Недостаточность орнитинтранскарбамилазы – истинная причина «родового проклятия». Описание клинического случая

Ж.Ш. Багомедова, А.С. Котов, М.Н. Борисова, М.В. Пантелеева, Н.В. Журкова,
А.А. Бёме, Ю.Ю. Коталевская, О.С. Миронова, И.В. Ражева
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов 79262848115@ya.ru

Недостаточность орнитинтранскарбамилазы (гипераммониемия II типа) – X-сцепленное метаболическое нарушение цикла мочевины, вызванное мутациями гена *OTC*, кодирующего орнитинтранскарбамилазу. Изменения нервной системы обусловлены дегенеративными процессами в сером и белом веществе больших полушарий головного мозга. Авторы описывают годовалого мальчика с недостаточностью орнитинтранскарбамилазы с дебютом заболевания на первом году жизни. Заболевание проявлялось отказом от пищи, рвотой, вялостью вплоть до летаргии с расстройством сознания, судорожным синдромом, отказом от употребления мясной пищи в межприступный период, задержкой психомоторного развития. Ребенок был госпитализирован в детское реанимационное отделение в тяжелом состоянии, без сознания, с острой неврологической симптоматикой. Клиническая картина, результаты инструментального и лабораторного обследований и наличиеотягощенной наследственности явились основанием для предположения наследственного генеза заболевания. В условиях детского реанимационного отделения пациенту проводили интенсивную терапию, не имевшую эффекта. Смерть наступила на 5-е сутки госпитализации. Для верификации диагноза было проведено патологоанатомическое вскрытие, на основании которого установлена непосредственная причина смерти. В качестве подтверждающих диагностических методов рассматриваются тандемная масс-спектрометрия и ДНК-диагностика.

Ключевые слова: орнитинтранскарбамилаза, цикл мочевины, дефицит фермента, наследственные болезни обмена веществ, диагностика, лечение

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-1-29-35

ORNITHINE TRANSCARBAMYLASE DEFICIENCY – THE REAL CAUSE OF “FAMILY CURSE”. A CASE REPORT

Zh.Sh. Bagomedova, A.S. Kotov, M.N. Borisova, M.V. Panteleeva, N.V. Zhurkova,
A.A. Byome, Yu.Yu. Kotalevskaya, O.S. Mironova, I.V. Razheva
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia

Ornithine transcarbamylase deficiency (type II hyperammonemia) – X-linked metabolic disorder of the urea cycle, caused by mutations of the gene encoding ornithine transcarbamylase (*OTC*). Changes to the nervous system caused by degenerative processes in the gray and white matter of the cerebral hemispheres. The authors describe 1-year-old boy with ornithine transcarbamylase deficiency as a clinical example, with the onset of the disease in the first year of life, with refusal of food, vomiting, weakness and tiredness progressing to lethargy and unconsciousness, convulsive seizures, refusal from meat in the interictal period, delayed of psychomotor development. The child was admitted to the children's intensive care unit in serious condition, unconscious with severe neurological symptoms. The clinical picture, the results of instrumental and laboratory examination and the presence of family history were the basis for the assumption of the hereditary origin of the disease. Genetic further examination was planned. In the context of children's intensive care unit, the patient was undergoing of intensive therapy, which had no effect. Death occurred on the 5th day of hospitalization. To verify the diagnosis post-mortem autopsy was conducted, based on which was installed the immediate cause of death. In confirming the diagnosis is considered as tandem mass spectrometry, and DNA diagnostics.

Key words: ornithine transcarbamylase, urea cycle, deficiency, hereditary metabolic diseases, diagnostics, treatment

Введение

Наследственные нарушения метаболизма аминокислот, органических кислот и дефекты митохондриального β-окисления представляют одну из обширных групп наследственных болезней обмена веществ (НБОВ) (более 100 нозологических единиц). Большинство заболеваний этой группы манифестируют в раннем детском возрасте, характеризуются острым

течением и часто сопровождаются поражением нервной системы. Дефицит активности фермента орнитинтранскарбамилазы, впервые описанный в 1962 г., встречается с частотой 1 случай на 30 тыс. мальчиков [10, 12]. Мужчины гомизиготны по гену *OTC*, кодирующему орнитинтранскарбамилазу, и, следовательно, при наличии мутации в нем имеют выраженную клиническую картину. Поскольку ген *OTC* подвергается

случайной инактивации в X-хромосоме, женщины мозаичны по экспрессии мутации и могут иметь большое разнообразие функций фермента и клинической тяжести болезни. Точная встречаемость женщин-носительниц с наличием клинических проявлений неизвестна [4, 13]. Ген *OTC* человека локализуется в коротком плече X-хромосомы [11]. Недостаточность орнитинтранскарбамилазы (OMIM 311250) имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования, в связи с различной степенью выраженности проявлений у гетерозиготных женщин не исключен X-сцепленный доминантный тип наследования. У лиц мужского пола с неонатальной и инфантильной формами заболевания отмечается ранний летальный исход. Первичным биохимическим дефектом при этой патологии аминокислотного обмена является дефицит активности орнитинтранскарбамилазы, вызывающий тяжелую гипераммониемию в неонатальном периоде. Данный фермент обеспечивает образование из орнитина и карбамоилфосфата аминокислоты цитруллина — предшественника аргинина [15]. Для пациентов с нарушениями цикла мочевины аргинин становится незаменимой аминокислотой, отсутствие которой в диете сопровождается гипераммониемией и/или гиперглутаминемией. Недостаточность орнитинтранскарбамилазы митохондриального матрикса в печени (активность фермента в кишечнике и в почках незначительна) ведет к нарушению биосинтеза цитруллина и сопровождается накоплением метаболитов глутамина и аланина. При этом глутамин выполняет функцию короткодействующего буфера ионов аммония. Когда этот механизм насыщается, концентрация ионов аммония в плазме быстро увеличивается до уровня, вызывающего энцефалопатию, которая является следствием отека головного мозга и набухания астроцитов. Это обусловлено внутриглиальным повышением концентрации глутамина, приводящим к осмотическому накоплению воды в клетках. Гипераммониемия сопровождается повышением концентрации оротовой кислоты в моче [6]. Уровень ионов аммония в плазме > 200 мкмоль/л может вызывать поражение головного мозга в виде дегенеративных процессов в сером и белом веществе его больших полушарий. Описана церебральная (но не церебеллярная) атрофия. Обнаруживаются множество аномальных астроцитов, бледность ядер, изменения в цитоплазме нейронов. Тяжесть поражения обусловлена как степенью, так и длительностью повышения концентрации аммония и глутамина в крови [1, 3, 5, 9].

Метаболический криз развивается в течение 24–72 ч (первые дни) после родов при неонатальной форме, на первом году жизни — при инфантильной форме недостаточности орнитинтранскарбамилазы, а также в более позднем возрасте. Юношеские формы с частичной недостаточностью фермента могут прояв-

ляться полной симптоматикой во время приступа. При инфантильной форме заболевания возникновение кризов часто связано с началом введения прикорма с большим содержанием белка. Болезнь проявляется рекуррентной рвотой, летаргией, комой на фоне гипераммониемии и респираторного алкалоза с сопутствующими гипервозбудимостью, сопором, диспноэ, судорогами, атаксией, мышечной гипотонией. Часто повторяющиеся кризы сопровождаются развитием умственной отсталости, задержкой физического развития. Многие больные переходят к самоограничению в белковой пище [6].

Клиническое наблюдение

Пациент X., 1 год (2014 г. р.). Ребенок от 3-й беременности, протекавшей с гестозом, периодическим повышением уровня глюкозы в крови (со слов родителей, был установлен диагноз гестационного сахарного диабета); от третьих самопроизвольных родов со стимуляцией, на сроке 40–41 нед; закричал сразу. При рождении масса тела 3750 г, рост 55 см, показатель по шкале Апгар 8/10 баллов. Выписан из родильного дома на 3-и сутки.

Из семейного анамнеза известно, что 1-я беременность завершилась самопроизвольными родами; ребенок с рождения наблюдался неврологом с диагнозом «внутричерепная гипертензия» (со слов родителей), умер в возрасте 9 мес. Патологоанатомическое вскрытие не проводили, диагноз, со слов родителей, — менингоэнцефалит. Вторые беременность и роды физиологические. Мальчик (возраст на период получения данных 2 года 3 мес) здоров, психомоторное и речевое развитие по возрасту.

Анамнез заболевания: ребенок с рождения наблюдался неврологом по поводу перинатального поражения центральной нервной системы, гипертензионно-гидроцефального синдрома. Раннее развитие с темповой задержкой: голову держал с 3,5–4 мес, сидел самостоятельно с 7,5 мес. Стоял у опоры, но не ходил. Находился на искусственном вскармливании с рождения, прикорм введен по возрасту. Со слов родителей, с возраста 6 мес у ребенка периодически отмечали повышение температуры тела выше 38 °С, наблюдали катаральные явления различной степени выраженности. В апреле 2015 г. находился на стационарном лечении в Центральной районной больнице (ЦРБ) по поводу ларингита (со слов родителей). Утром 13.06.2015 проснулся вялым, отказался от еды, отмечался судорожный приступ с заведением глазных яблок вверх и запрокидыванием головы; госпитализирован в ЦРБ. По данным выписки из истории болезни, в биохимическом анализе крови выявляли снижение уровня кальция до 0,45 ммоль/л, повышение печеночных ферментов. Проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга: картина наружной гидроцефалии; аномалия развития черепа. На фоне инфузионной, дегидратационной и нейрометаболической терапии состояние улучшилось. На 10-е сутки выписан домой.

ЭЭГ от 22.06.2015: основная активность сформирована в пределах возрастной нормы. Умеренные диффузные общемозговые изменения биоэлектрической активности. Эпилептиформной активности не зарегистрировано.

В течение следующих 4 мес жалоб не было, однако ребенок отказывался от мясной пищи. В начале ноября 2015 г., со слов родителей, перенес острую респираторную вирусную инфекцию с лихорадкой до 38,2 °C в течение 2 дней, отмечали снижение аппетита. Находился на амбулаторном лечении. Со слов матери, в ночь с 15 на 16 ноября несколько раз отмечали срыгивание. Утром 16.11.2015 проснулся вялым, апатичным, отказывался от еды, однократно была рвота, отмечали подергивания в левой ноге, запрокидывание головы, не реагировал на свое имя. Госпитализирован по месту жительства в педиатрическое отделение. При поступлении: состояние тяжелое, положительный симптом Кернига, голова запрокинута назад, тонус повышен по спастическому типу.

Клинический анализ крови от 16.11.2015: лейкоцитоз до $14,5 \times 10^9/\text{л}$ (при норме $(7-11) \times 10^9/\text{л}$), умеренная лимфопения до 38,7 % (при норме 45–65 %). Биохимический анализ крови: умеренное увеличение уровней аланинаминотрансферазы до 45 Ед/л (при норме до 40 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 51 Ед/л (при норме до 40 Ед/л). В анализе спинномозговой жидкости реакция Панди +, остальные показатели в пределах нормы. При КТ головного мозга получены данные об асимметричной (левосторонней) смешанной гидроцефалии головного мозга. Проведена рентгенография легких — изменений не выявлено. Лечение: инфузионная симптоматическая, антибактериальная, гормональная терапия.

Для дальнейшего обследования и лечения ребенок переведен в педиатрическое отделение МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (по тяжести состояния в детское реанимационное отделение (ДРО)). При поступлении в ДРО общее состояние очень тяжелое. Сознание нарушено — кома II–III степени. Отмечали гипертонус в конечностях, зрачки широкие, равные, фотореакции отсутствуют, парез зрения влево. Кожные покровы бледные, сухие, тоны сердца ритмичные. Гипертермия до 42 °C. Частота сердечных сокращений 180 уд/мин. Артериальное давление 121/79 мм рт. ст., дыхание самостоятельное, частота дыхательных движений 48–50 в минуту, аускультативно проводится во все отделы, немного ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. Живот мягкий, не вздут. Рвота с примесью кофейной гущи. Ребенок интубирован назотрахеально. Отмечено наличие симптома Кернига с 2 сторон, девиация головы влево. Тонус в конечностях снижен. Угнетение сухожильных рефлексов, отсутствие глубоких рефлексов со слизистых оболочек, корнеальных рефлексов, зрачковых реакций. Скрининг на инфекции (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна–Барр, вирус ветряной оспы, вирус краснухи, микоплазмы, уреаплазмы, токсоплаз-

мы, хламидии, микобактерии туберкулеза, грибы рода *Candida*) дал отрицательный результат.

В биохимическом анализе крови отмечено незначительное повышение содержания АСТ до 59 Ед/л (при норме до 40 Ед/л), креатинкиназы до 654 Ед/л (при норме 25–200 Ед/л), тенденция к гипергликемии — 6,9 ммоль/л (при норме 3,3–6,1 ммоль/л). По данным коагулограммы — гипофибриногенемия (1,97 г/л), снижение протромбиновой активности по Квику до 63 % (при норме 70–140 %). В анализе ликвора выявлено повышение уровня глюкозы до 4,9 ммоль/л (при норме 2,75–3,75 ммоль/л). Посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам показал отсутствие бактерий в моче. На электрокардиограмме от 17.11.2015: синусовая тахикардия 166 уд/мин. Вертикальное направление электрической оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Преобладание электрической активности правых отделов сердца. По данным КТ головного мозга от 18.11.2015: череп асимметричен, с некоторым уменьшением объема левой гемисферы. Отмечено уменьшение объема вещества головного мозга левой гемисферы, преимущественно на уровне лобной и в меньшей степени теменной долей. На этом фоне вещество головного мозга с обеих сторон диффузно пониженной плотности (с отсутствием дифференциации на серое и белое вещество), изменения более выражены на уровне левой гемисферы (височной и теменной областей, в меньшей степени затылочной доли). С обеих сторон дополнительных объемных образований не обнаружено. Отмечается дислокация срединных структур влево на 2,3 мм. Желудочки мозга: IV желудочек не расширен, III — умеренно расширен, боковые — асимметричны, левый умеренно расширен во всех отделах. Базальные цистерны дифференцируются, широкие. Борозды субарахноидального пространства вдоль конвексимальной поверхности левой лобной доли расширены, на остальном протяжении сглажены (рис. 1).

Рис. 1. КТ головного мозга пациента X.

Рис. 2. Генеалогическое дерево пациента X.

При сопоставлении с записанной на диск КТ головного мозга от 13.06.2015 (диск предоставлен 20.11.2015) определяется динамика изменений в виде уменьшения объема лобной, височной и прилежащих отделов теменных областей слева; диффузного уменьшения плотности и снижения дифференциации вещества головного мозга на отмеченных выше уровнях; расширения всех желудочков головного мозга (преимущественно левого бокового); сглаженности борозд субарахноидального пространства на отмеченных выше уровнях. Костно-деструктивных, костно-травматических изменений не отмечено. Развитые околоносовые пазухи пневматизированы.

Ребенок и родители были проконсультированы врачом-генетиком. Составлена родословная семьи (рис. 2): старший сын мужского пола умер в возрасте 9 мес (диагноз, со слов родителей, — менингоэнцефалит; раннее развитие с задержкой, внутричерепная гипертензия). Родной брат матери пробанда умер в возрасте 1 года, причина неизвестна. Двое родных братьев бабушки пробанда по материнской линии умерли в возрасте до 2 лет, причина неизвестна (все эти случаи выделены на рис. 2 голубым цветом).

Клинико-генеалогический анализ и клиническая картина заболевания у пробанда позволили предположить наследственное заболевание, вероятно из группы НБОВ.

Даны рекомендации по дополнительному обследованию: tandemная масс-спектрометрия крови, определение органических кислот мочи, исследование кариотипа, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Лечение, проведенное пациенту X. за время нахождения в ДРО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского: цефтриаксон 1000 мг/сут, амикацин 100 мг/сут, дексаметазон 18 мг/сут, тиопентал натрия 500 мг/сут (18.11.2015), вальпроевая кислота 180 мг/сут, ацикловир 540 мг/сут, пентаглобин 45 мл № 2 (18.11.2015 и 19.11.2015), допамин 4 % 1,6 мл (20.11.2015 и 21.11.2015), интерферон α -2b 150 тыс. МЕ, преднизолон 30 мг (21.11.2015), парацетамол, инфузионная, симптоматическая терапия. Интенсивная терапия в течение 5 сут в условиях ДРО эффекта не имела. Несмотря на проводимое лечение, 22.11.2015 в 7 ч 30 мин у ребенка наступила остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия проводили в течение 30 мин без эффекта. В 8 ч 00 мин констатирована биологическая смерть. При патологоанатомическом исследовании выявлено органическое поражение головного мозга с уменьшением левого полушария в 1,5 раза по сравнению с правым, сглаженностью борозд, уплощением извилин, асимметрией боковых желудочков, умеренным расширением левого бокового и III желудочков (рис. 3). Масса головного мозга — 1000 г. Гистологически: перипеллюлярный, периваскулярный отек. В коре и белом веществе пролиферация астроцитов. Тяжелые дистрофические изменения нейронов, кортикальная и субкортикальная атрофия. Очаги глиоза.

Также при гистологическом исследовании внутренних органов выявлены изменения в сердце в виде белковой дистрофии кардиомиоцитов. Отек интерстиция миокарда. В легких — дистелектаз, полнокровие межальвеолярных перегородок. В печени (рис. 4) — белковая и мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов центральной зоны (масса печени 440 г при возрастной

Рис. 3. Головной мозг пациента X. (асимметрия правого и левого полушарий)

Рис. 4. Патологические изменения печени у пациента X.

норме 325 г, размер $18 \times 11 \times 9 \times 5$ см). В почках — острое венозное полнокровие, белковая дистрофия эпителия почечных канальцев. В селезенке — полнокровие красной пульпы. Лимфоидные фолликулы нормальных размеров, без центров размножения. В вилочковой железе — инверсия слоев, тельца Гассала различных размеров, слоистые, некоторые содержат клеточный детрит, расположены преимущественно в мозговом слое. Междольковые перегородки широкие, содержат немногочисленные жировые клетки.

Установлен патологоанатомический диагноз, который совпадал с клиническим. Основной диагноз: наследственная органическая метаболическая энцефалопатия: кортикальная и субкортикальная атрофия левой гемисферы головного мозга (лобной и теменной долей), очаговый глиоз и мелкие очаги некроза в белом веществе, асимметричная внутренняя гидроцефалия (умеренное расширение левого бокового и III желудочков). Белковая и мелкокапельная жировая дистрофия печени (масса 440 г при возрастной норме 325 г). Осложнения основного заболевания: статус острых симптоматических судорожных приступов. Катаральный трахеобронхит в стадии реконвалесценции. Очаговые паравертебральные ателектазы легких. Кровоизлияние в мягкие ткани правой подключичной области и переднего средостения справа (состояние после катетеризации правой подключичной вены от 17.11.2015). Отек головного мозга. Сопутствующие заболевания: брахидактилия.

Результаты назначенного генетиком обследования получены 23.12.2015. По данным тандемной масс-спектрометрии крови выявлено снижение концентрации цитруллина — 2,503 мкмоль/л (при норме 5–65 мкмоль/л). По данным исследования органических кислот мочи отмечено повышение концентрации 2-гидроксиизобутирата, 3-гидроксибутирата, 4-гидроксифенилацетата, 2-оксоглутаровой, 3-гидроксиизовалериановой, адипиновой, фумаровой, глутаровой, метилмалоновой, оротовой кислот, лактата, пирувата, сукцината, этилмалоната. Результат цитогенетического исследования от 01.12.2015: 46, XY — нормальный мужской кариотип.

Обсуждение

С учетом полученных результатов лабораторных исследований, планировалось дополнительное обследование семьи:

1) ДНК-диагностика — секвенирование гена *OTC* в лаборатории НБОВ Медико-генетического научного центра (МГНЦ) (материал исследования — сухие пятна крови пробанда) в целях верификации диагноза, уточнения прогноза потомства; обследование сибса пробанда, учитывая тип наследования и мужской пол сибса, а также клинический полиморфизм заболевания, в том числе возможность сочетания в одной семье неонатальной, инфантильной и ювенильной форм;

2) биохимическое обследование старшего сибса и матери пробанда (NH_4^+ , азот мочевины в крови), которое не было осуществлено ввиду отсутствия доверительного контакта с родителями и, соответственно, подтверждения согласия на обследование. Дифференциальную диагностику первоначально проводили между генерализованной вирусно-бактериальной инфекцией, одним из проявлений которой мог быть серозный менингоэнцефалит, и НБОВ с превалированием клиники энцефалопатии. Отрицательные результаты анализа крови и ликвора на инфекции методом полимеразной цепной реакции, а также наличие отягощенной наследственности давали возможность с большей долей вероятности предположить наследственный обменный генез органического поражения центральной нервной системы, что и было подтверждено с помощью биохимической лабораторной диагностики и данных патологоанатомического исследования, при котором были выявлены органическое поражение головного мозга с уменьшением массы левого полушария в 1,5 раза по сравнению с правым; белковая и мелкокапельная жировая дистрофия печени. Признаков менингоэнцефалита обнаружено не было. Среди НБОВ дифференциальный диагноз проводили между аминокислотопатиями (в том числе дефекты цикла мочевинообразования), органическими ацидуриями (множественная карбоксилазная недостаточность, изовалериановая ацидемия, пропионовая, глутаровая, метилмалоновая ацидурии), дефектами митохондриального β -окисления жирных кислот, болезнью Лея и другими митохондриальными заболеваниями, дефектами метаболизма карнитина. Для верификации диагноза были проведены тандемная масс-спектрометрия крови, исследование органических кислот мочи в лаборатории НБОВ МГНЦ.

Учитывая форму заболевания, можно предположить одну из возможных тактик лечения. При остро развивающейся гипераммониемии требуется немедленное измерение концентрации ионов аммония в плазме. Если оно превышает контроль в 3 и более раз, ребенку однократно (из-за высокой токсичности) вводят в течение более 90 мин бензоат натрия 0,25 г/кг или

5,5 г/м², фенилацетат натрия 0,25 г/кг или 5,5 г/м², 10 % аргинин гидрохлорид 2 мл/кг или 4,0 г/м² в 10 % растворе глюкозы (400–600 мл/м²). Поскольку это лечение может сопровождаться рвотой, в течение первых 15 мин рекомендуют введение противорвотных средств. Лечение проводят на фоне полного запрета на поступление азотсодержащих веществ *per os* или внутривенно. Необходимое для энергетических затрат количество калорий (80–100 ккал/кг/день для младенцев) обеспечивается 10–15 % раствором глюкозы. Поддерживающая терапия включает внутривенное введение в течение более 24 ч в 10 % растворе глюкозы (400–600 мл/м²) бензоата натрия 0,25 г/кг/день или 5,5 г/м²/день фенилацетата натрия, 10 % аргинина гидрохлорида 2 мг/кг или 4,0 г/м²/день. Плазменные уровни ионов аммония, электролитов, pH, pCO₂ необходимо контролировать сразу после завершения первого вливания и каждые 8 ч при поддерживающей терапии, пока уровни аммония не будут нормализованы. Под контролем этих показателей также осуществляют индивидуальную коррекцию дозировок перечисленных выше препаратов. Гемодиализ в качестве чрезвычайной меры используют, если содержание ионов аммония в плазме существенно не снижается в течение 8 ч. Гемодиализ принципиально более эффективен (в 10 раз), чем перитонеальный диализ или артериовенозная гемофильтрация, особенно у детей в состоянии комы с превышением содержания ионов аммония в плазме в 10 и более раз. После выведения из острого гипераммониемического криза назначают: 1) диету с ограничением белка – 0,7 г/кг/день с добавкой 0,7 г/кг/день незаменимых аминокислот и достаточной калорийностью (100 ккал/кг/день), необходимой для роста и развития, под контролем плазменного уровня аммония, глутамина (< 1000 мкМ; повышение его уровня предшествует гипераммониемии) и антропометрических показателей; 2) фенилбутират натрия в дозе 450–600 мг/кг/день, который в 2 раза эффективнее бензоата натрия *per os* для активации латентного биохимического пути синтеза фенилацетилглутамина, выводящего из организма азот вместо мочевины; 3) цитруллин в дозе 170 мг/кг/день, являющийся источником синтеза аргинина. В продаже имеются специализированные продукты для диеты пациентов с нарушениями цикла мочевинообразования. Кортикостероидная терапия, продуцирующая отрицательный азотистый баланс, противопоказана этим больным [13, 14]. Специфической терапии недостаточности орнитин-транскарбамилазы не проводили ввиду отсутствия подтверждающих диагностических данных, в первую очередь результатов tandemной масс-спектрометрии крови и ДНК-диагностики.

Заключение

НБОВ не распознаются или поздно диагностируются в практике отечественной педиатрии и особенно

неонатологии. Многие из этих заболеваний могут эффективно корректироваться, поэтому разработка подходов к их дифференциальной диагностике является актуальной и имеет большое практическое значение.

Одной из актуальных задач в области диагностики НБОВ является совершенствование неонатального скрининга. Во многих странах Европы и в США массовый скрининг новорожденных включает обследование на несколько десятков НБОВ методом tandemной масс-спектрометрии [12, 13, 15]. В Российской Федерации для ее внедрения в качестве основного метода обследования новорожденных необходима предварительная работа по количественной оценке измеряемых соединений, составлению алгоритмов подтверждающей диагностики для каждой нозологической формы и разработке организационных принципов такого рода скринирования.

В нашей стране до настоящего времени не решены некоторые проблемы подтверждающей диагностики заболеваний, включенных в программу массового обследования новорожденных на данный момент. Подтверждающая ДНК-диагностика наследственных заболеваний имеет большое значение, а для некоторых болезней, в том числе относящихся к НБОВ, она является наиболее предпочтительным подходом. Безусловно приоритетность молекулярно-генетических методов при установлении гетерозиготного носительства, а также в пренатальной диагностике заболеваний, при которых мутантный фермент не экспрессируется в клетках ворсин хориона. Для разработки эффективных протоколов ДНК-диагностики отдельных нозологических форм необходимы данные о частоте и спектре мутаций. Однако исследования, посвященные анализу частоты и спектра мутаций при НБОВ в Российской Федерации, носят ограниченный характер, что связано в большинстве случаев с редкостью этих заболеваний. Низкая частота, выраженный клинический и биохимический полиморфизм, генетическая гетерогенность, а также наличие гено- и фенкопий затрудняют диагностику НБОВ как на клиническом, так и на лабораторном уровне. Однако совершенствование методов лечения этих заболеваний, которое наблюдается в последние годы, требует особого внимания к ним, поскольку от ранней диагностики во многом зависит и эффективность проводимой терапии [2, 7, 8, 13, 14]. В частности, определение уровня ионов аммония в плазме крови следует включать в алгоритм биохимического обследования у всех детей с подозрением на метаболический криз в целях быстрого выявления нарушений биосинтеза мочевины и своевременного начала патогенетического лечения.

Учитывая отягощенную наследственность (родословная соответствует X-сцепленному рецессивному типу наследования, характерному для недостаточности орнитин-транскарбамилазы, в то время как подавляю-

шее большинство НБОВ, с которыми проводили дифференциальный диагноз, имеют аутосомно-рецессивный тип наследования), данные анамнеза (в том числе дебют на первом году жизни с отказом от пищи, рвотой, вялостью вплоть до летаргии с расстройством сознания, судорожным синдромом; отказ от употребления мясной пищи в межприступный период; темповая задержка психомоторного и речевого развития), клиническую картину, результаты инструментального (в том числе картину отека головного мозга) и лабораторного обследований (отсутствуют данные о содержании ионов аммония в плазме, однако выявлено снижение концентрации цитруллина в крови в сочетании с повышением уровня оротовой кислоты в моче

в 24,5 раза выше нормы), летальный исход в возрасте 1 года 29 суток, у пробанда наиболее вероятным следует считать диагноз: недостаточность орнитинтранскарбамилазы (наследственная аминокислородопатия из группы нарушений биосинтеза мочевины с X-сцепленным рецессивным типом наследования, OMIM 311250), инфантильная форма. Метаболическая «катастрофа» с последующим нарастанием неврологической симптоматики возникла на фоне респираторной инфекции, купированной к моменту смерти. Непосредственная причина смерти — отек головного мозга. В представленном примере важно отметить диагностическую значимость своевременного проведения медико-генетического обследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. М.: Медицина, 1971. 376 с. [Badalyan L.O., Tabolin V.A., Vel'tishchev Yu.E. Hereditary diseases at children. Moscow: Meditsina, 1971. 376 p. (In Russ.)].
2. Байдакова Г.В., Букина А.М., Гончаров В.М. и др. Диагностика наследственных болезней обмена веществ на основе сочетания методов tandemной масс-спектрометрии и энзимодиагностики. Медицинская генетика 2005;(1):28–33. [Baydakova G.V., Bukina A.M., Goncharov V.M. et al. Diagnostics of hereditary metabolic diseases, based on the combination of methods of the mass spectrometry and enzyme diagnostics. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2005;(1):28–33. (In Russ.)].
3. Барашнев Ю.И., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни обмена веществ у детей. М.: Медицина, 1978. [Barashnev Yu.I., Vel'tishchev Yu.E. Hereditary childhood metabolic diseases. Moscow: Meditsina, 1978. (In Russ.)].
4. Гуттман Б., Гриффитс Э., Сузуки Д., Куллис Т. Генетика. М.: ФАИР-ПРЕСС, 2004. 448 с. [Guttman B., Griffiths E., Suzuki D., Kullis T. Genetics. Moscow: FAIR-PRESS, 2004. 448 p. (In Russ.)].
5. Гречанина Е.Я., Гольдфарб И.Г., Здыбская Е.П. и др. Наследственные нарушения метаболизма. Аминокислородопатии. Органические ацидурии. Гипераммониемии. Эритроцитарные энзимопатии. В кн.: Проблемы клинической генетики. Под ред. Е.Я. Гречаниной. М.: Квадрат, 2003. С. 77–111. [Grechanina E.Ya., Gol'dfarb I.G., Zdybskaya E.P. et al. Hereditary metabolic diseases. Aminoacidopathy. Organic acidurias. Hyperammoniemia. Red cell enzymopathy. In: Clinical genetic problems. Ed. by E.Ya. Grechanina. Moscow: Kvadrat, 2003. Pp. 77–111. (In Russ.)].
6. Краснополянская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М.: ЦСАРД «Фохат», 2005. С. 160–3. [Krasnopol'skaya K.D. Hereditary metabolic diseases. Moscow: CSARD "Fokhat", 2005. Pp. 160–3. (In Russ.)].
7. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Михайлова С.В. Наследственные болезни ЦНС: новое в диагностике и медико-генетическом консультировании. Медицинская генетика 2008;(11):28–39. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu., Mikhaylova S.V. Hereditary CNS diseases: new in diagnostics and medical & genetic consulting. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2008;(11):28–39. (In Russ.)].
8. Baydakova G.V., Tsygankova P.G. Diagnosis of mitochondrial-oxidation defects in Russia. J Inherit Metab Dis 2008;31(1):39.
9. Hoffmann G.F., Zschocke J. Glutaric aciduria type I: From clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. J Inherit Metab Dis 1999;22(4):381–91.
10. Kasper D.C., Ratschmann R., Metz T.F. et al. The national Austrian newborn screening program — eight years experience with mass spectrometry. past, present, and future goals. Wien Klin Wochenschr 2010;122(21–22):607–13.
11. Lindgren V., de Martinville B., Horwich A.L. et al. Human ornithine transcarbamylase locus mapped to band Xp21.1 near Duchenne muscular dystrophy locus. Science 1984;226(4675):698–700.
12. Lindner M., Hoffmann G.F., Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. J Inherit Metab Dis 2011;33(5):521–6.
13. Mikhaylova S.V., Mathina I.A., Baydakova G.V. et al. Ornithine transcarbamylase deficiency in a girl — case report. J Inherit Metab Dis 2010;33(1):121.
14. Shekhter O.V., Baydakova G.V., Zakharova E.Y. Methylmalonic aciduria in Russia. J Inherit Metab Dis 2010;33(1):55.
15. Walser M. Urea cycle disorders and other hereditary hyperammonemic syndromes. In: The metabolic basis of inherited disease. Ed. by J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, D.S. Fredrickson et al. New York: McGraw-Hill, 1983. Pp. 402–38.