

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.03.10-23>

Клинико-генетическая характеристика 36 случаев недостаточности орнитинтранскарбомилазы

Захарова Е.Ю.¹, Соколова Е.В.², Михайлова С.В.³, Дегтярева А.В.^{2,4}, Никитина Н.В.⁵,
Печатникова Н.Л.⁶, Осипова Е.В.⁷, Быкова А.В.⁸, Загарина О.А.⁹, Плюснина Н.Н.⁹,
Береснева А.А.¹⁰, Гладкова Н.А.¹¹, Ленюшкина А.А.², Баранова П.В.¹, Куркина М.В.¹

- 1 – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1
- 2 – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
- 3 – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
обособленное структурное подразделение «Российская детская клиническая больница»
119571, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117
- 4 – ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России»
119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.
- 5 – ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»
620041, г. Екатеринбург, ул. Флотская, д. 52
- 6 – ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»
119049, г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9
- 7 – БУЗ «Перинатальный Центр МЗ УР»
426039, г. Ижевск, Воткинское шоссе, д. 57
- 8 – БУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница имени П.Г. Выжлецова»
163002, г. Архангельск, проспект Обводный Канал, д. 7
- 9 – ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»
620028, г. Екатеринбург, улица Репина, д. 1
- 10 – КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр»
610048, г. Киров, ул. Московская, д. 163
- 11 – СПб ГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)»
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Тобольская, д. 5

Нарушения цикла мочевины — группа врожденных метаболических нарушений с высоким риском летального исхода. Основными звеньями патогенеза являются блокирования биохимических реакций цикла мочевины, что приводит к накоплению аммиака и других промежуточных продуктов метаболизма белков, обладающих нейротоксическим эффектом. В статье представлен ретроспективный анализ 36 случаев одной из наиболее частых форм заболеваний группы нарушения цикла мочевины – дефицита орнитинтранскарбомилазы (OTCD). Представлен анализ клинической картины заболевания у данной группы пациентов. OTCD имеет крайне разнообразные сроки манифестации и степень выраженности симптомов. В связи с этим быстрая и точная клиническая диагностика может быть затруднена. Данная работа призвана повысить настороженность врачей различных специальностей в отношении данной группы заболеваний, в частности недостаточности орнитинтранскарбомилазы.

Ключевые слова: нарушения цикла мочевины, дефицит орнитинтранскарбомилазы, OTS.

Для цитирования: Захарова Е.Ю., Соколова Е.В., Михайлова С.В., Дегтярева А.В., Никитина Н.В., Печатникова Н.Л., Осипова Е.В., Быкова А.В., Загарина О.А., Плюснина Н.Н., Береснева А.А., Гладкова Н.А., Ленюшкина А.А., Баранова П.В., Куркина М.В. Клинико-генетическая характеристика 36 случаев недостаточности орнитинтранскарбомилазы. *Медицинская генетика* 2023; 22(3): 10-23.

Автор для корреспонденции: Захарова Е.Ю.; e-mail: labnbo@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования России для ФГБНУ «МГНЦ».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.03.2023

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность Фонду “Жизнь как чудо” за помощь пациентам и семьям с нарушениями цикла мочевины.

Clinical and genetic characteristics of 36 patients with ornithine transcarbamylase deficiency

Zakharova E.Y.¹, Sokolova E.V.², Mikhailova S.V.³, Degtyareva A.V.^{2,4}, Nikitina N.V.⁵, Pechatnikova N.L.⁶, Osipova E.V.⁷, Bykova A.V.⁸, Zagarina O.A.⁹, Plyusnina N.N.⁹, Beresneva A.A.¹⁰, Gladkova N.A.¹¹, Lenushkina A.A.², Baranova P.V.¹, Kurkina M.V.¹

- 1 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation
- 2 – National Medical Research Center For Obstetrics, Gynecology And Perinatology Named After Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of the Russian Federation
4, Akademika Oparina st., Moscow, 117997, Russian Federation
- 3 – Russian Children's Clinical Hospital of the Russian National Medical Research University named after N. I. Pyrogov Ministry of Health of the Russian Federation
117, Leninsky Prospect, Moscow, 119571, Russian Federation
- 4 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)
2-4, Bolshaya Pirogovskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation
- 5 – Clinical and Diagnostic Center "Maternal and Child Health Protection"
52, Flotskaya st., Ekaterinburg, 620041, Russian Federation
- 6 – Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health
1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russian Federation
- 7 – The Perinatal Center of the First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic
57, Votkinskoe Highway, Izhevsk, 426039, Russian Federation
- 8 – Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital named after P.G. Vyzhetsov
7, Obvodny Canal Avenue, Arkhangelsk, 163002, Russian Federation
- 9 – Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care of Ministry of Health of Russian Federation
1, Repin st., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation
- 10 – Kirov Regional Clinical Perinatal Center
163, Moskovskaya st., Kirov, 610048, Russian Federation
- 11 – Diagnostic Center (medical and genetic)
5, Tobolskaya st., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Urea cycle disorders are a group of congenital metabolic disorders with a high risk of death. The pathogenesis is associated with the accumulation of ammonia and other intermediate products of protein metabolism that have a neurotoxic effect. This paper presents a retrospective analysis of 36 cases of one of the most common urea cycle disorders - ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD). A thorough analysis of the clinical picture of the disease in this group of patients is presented.

OTCD has extremely variable timing of onset and severity and, as a result, significantly complicates prompt and accurate clinical diagnosis. This research is designed to heighten clinical awareness of this group of diseases among doctors of all specialties, in particular OTCD.

Key words: urea cycle disorders, ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD.

For citation: Zakharova E.Y., Sokolova E.V., Mikhailova S.V., Degtyareva A.V., Nikitina N.V., Pechatnikova N.L., Osipova E.V., Bykova A.V., Zagarina O.A., Plyusnina N.N., Beresneva A.A., Gladkova N.A., Lenushkina A.A., Baranova P.V., Kurkina M.V. Clinical and genetic characteristics of 36 patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(3): 10-23. (In Russ.)

Corresponding author: E.Y. Zakharova; **email:** labnbo@yandex.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Research Centre for Medical Genetics.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 10.03.2023

Acknowledgments. The authors thank the Life as a Miracle Foundation for helping patients and families with urea cycle disorders.

Введение

Нарушения цикла образования мочевины (НЦМ) — это наследственные болезни обмена веществ, при которых из-за дефектов ферментов или транспортных белков, участвующих в цикле образования мочевины, возникает острая или хроническая гипераммониемия.

НЦМ наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением дефицита орнитинтранскарбомилазы (OTCD), характеризующегося X-сцепленным типом наследования. Суммарная частота НЦМ варьирует от 1:8000 до 1:44000 живых новорожденных [1]. Наиболее распространенным является OTCD. К чис-

лу крайне редких относится дефицит N-ацетилглутаматсинтетазы (NAGS), который описан у нескольких десятков пациентов в мире.

При НЦМ основные клинические проявления обусловлены повышением концентрации в крови крайне токсичного соединения — аммония, который является одним из конечных продуктов распада аминокислот. Дегградация аминокислот происходит преимущественно в печени, и в норме большая часть аммония превращается в нетоксичную мочевины, которая образуется в результате циклической последовательности реакций, протекающих в печени. Ферменты этого метаболического пути локализованы в митохондриях и частично в цитозоле клетки (рис. 1). Прохождение через мембрану промежуточных соединений осуществляется с помощью специальных белков-переносчиков.

Аммоний является нейротоксичным веществом, который, действуя опосредованно через систему синтеза глутамина, накапливается и повреждает глиальные клетки, изменяет осмолярность, что приводит к отеку головного мозга. Существует определенная корреляция между уровнем аммония, продолжительностью гипераммониемической комы и степенью выраженности клинических проявлений, а также исходами заболева-

ния [3]. Также аммоний вызывает поражение печени (синдром цитолиза, цирроз), костного мозга (ингибирование ростков кроветворения). Чаще всего симптомы НЦМ развиваются остро, но описаны и медленно прогрессирующие, хронические формы.

По данным ретроспективного анализа более 1000 случаев НЦМ наиболее частые дебютные симптомы этой группы болезней включают в себя: (1) неврологические проявления (нарушения сознания, двигательные нарушения, судороги), (2) гастроинтестинальные симптомы (рвота, нарушения вскармливания), (3) психиатрические симптомы (галлюцинации, изменения поведения) у подростков и взрослых, (4) сепсис-подобную клинику (в неонатальный период). Триггерными факторами являются: белковая нагрузка, повышенный уровень катаболизма (на фоне интеркуррентных заболеваний, голодания) [4].

Острая печеночная недостаточность часто наблюдается у пациентов с ОТCD, с дефицитом аргининосукцинатсинтетазы (цитруллинемией) и с дефицитом ORNT1 (синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоцитруллинурии, OMIM 238970) [5]. Поражение печени с выраженным синдромом цитолиза и коагулопатией является одним из частых проявлений НЦМ у девочек с ОТCD.

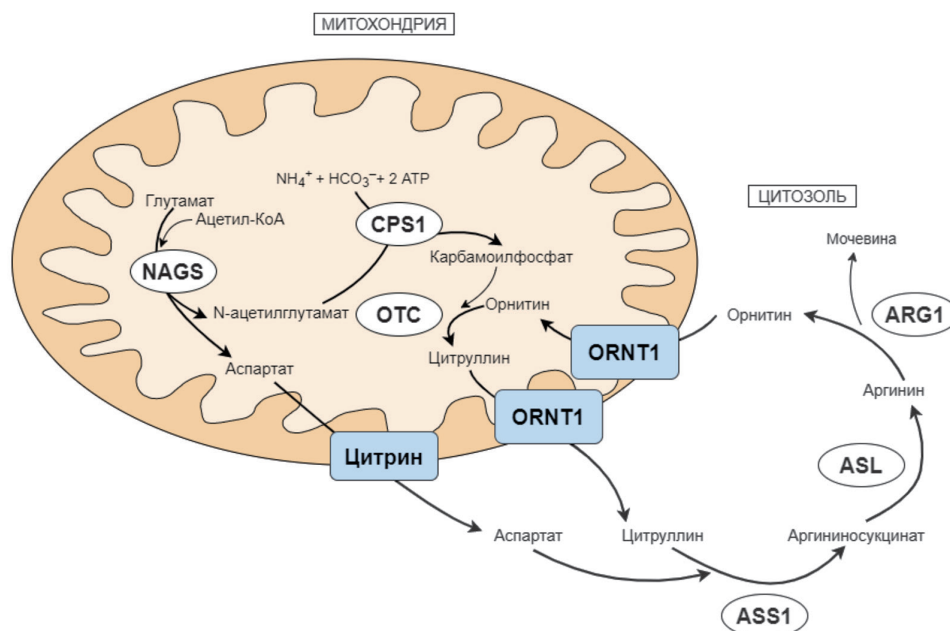


Рис. 1. Цикл мочевины. NAGS – N-ацетилглутаматсинтетазы; CPS1 – карбамоилфосфатсинтетазы 1; OTC – орнитинтранскарбомилаза; ORNT1 – транспортер орнитина в митохондриях 1; ARG1 – аргиназа; ASL – аргининосукцинатлиаза; ASS1 – аргининосукцинатсинтетазы.

Fig. 1. Urea cycle. NAGS, N-acetylglutamate synthetase; CPS1, carbamoyl phosphate synthetase 1; OTC, ornithine transcarbamylase; ORNT1, ornithine transporter in mitochondria 1; ARG1, arginase; ASL, argininosuccinate lyase; ASS1, argininosuccinate synthetase

Отмечается и ряд других более редких проявлений НЦМ, включая инсультоподобные эпизоды, хореические гиперкинезы, корковую слепоту, синдром детского церебрального паралича, аутистиподобные симптомы и другие поведенческие расстройства, которые могут возникать в детском возрасте и в постпубертатный период, а также другие эпизодические психиатрические симптомы, которые могут быть единственным проявлением НЦМ. Прогрессирующая спастическая параплегия характерна для недостаточности аргиназы (ARG1D; OMIM 207800) и часто манифестирует в возрасте 2–4 лет. Поскольку при этом заболевании гипераммониемия наблюдается только в период кризов, нередко этот диагноз долгое время остается нераспознанным.

Лабораторная диагностика НЦМ также представляет определенные трудности. В зависимости от формы НЦМ наблюдается снижение или повышение концентрации аминокислот, относящихся к циклу мочевины, повышение оротовой кислоты в моче. Однако, при некоторых НЦМ концентрация этих маркеров может быть в пределах нормы, особенно в межприступный период. При дефектах в генах *CPS1* и *NAGS* единственным маркером заболевания является гипераммониемия.

Также известны вторичные формы гипераммониемии, которые могут возникать как при наследственных заболеваниях (митохондриальных болезнях, органических ацидуриях), так и быть связаны с поражением печени различной этиологии (токсическое, инфекционное и т.д.). Кроме того, вторичная гипераммониемия нередко отмечается у новорожденных детей на фоне осложненного течения перинатального периода. Для всех детей первых дней жизни характерно преобладание катаболических процессов, в результате которых высвобождается большое количество аммония, обуславливающее более высокую его концентрацию в крови новорожденных по сравнению с детьми старше 1 месяца. Развитие неонатальной гипераммониемии обусловлено тем, что благодаря активации катаболических процессов создаются условия для глюконеогенеза, перераспределения питательных веществ и энергии между органами с преимущественной доставкой их к тем, которые играют решающую роль в адаптации новорожденного к условиям окружающей среды [6]. Наличие факторов, осложняющих течение перинатального периода, способствует нарастанию концентрации аммония в крови. В частности, к таким факторам относятся тяжелая асфиксия при рождении и наличие инфекционного процесса. Недоношенные

новорожденные наиболее подвержены развитию гипераммониемии, поскольку для данной группы детей характерны недостаточное функционирование орнитинового цикла, недостаточная ферментативная активность или сниженный уровень промежуточных метаболитов из-за незрелости организма в целом. Кроме того, ряд авторов отмечает, что шунтирование крови через венозный проток и гипоксически-ишемическое поражение органов ускоряет катаболизм, что, в свою очередь, также способствует нарастанию концентрации аммония в крови [7, 8]. В зарубежной литературе представлены работы, демонстрирующие нарастание концентрации аммония в крови при применении препаратов вальпроевой кислоты у детей [9]. Уровень аммония не позволяет отличить первичную и вторичную гипераммониемию. Поэтому при повышении уровня аммония требуется проводить дифференциальный диагноз с широким кругом других наследственных и не наследственных заболеваний.

Современные методы диагностики с применением технологии секвенирования нового поколения (NGS) позволяют быстрее находить первичный молекулярно-генетический дефект. Однако роль биохимических методов довольно высока, так как они дают возможность в более короткие сроки подтвердить диагноз НЦМ или предположить его наличие с высокой вероятностью. Кроме того, при диагностике важное значение имеет подробный сбор анамнеза, в том числе семейного, составление родословной, выявление случаев необъяснимой смерти новорожденных в семье, неврологических или психиатрических проявлений у родственников, отказ от белковых продуктов, а также «метаболические кризы» при приеме пациентом лекарственных препаратов.

Основными принципами лечения НЦМ являются ограничение белка, выведение токсичного аммония и восполнение аминокислот, которые вследствие биохимического дефекта из категории заменимых переходят в категорию незаменимых [10].

Целью исследования является клиническая и молекулярно-генетическая характеристика одного из частых НЦМ – ОТСД.

Пациенты и методы

В представленной публикации проведен ретроспективный анализ 36 случаев ОТСД, 17 из которых имели неонатальную манифестацию. Дети проходили лечение в различных медицинских учреждениях страны, лабораторная диагностика была проведена на базе

лаборатории наследственных болезней обмена (НБО) ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (МГНЦ) в период 2007–2019 гг. Было получено письменное информированное согласие законных представителей пациентов на обследование, включая молекулярно-генетическое тестирование образцов крови, и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Анализ аминокислот и ацилкарнитинов проводился методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС) на квадрупольном tandemном масс-спектрометре Sciex 3200 QTrap (ABSciex, США) с положительной ионизацией в электроспрее. Для анализа использовалась капиллярная или венозная кровь, собранная на стандартную карточку-фильтр №903. Высушенные образцы крови хранились при +4°C. Пробоподготовка проводилась с использованием набора «NeoGram Amino Acids and Acylcarnitines Tandem Mass Spectrometry Kit» (Perkin Elmer, Finland). Поскольку данный набор является готовым к применению продуктом, производителем определены линейность и чувствительность для каждого измеряемого параметра, что приведено в инструкции к набору.

Анализ органических кислот мочи проводился методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС). Были исследованы образцы утренней порции мочи. Собранные образцы хранились при -20°C до анализа. Пробоподготовка проводилась аналогично M.F. Lefevre с модификациями [11]. Анализ выполнялся на приборе 7890A/5975C (Agilent Technologies, США) с колонкой HP-5MS (30м*0,25мм*4мкм). Расчет полученных результатов осуществляли методом внутреннего стандарта.

Секвенирование гена *OTC* проводилось согласно протоколу фирмы производителя на приборе ABI Prism 3500 (Applied Biosystems). Праймеры были выбраны на основании референсной последовательности гена *OTC* (NM_000531.6) и включали все кодирующие экзоны гена и прилегающие к ним участки интронов.

Поиск крупных делеций в гене *OTC* проводили методом мультиплексной амплификации лигированных зондов с помощью набора фирмы MRC-Holland (SALSA MLPA Probemix P079 *OTC*) по протоколу производителя. Обработка данных фрагментного анализа проводилась в программе Coffalyser (<https://www.mrcholland.com/technology/software/coffalyser-net>).

Оценка патогенности выявленных мутаций

Проверка найденных изменений нуклеотидной последовательности проводилась с использованием баз

данных The Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.org/>) и National Center for Biotechnology dbSNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>). Для оценки возможных нарушений сайта сплайсинга применяли программу NetGene2 Server (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2>). Оценка патогенности ранее неописанных миссенс-мутаций выполнялась с использованием ресурсов SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) и PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2>), Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org>). Межвидовая эволюционная консервативность оценивалась с помощью сервера UniProt (<http://www.uniprot.org/>).

Результаты

Диагноз ОТСД был подтвержден у 36 пациентов (17 девочек и 19 мальчиков) из 30 семей. Распределение по фенотипам было следующим: с дебютом в ранний неонатальный период 17 детей (47,2%), из них мальчики в 100% случаев (17/17); с поздней манифестацией 17 пациентов (52,8%), из них мальчики в 10,5% случаев (2/19), девочки в 89,5% (17/19) случаев, у всех девочек заболевание манифестировало после 5 месяцев жизни.

Возраст начала болезни варьировал от 24 часов жизни до 7 лет. Возраст подтверждения диагноза у пациентов составил от 1 месяца до 7 лет на основании проведенной ДНК-диагностики и биохимических исследований. Клинические проявления заболевания представлены в **табл. 1**.

Среди детей, манифестация заболевания у которых отмечалась в раннем неонатальном периоде, в срок родились 16 из 17 (37–40 недель гестации), один ребенок родился недоношенным на 35 неделе беременности. В большинстве случаев показатели массы и роста при рождении соответствовали сроку внутриутробного развития. Масса тела при рождении варьировала от 2290 до 4530 г. (3346 ± 532 г), длина — от 48 до 59 см ($52,8 \pm 2,7$ см). Все дети родились в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар от 7 до 9 баллов на 1-й минуте и от 7 до 10 баллов на 5-й минуте.

Неонатальная манифестация заболевания была классической, с ранним началом и fulminantным течением. В большинстве случаев (59%) клинические проявления выявлялись к концу 2 суток жизни (10/17), у троих детей заболевание манифестировало в первые сутки жизни (18%), у троих пациентов — после третьих суток жизни (18%). У всех детей отмечалось развитие тяжелых неврологических нарушений и полиорганной недостаточности, что привело к летальному исходу. У одного пациента на основании данных семейно-

го анамнеза было заподозрено заболевание из группы НЦМ, в связи с чем терапевтические мероприятия были начаты сразу после рождения, что позволило предупредить развитие метаболического криза и сохранить жизнь ребенку. Позже диагноз был подтвержден на основании молекулярно-генетического исследования [12]. По данным анамнеза в 7 семьях (23%) отмечались случаи смерти детей от предыдущих беременностей с высокой вероятностью обусловленные данным заболеванием.

При неонатальной манифестации заболевания наблюдалось развитие таких клинических проявлений как отказ от кормления в 75% случаев (12/16), частые срыгивания в 44% случаев (7/16), у всех пациентов отмечалось развитие синдрома угнетения ЦНС (16/16), при этом у 3 детей отмечался синдром возбуждения с переходом в синдром угнетения (19%) и развитием комы. Во всех случаях отмечалось развитие мышечной гипотонии и сухожильной гиперрефлексии. Развитие судорожного синдрома отмечалось у 12 пациентов по мере прогрессирования заболевания (75%). При проведении нейросонографии отмечались признаки отека головного мозга. У всех детей отмечались респираторные и гемодинамические нарушения, для коррекции которых проводилась искусственная вентиляция легких и назначались кардиотонические препараты. При рентгенологическом исследовании грудной клетки отмечалось усиление сосудистого рисунка легких, очаговых и инфильтративных изменений не от-

мечалось. Важно отметить, что у 7 детей (44%) отмечалось развитие геморрагического синдрома, в структуру которого входили: желудочное кровотечение (1/7 – 14,3%), желудочное кровотечение + ДВС-синдром (3/7 – 42,8%), легочное кровотечение (1/7 – 14,3%), легочное кровотечение + ДВС синдром (2/7 – 28,6%). Изменения функционального состояния печени выявлено только в 3 случаях в виде синдрома цитолиза.

При проведении первичной оценки кислотно-основного и газового состава капиллярной крови показатель pH был в норме или с тенденцией к алкалозу (7,40-7,45), однако отмечались дефицит оснований (BE-10,2-12 мМ/л), лактат ацидоз (5-12 мМ/л), в то же время наблюдалась гипокапния, уровень pCO_2 (15,5–23 mmHg), что говорит о респираторном механизме компенсации метаболических нарушений. На фоне искусственной вентиляции легких отмечались нормализация или значительное улучшение показателей кислотно-основного состава крови, нередко показатель pH компенсировался за счет респираторного компонента. Учитывая ограничение метода, контроль уровня аммония в крови проводился крайне редко, однако во всех случаях данный показатель составил более 500 мкМ/л, что существенно выше нормы (норма у новорожденных <110-150 мкМ/л). При проведении анализа уровня аминокислот и ацилкарнитинов в крови снижение уровня цитрулина отмечалось у 11 пациентов из 14 обследованных, что составило 78,5% (11/14). Повышение оротовой кислоты в моче отмечалось у 4-х

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ранней и поздней манифестацией заболевания

Table 1. Clinical characteristics of patients with early and late manifestation of the disease

Признак	Ранняя манифестация (неонатальная) 17 (47,2%)	Поздняя манифестация 19 (52,8%)
Пол м/ж	17/0	2/17
Возраст манифестации	1-6 сутки	5 мес -7 лет
Срыгивания/рвота	7 (41%)	16 (84,2%)
Отказ от еды	12 (70,5%)	4 (21%)
Возбуждение	3 (17,6%)	3 (15,7%)
Угнетение ЦНС	16 (94,1%)	12 (63,1%)
Мышечная гипотония	16 (94,1%)	13 (68,4%)
Судороги	12 (70,5%)	0 (0%)
Геморрагический синдром	7 (41%)	11 (58%)
Синдром цитолиза	3 (17,6%)	19 (100%)
Кома	16 (94,1%)	7 (37%)
Летальный исход	16 (94%)	11 (58%)

пациентов из 6 обследованных — 66,6%, у остальных детей данный показатель не исследовался. Среди пациентов с поздней манифестацией снижение цитрулина в крови отмечалось у 4 детей из 17 обследованных — 23,5%, а повышение уровня оротовой кислоты в моче отмечалось у 11 детей из 17 обследованных — 65%. У всех остальных детей данные показатели были в норме или не исследовались (табл. 2).

У всех детей отмечался клинический симптомокомплекс септического процесса, в связи с чем проводились исследование маркеров системного воспалительного ответа и микробиологические исследования. На основании полученных результатов признаков течения инфекционного процесса не отмечалось.

При молекулярно-генетическом исследовании выявлены варианты последовательности гена, которые были классифицированы согласно международным рекомендациям.

Поздняя манифестация заболевания была наиболее характерна для лиц женского пола (89,5%). В целом, клинические проявления независимо от пола были сходны. У всех детей триггером явилось инфекционное заболевание, на фоне которого отмечались рвота, угнетение, нарушение сознания вплоть до комы, метаболические нарушения, повышение печеночных ферментов, гипокоагуляция. Для больных мальчиков с поздней манифестацией характерно более острое течение заболевания. Несмотря на назначенную диетотерапию и препараты, снижающие уровень аммония в крови, пациенты пережили несколько метаболических кризов, у одного из них на фоне интеркуррентной инфекции развилась острая метаболическая декомпенсация, которая привела к летальному исходу в возрасте 3 лет. У второго больного мальчика на фоне поддерживающей терапии метаболические кризы не возобновляются.

У девочек с дефектами гена *OTC* дебют заболевания приходился на возраст 3–7 лет. Триггерными

факторами являлись повышенная белковая нагрузка, инфекция. В одном случае девочка самостоятельно ограничивала себя в белке, однако находясь на каникулах в деревне, употребляла в большом количестве молочные продукты, что привело к гипераммониемическому кризу. В другом случае ребенок наблюдался с диагнозом аутоиммунный гепатит, с чем связывали повышение печеночных ферментов и аммиака.

Из 17 девочек умерло 10, заболевание протекало остро, как правило, на фоне интеркуррентной инфекции у них развивалась клиника Рейе-подобного синдрома и печеночно-клеточной недостаточности, в связи с чем они были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, но, несмотря на проводимые мероприятия, наступил летальный исход из-за развития синдрома полиорганной недостаточности с клинической картиной отека головного мозга. После нескольких метаболических кризов 7 девочек соблюдают строгую низкобелковую диету с постоянным контролем уровня аммиака в крови.

Поражение печени (синдром цитолиза) наблюдалось только у девочек, у мальчиков с классической неонатальной манифестацией ведущими были симптомы поражения нервной системы.

По результатам ДНК диагностики было обнаружено 26 мутаций гена *OTC*, из них 7 — новые, не описанные ранее в литературе. В 2 случаях при секвенировании гена мутации обнаружены не были, поэтому для выявления патогенных вариантов применялся метод MLPA. В результате у одной пациентки была подтверждена делеция гена *OTC*, у второй пациентки — делеция экзона 1 гена *OTC*. В 4 случаях диагноз был установлен ретроспективно на основании анализа образцов матери и/или образцов ДНК, выделенных из высушенных пятен крови, сохранившихся после проведения неонатального скрининга (табл. 3).

Таблица 2. Изменения концентрации метаболитов при разных формах OTCD

Table 2. Changes in the concentration of metabolites in different forms of OTCD

Показатель	Ранняя манифестация (неонатальная) 17 (47,2%)	Поздняя манифестация (постнатальная) 19 (52,8%)
Уровень цитрулина (норма 4–80 мкм/л)	11/14 обследованных 2,68 ± 0,58 (от 1,59 до 3,9)	4/17 обследованных 3,26 ± 0,05 (от 3,21 до 3,36)
Оротовая кислота в моче (норма 0–11 мМ/моль креатинина)	4/6 обследованных 148,9 ± 52,9 (от 71 до 228,3)	11/17 обследованных 348,5 ± 287,17 (от 26 до 1086)

Таблица 3. Мутации, выявленные в гене *OTC*Table 3. Identified mutations in the *OTC* gene

Семья	№ пациента	Пол	Генотип (NM_000531.6)	Комментарии
1	1	Ж	c.914C>T (p.Pro305Leu) в гетерозиготном состоянии	Не описана. У матери, отца и сибса мутация не обнаружена.
2	2	Ж	c.990A>C (p.Arg330Ser) в гетерозиготном состоянии	Не описана. У матери мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии.
3	3	Ж	c.1039C>T (p.Pro347Ser) в гетерозиготном состоянии	Описана (HGMD CM156775).
4	4	Ж	c.278C>T (p.Thr93Ile) в гетерозиготном состоянии	Описана (HGMD CM1411750). У матери и отца мутация не обнаружена.
5	5	Ж	c.102delA (p.Val35Cysfs*3) в гетерозиготном состоянии	Не описана.
6	6	Ж	c.602T>C (p.Leu201Pro) в гетерозиготном состоянии	Описана (HGMD CM981417). У матери пробанда мутация не обнаружена.
7	7	Ж	делеция одной из копий гена	Описана делеция целого гена (HGMD CG024978).
8	8	Ж	c.482A>G (p.Asn161Ser) в гетерозиготном состоянии	Описана (HGMD CM950876). У матери пробанда мутация не обнаружена.
9	9	Ж	c.996G>A (p.Trp332Term) в гетерозиготном состоянии	Описана (HGMD CM941125).
10	10	Ж	c.595A>T (p.Asn199Tyr) в гетерозиготном состоянии	Описана (HGMD CM1813176). У матери мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии.
11	11	Ж	Делеция 1 экзона гена в гетерозиготном состоянии	Не описана.
12	12	Ж	c.443T>G (p.Leu148Trp) в гетерозиготном состоянии	Описана (HGMD CM001748).
13	13	М	c.418G>C (p.Ala140Pro) в гемизиготном состоянии	Описана (HGMD CM930525). У матери и тети по матери мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии.
14	14	Ж	c.540+1G>A (5 интрон) в гетерозиготном состоянии	Описана (HGMD CS1915562).
15	15	Ж	c.78-1G>A (1 интрон) в гетерозиготном состоянии	Описана (HGMD CS2017544).
16	16	Ж	c.67C>T (p.Arg23Term) в гетерозиготном состоянии	Описана (HGMD CM910272).
17	17	М	c.583G>A (p.Gly195Arg) в гемизиготном состоянии	Описана (HGMD CM941121).
18	18, 19	М	c.275G>A (p.Arg92Gln) в гемизиготном состоянии	Описана (HGMD CM910275).
19	20	М	c.386G>A (p.Arg129His) в гемизиготном состоянии	Описана (HGMD CM941118). У матери мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии.
20	21	М	c.241T>C (p.Ser81Pro) в гемизиготном состоянии	Не описана. У матери мутация обнаружена гетерозиготном состоянии.
21	22, 23	Ж	c.77G>A (p.Arg26Gln) в гетерозиготном состоянии	Описана (HGMD CM910273).
21	24	М	c.77G>A (p.Arg26Gln) в гемизиготном состоянии	
22	25, 26	М	c.1039C>T (p.Pro347Ser) в гемизиготном состоянии	Описана (HGMD CM156775).
23	27	М	c.133C>A (p.Leu45Ile) в гемизиготном состоянии.	Не описана.
24	28	М	c.386G>A (p.Arg129His) в гемизиготном состоянии	Описана (HGMD CM941118).
25	29	М	c.583G>C (p.Gly195Arg) в гетерозиготном состоянии, мозаицизм	Описана (HGMD CM065355).
26	30, 31, 32	М	c.77G>A (p.Arg26Gln) в гемизиготном состоянии	Описана (HGMD CM910273).
27	33	М	c.216+1G>A (2 интрон) в гемизиготном состоянии	Описана (HGMD CS961651).
28	34	М	c.674C>T (p.Pro225Leu) в гемизиготном состоянии	Описана (HGMD CM910278).
29	35	М	c.732delG (p.L245Cfs*2) в гемизиготном состоянии	Не описана.
30	36	М	c.626C>T (p.Ala209Val) в гемизиготном состоянии	Описана (HGMD CM950879).

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение семьи, в которой заболевание проявлялось как у лиц женского, так и мужского пола, что подчеркивает важность обследования и медико-генетического консультирования.

Ребенок К., мальчик, (пациент №13) родился у женщины 38 лет от 1 беременности, протекавшей без особенностей, от первых своевременных оперативных родов. Из семейного анамнеза известно, что родная сестра матери умерла в возрасте 7 лет от наследственного заболевания обмена веществ неизвестной этиологии.

Ребенок родился в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела при рождении 4120 граммов, длина – 54 см, приложен к груди, наблюдался в отделении физиологии новорожденных. К концу вторых суток жизни (44 часа) отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания дыхательных нарушений, гипервозбудимости с переходом в синдром угнетения центральной нервной системы. При контроле кислотно-основного и газового состава крови выявлены лактатемия 8,5 ммоль/л, гипокания pCO_2 15,5 mmHg за счет тахипноэ до 90 в мин. Ребенок был переведен в отделение реанимации новорожденных, начата респираторная поддержка методом СРАР. При контроле уровня аммиака в крови показатель составил 247 мкмоль/л. Учитывая гипераммониемию, дотация белка была отменена. С целью предупреждения катаболизма увеличена доза углеводов под контролем сахара крови. Показатели клинического анализа крови были без отклонений от нормативных значений, маркеры воспаления отрицательные (СРБ 1,65 мг/л). По данным биохимического обследования отмечалось повышение креатинина (122 мМ/л), гамма-глутамилтрансферазы (441 Ед/л) и креатинфосфокиназы 1484,7 Ед/л. Взят анализ на спектр аминокислот и ацилкарнитинов в крови, оротовой кислоты и органических кислот в моче. Несмотря на отмену белка и проводимую посиндромную терапию состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, отмечалось появление тонических судорог, эпизодов апноэ, нарастание смешанного ацидоза, в связи с чем ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких, начата противосудорожная терапия. Отмечалось развитие желудочного кровотечения, ДВС-синдрома, не купируемого на фоне гемостатической терапии.

При повторном исследовании через 4 часа, уровень аммиака в крови составил 622 мкмоль/л.

При мониторинге центральной мозговой активности регистрировалось угнетение базовой биоэлектрической активности ~5 мкВ, характер паттерна записи

соответствовал эпилептиформному. При нейросонографии отмечались признаки отека головного мозга: диффузное повышение эхогенности паренхимы, снижение дифференцировки борозд и извилин, вазопарез по данным доплерометрии (ИР 0,52) (рис. 2).

После купирования ДВС-синдрома было начато проведение перитонеального диализа, однако существенного эффекта достичь не удалось, в динамике уровень аммиака в крови превышал 500 мкм/л. Внутривенно вводился препарат, связывающий аммоний в крови (фенилацетат натрия + бензоат натрия), также без существенного клинико-лабораторного эффекта.

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, развилась полиорганная недостаточность, которая привела к летальному исходу в возрасте 5 суток жизни. При исследовании аминокислот и ацилкарнитинов, отмечалось снижение уровня цитрулина до 3,34 мкм/л (норма 4-80), уровень оротовой кислоты в моче был резко повышен 71 мМ/моль CRE (норма 0-11). Данные метаболические изменения характерны для заболевания из группы НЦМ – ОТСД. При проведении молекулярно-генетического исследования была выявлена мутация в гене *OTC* NM_000531.5: c.418G>C (p.Ala140Pro) в гомозиготном состоянии, таким образом, диагноз был подтвержден.

Проведено молекулярно-генетическое обследование семьи, мать ребенка и ее сестра – носители мутации в гене *OTC* NM_000531.5: c.418G>C (p.Ala140Pro) в гетерозиготном состоянии (рис. 3).

При повторном сборе анамнеза, выяснилось, что сестра матери (23 года) периодически отмечает эпизоды слабости, сонливости, часто на фоне употребления молочных продуктов, при стрессовых состояниях. Также с раннего возраста избегает употребления мясных продуктов (после употребления мяса часто тошнота, рвота). Впервые в возрасте 8 месяцев после вакцинации АКДС развилась энцефалитическая реакция, на инфузионной терапии с положительной динамикой. В дальнейшем с периодами 2-3 раза в месяц ухудшение состояния с рвотой, проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с положительной динамикой.

Учитывая описанные жалобы, выявленную мутацию в гене *OTC*, в настоящее время тете ребенка рекомендовано соблюдение низкобелковой диеты, применение препаратов, связывающих аммоний, решение вопроса о возможности трансплантации печени.

Проведено медико-генетическое консультирование семьи.

Ранняя диагностика и своевременное начало терапии при НЦМ крайне важны, и применение диетотерапии и препаратов, снижающих аммоний, позволяет купировать острую метаболическую декомпенсацию. В качестве иллюстрации приводим второе клиническое наблюдение ребенка П. (пациент №34), у которого терапия была начата сразу после рождения.

Из семейного анамнеза известно, что два предыдущих ребенка (мальчики) умерли в возрасте 4 и 7 дней жизни, соответственно. Клиническая картина заболевания в обоих случаях протекала по одному сценарию. Оба ребенка родились в срок в удовлетворительном состоянии (2002 и 2004 гг.). Дети были приложены к груди, наблюдались в отделении физиологии новоро-

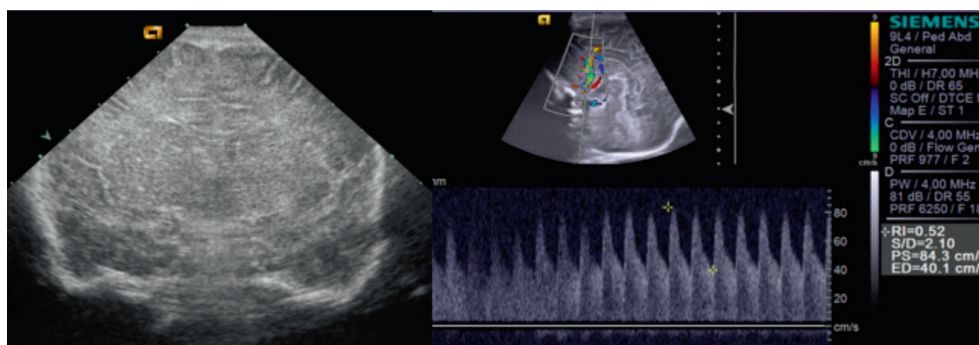


Рис. 2. Результаты нейросонографии ребенка К. Диффузное повышение эхогенности паренхимы, снижение дифференцировки борозд и извилин, вазопарез.

Fig. 2. Neurosonography of child K. Diffuse increase in parenchymal echogenicity, decrease in furrows and convolutions differentiation, vasoparesis.

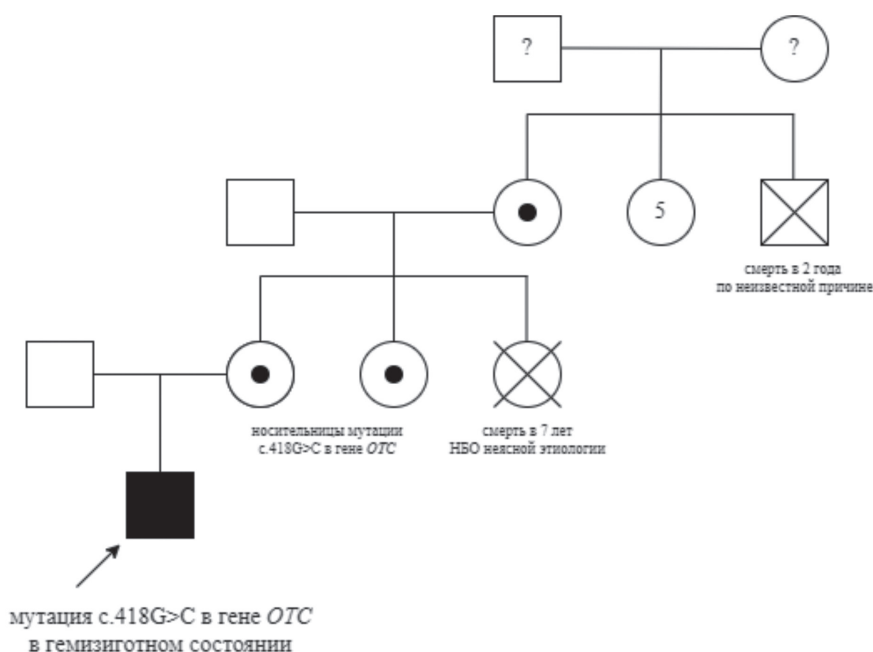


Рис. 3. Родословная семьи К.

Fig. 3. Pedigree of the family K.

жденных, манифестация заболевания в обоих случаях отмечалась на вторые сутки жизни. Клинически заболевание проявлялось синдромом угнетения ЦНС, мышечной гипотонией, срыгиваниями, отказом от еды. В динамике у детей отмечалось развитие дыхательной недостаточности, потребовавшей перевода на искусственную вентиляцию легких, развитие комы. Была заподозрена внутриутробная инфекция, однако по данным лабораторного обследования признаков инфекционного процесса не обнаружено. Получены также отрицательные результаты исследования на внутриутробные инфекции. Учитывая подозрение на нейроинфекцию, выполнена люмбальная пункция, результаты которой были в пределах нормы. При проведении нейросонографии отмечались неспецифические изменения в виде умеренного повышения эхогенности перивентрикулярных зон, при повторном исследовании появились признаки отека головного мозга. Со стороны других органов патологических изменений выявлено не было. При патологоанатомическом исследовании установлен диагноз отек мозга и внутриутробная инфекция неуточненной этиологии. Во время третьей беременности на сроке 38 недель семья была проконсультирована в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», заподозрено наследственное нарушение обмена веществ, установлен высокий риск рождения ребенка с этим же заболеванием. Дифференциальный диагноз проводился между НЦМ, аминокислородопатиями и органическими ацидуриями. В первую очередь, с учетом раннего начала, острого течения и пола погибших детей рассматривался вопрос о ОТСД. От проведения молекулярно-генетического исследования матери до рождения ребенка семья отказалась. Рекомендовано исследование аминокислотного спектра крови и определение оротовой кислоты в моче в первые дни после рождения, превентивное назначение безбелковой диеты, а также родоразрешение в ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова. Родился доношенный мальчик в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела при рождении 3620 г, длина 52 см. В течение первых 2 дней жизни ребенок получал безбелковое парентеральное питание с дотацией глюкозы и растворов жировых эмульсий, витаминов и микроэлементов. На третьи сутки жизни начато энтеральное питание базовой молочной смесью из расчета белка 0,4 г/кг/сутки, были сделаны анализы крови и мочи для исследования спектра аминокислот, ацилкарнитинов в крови и оротовой кислоты в мо-

че. Клинический анализ крови был в норме, в биохимическом анализе отмечалось снижение мочевины до 0,4 ммоль/л, другие показатели в норме. К концу дня уровень аммония повысился до 190 мкмоль/л, в связи с чем начато лечение бензоатом натрия. Выявлено снижение уровня цитруллина в крови, повышение уровня оротовой кислоты в моче, что явилось основанием предположить НЦМ. При молекулярно-генетическом исследовании гена *OTC* была обнаружена мутация NM_000531.5: c.674C>T (p.Pro225Leu), и на этом основании был подтвержден диагноз ОТСД. На фоне проводимого лечения состояние ребенка оставалось удовлетворительным, кислотно-основное состояние крови и уровень аммиака были в пределах нормы. С 10-х суток жизни начато энтеральное питание с использованием лечебной смеси, не содержащей белок (Energyvit), на фоне приема которой появились признаки дерматита с постепенным распространением на всю поверхность тела, в связи с чем данную смесь пришлось отменить. С заместительной целью ребенок получал препараты аминокислот: аргинин, цитруллин, а также карнитин. В дальнейшем диета ребенка была несколько расширена, однако, несмотря на соответствующую возрасту калорийность питания, отмечались низкие показатели физического развития, частые диспепсические нарушения, стойкие проявления атопического дерматита, а также эпизоды ухудшения состояния с повышением уровня аммиака в крови на фоне интеркуррентных заболеваний. В возрасте 2 лет жизни в связи с неэффективностью проводимой терапии, частыми эпизодами ухудшения состояния, выполнена родственная трансплантация печени что позволило сохранить жизнь ребенку и обеспечить ее хорошее качество.

Обсуждение

НЦМ – группа заболеваний, для которых разработаны эффективные подходы в терапии, поэтому точный диагноз важен не только для оценки генетического риска в семье и возможности проведения пренатальной диагностики, но и для самого пациента, чтобы вовремя назначить необходимое лечение. С использованием различных подходов (диетотерапии, препаратов, связывающих аммоний, и трансплантации печени) можно избежать тяжелого поражения нервной системы, что позволяет предотвратить инвалидизацию и смертельный исход.

Возраст установления диагноза в нашей выборке варьировал от неонатального до раннего детского, как

и в большинстве исследований, проведенных в разных странах. В нашей выборке нет ни одного пациента, чей диагноз был бы установлен во взрослом возрасте. Это говорит в том числе и о низкой настороженности врачей взрослого звена и их низкой осведомленности о проявлениях НЦМ.

Выживаемость пациентов с ОТСД в нашей выборке довольно низкая, что связано с отсутствием необходимых лекарственных препаратов. Они не зарегистрированы на территории РФ. Также нет клинических рекомендаций по ведению данной патологии. Недавно профессиональными сообществами были подготовлены методические рекомендации. Выжившие после метаболических кризов пациенты находятся на низкобелковой диете, получают препараты, связывающие аммоний, по индивидуальной закупке региональных МЗ или из средств благотворительных фондов. Терапия проводится на основании международных клинических рекомендаций и российских методических рекомендаций [13].

Наиболее распространенной формой НЦМ в мире является ОТСД, средняя частота которой в разных странах составляет от 1:62000 до 1:77000 живых новорожденных [14]. При выявлении гипераммониемии именно это заболевание в первую очередь должно быть включено в дифференциальный диагноз. Классическая форма с началом в первые сутки жизни, тяжелой гипераммониемией и комой является наиболее частым симптомокомплексом при ОТСД. Однако описаны случаи с более поздней манифестацией у мальчиков [15]. Диагностика ОТСД у девочек сложна в связи с атипичной презентацией в виде клиники печеночной недостаточности, метаболических кризов с синдромом цитолиза и в ряде случаев с фульминантным течением. В ряде случаев у девочек концентрация характерных для заболевания биохимических маркеров не изменяется, и даже такой патогномоничный маркер как оротовая кислота может быть в пределах нормы. В нашем исследовании биохимические маркеры были не информативны в 30% случаев ОТСД, поэтому уровень цитрулина и оротовой кислоты в пределах референсных значений не позволяет исключить данное заболевание. Наиболее информативным является определение концентрации аминокислоты глутамина, однако данная аминокислота не входит в панель метаболитов, оцениваемых методом ТМС.

Более того, не всегда даже стандартные методы ДНК-анализа позволяют установить диагноз. Так, в нашем случае у двух пациенток были выявлены протяженные делеции в гетерозиготном состоянии, которые

невозможно было обнаружить при проведении секвенирования по Сэнгеру.

В проведенном исследовании, в отличие от аналогичных [16, 17], число девочек с диагнозом ОТСД оказалось равно числу мальчиков с классической формой заболевания, что, вероятно, обусловлено тем, что подобные случаи остаются недодиагностированными.

Описано около 500 мутаций в гене *OTC*, большинство из которых миссенс и нонсенс мутации. В ходе исследований были выявлены определенные гено-фенотипические корреляции [18]. В нашем исследовании у одного из мальчиков с поздней манифестацией была обнаружена замена NM_000531.5: c.386G>A (p.Arg129His), которая локализована в последнем нуклеотиде экзона 4 гена *OTC*. Данная мутация относится к мутациям, которые затрагивают сайт сплайсинга. Согласно литературным данным при наличии данной замены течение болезни является относительно легким, что, вероятно, связано с присутствием как мутантного, так и нормального транскриптов. В определенных случаях это позволяет сохранить высокую остаточную активность фермента в печени [19].

Также возможно, что вклад мозаицизма в развитие этой патологии недооценен, и именно с ним в некоторых случаях связана разница в манифестации болезни у лиц мужского пола. У лиц женского пола различия в манифестации объясняются также различиями в инактивации X-хромосомы в клетках печени [20].

Заключение

В отношении этой группы болезней требуется высокая настороженность врачей неонатологов, а также гастроэнтерологов, педиатров и даже терапевтов, так как данная группа заболеваний имеет крайне разнообразные сроки манифестации и степень выраженности симптомов. Трудности клинической диагностики связаны с неспецифичностью манифестных клинических симптомов, острым началом и кризовым течением, широким возрастным диапазоном манифестации и неспецифичностью проявления заболевания у девочек, гетерозиготных по мутации в гене *OTC*. Для расширения группы селективного скрининга необходимо направлять к генетикам детей, отказывающихся от высокобелковой пищи (мяса, творога), с повторяющимися эпизодами сонливости, вялости и повышения активности печеночных трансаминаз. Также следует уделять особое внимание семьям, в которых известны случаи ранней детской смерти.

Только сейчас в связи с появлением технологий секвенирования нового поколения стало возможным исследование множества генов одновременно, что позволяет диагностировать редкие случаи НЦМ. Однако следует подчеркнуть важность биохимических исследований, которые в большинстве случаев позволяют с высокой вероятностью в более короткие сроки заподозрить заболевание и начать терапию.

При медико-генетическом консультировании семей, в которых выявлены девочки с ОТСД, следует рекомендовать обследование не только матерей и родственников по материнской линии, но и отцов, причем с прицельным обследованием на наличие мозаицизма.

В программу расширенного скрининга включены 2 формы НЦМ – аргининемия и цитруллинемия (тип 1), однако также возможно выявлять и изменения, характерные для ОТСД и других форм НЦМ.

Определение концентрации аммония в крови не относится к обязательным тестам, которые проводятся в отделениях реанимации и гастроэнтерологии, но внедрение подобных лабораторных исследований значительно бы повысило эффективность ранней диагностики этих потенциально курабельных наследственных болезней.

Литература

- Nettesheim S., Kölker S., Karall D. et al. Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders – cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jun 15;12(1):111.
- Brusilow S.W., Horwich A.L. Urea cycle enzymes. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill. 2001. p 1909-1963.
- Gropman A.L., Summar M., Leonard J.V. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(6):865-879.
- Posset R., Garbade S.F., Boy N. et al. Transatlantic combined and comparative data analysis of 1095 patients with urea cycle disorders – A successful strategy for clinical research of rare diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(1):93-106.
- Summar M.L., Dobbelaere D., Brusilow S., Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicenter study of acute hyperammonemic episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97:1420-1425.
- Шабалов Н.П.. Неонатология в 2 т.: Учеб. Пособие. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016.
- Chung M.Y., Chen C.C., Huang L.T. et al. Transient hyperammonemia in a neonate. *Acta Paediatr Taiwan.* 2005;46(2):94-96.
- Golubnitschaja O., Yeghiazaryan K., Cebioglu M. et al. Birth asphyxia as the major complication in newborns: moving towards improved individual outcomes by prediction, targeted prevention and tailored medical care. *EPMA J.* 2011;2:197-210.
- Fernández Colomer B., Rekarte García S., García López J.E. et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in a neonate: treatment with carglumic acid. *An Paediatr (Barc).* 2014;81(4):251-255.

- Nassogne M.C., Héron B., Touati G. et al. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28:407-414.
- Lefevre M.F., Verhaeghe B.J., Declerck D.H. et al. Metabolic Profiling of Urinary Organic Acids by Single and Multicolumn Capillary Gas Chromatography. *J Chromatogr Sci.* 1989;27 (1): 23-29.
- Дегтярева А.В., Байбарина Е.Н., Евтеева Н.В. и др. Неонатальная манифестация нарушения цикла мочевины. *Акушерство и Гинекология.* 2013;2:96-100.
- Нарушения цикла образования мочевины/ Методические рекомендации. Москва, 2022. Доступно на <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/metodicheskie-rekomendatsii-povaktsinatsii/>
- Summar M.L., Koelker S., Freedenberg D. et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1-2):179-180.
- Sánchez A.I., Rincón A., García M., Suárez-obando F. Case Report Urea Cycle Defects: Early-Onset Disease Associated with A208T Mutation in OTC Gene – Expanding the Clinical Phenotype. *Case Rep Genet.* 2017;2017:11-14.
- Nakamura K., Kido J., Mitsubuchi H. et al. Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan. *Pediatr Int.* 2014;56(4):506-9.
- Unsinn C., Das A., Valayannopoulos V. et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001–2013. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2016;11(1).
- Caldovic L., Abdikarim I., Narain S. et al. Genotype-Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. *J Genet Genomics.* 2015;42(5):181-194.
- Rivera-Barahona A., Sánchez-Alcudia R., Vicielli H.M. et al. Functional characterization of the spf/ash splicing variation in OTC deficiency of mice and men. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122966.
- Shchagina O., Semenova N., Bychkov I. et al. A novel splice site mutation in OTC gene of a female with ornithine transcarbamylase deficiency and her asymptomatic mosaic father. *J Genet.* 2020;99:29.

References

- Nettesheim S., Kölker S., Karall D. et al. Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders – cross-border surveillance in Germany, Austria and Switzerland. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jun 15;12(1):111.
- Brusilow S.W., Horwich A.L. Urea cycle enzymes. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill. 2001. p 1909-1963.
- Gropman A.L., Summar M., Leonard J.V. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(6):865-879.
- Posset R., Garbade S.F., Boy N. et al. Transatlantic combined and comparative data analysis of 1095 patients with urea cycle disorders – A successful strategy for clinical research of rare diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(1):93-106.
- Summar M.L., Dobbelaere D., Brusilow S., Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicenter study of acute hyperammonemic episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97:1420-1425.
- Shabalov N.P. *Neonatologiya v 2 tomakh: uchebnoe posobie* [Neonatology in 2 volumes: Textbook]. V. 1. M.: GEOTAR-Media. 2016 (In Russ.)
- Chung M.Y., Chen C.C., Huang L.T. et al. Transient hyperammonemia in a neonate. *Acta Paediatr Taiwan.* 2005;46(2):94-96.
- Golubnitschaja O., Yeghiazaryan K., Cebioglu M. et al. Birth asphyxia as the major complication in newborns: moving towards improved individual outcomes by prediction, targeted prevention and tailored medical care. *EPMA J.* 2011;2:197-210.

9. Fernández Colomer B., Rekarte García S., García López J.E. et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in a neonate: treatment with carglumic acid. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(4):251-255.
10. Nassogne M.C., Héron B., Touati G. et al. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28:407-414.
11. Lefevre M.F., Verhaeghe B.J., Declerck D.H. et al. Metabolic Profiling of Urinary Organic Acids by Single and Multicolumn Capillary Gas Chromatography. *J Chromatogr Sci*. 1989;27 (1): 23-29.
12. Degtyareva A.V., Baibarina E.N., Evteyeva N.V., et al.. Neonatal'naya manifestatsiya narusheniya tsikla mocheviny [Neonatal manifestation of urea cycle disorder]. *Akusherstvo i Ginekologiya* [The Journal "Obstetrics and Gynecology" (Moscow)]. 2013;2;96-100. (In Russ.)
13. Narusheniya tsikla obrazovaniya mocheviny. Metodicheskiye rekomendatsii [Urea cycle disorders. Guidelines]. Moskva [Moscow]. 2022. Available at <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/metodicheskiye-rekomendatsii-po-vaktsinatsii/> (In Russ.)
14. Summar M.L., Koelker S., Freedenberg D. et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2013;110(1-2):179-180.
15. Sánchez A.I., Rincón A., García M., Suárez-obando F. Case Report Urea Cycle Defects: Early-Onset Disease Associated with A208T Mutation in OTC Gene - Expanding the Clinical Phenotype. *Case Rep Genet*. 2017;2017:11-14.
16. Nakamura K., Kido J., Mitsubuchi H. et al. Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan. *Pediatr Int*. 2014;56(4):506-9.
17. Unsinn C., Das A., Valayannopoulos V. et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001–2013. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016;11(1).
18. Caldovic L., Abdikarim I., Narain S. et al. Genotype-Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. *J Genet Genomics*. 2015;42(5):181-194.
19. Rivera-Barahona A., Sánchez-Alcudia R., Vieceili H.M. et al. Functional characterization of the spf/ash splicing variation in OTC deficiency of mice and men. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122966.
20. Shchagina O., Semenova N., Bychkov I. et al. A novel splice site mutation in OTC gene of a female with ornithine transcarbamylase deficiency and her asymptomatic mosaic father. *J Genet*. 2020;99:29.