить молекулярно-генетическое исследование.
- Если патогенный вариант в семье не известен, для уточнения генетического статуса родственников из группы риска может помочь соответствующее биохимическое исследование.

См. «Генетическое консультирование», где описаны вопросы, касающиеся обследования родственников из группы риска для целей генетического консультирования.

### **Экспериментальные методы терапии**

Финансируемое НИИ Объединение по нарушениям цикла образования мочевины проводит экспертную диагностику и лечение нарушений орнитинового цикла, а также клинические и терапевтические исследования.

Зайдите на ClinicalTrials.gov для получения информации о клинических исследованиях широкого ряда заболеваний и нарушений.

### **Другие средства**



Маннитол считается неэффективным препаратом для лечения связанного с гипераммониемией отека головного мозга при НОЦ.

Оригинал: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/>

Перевод: <https://proflingva.ru/>