

Цитруллинемия у новорожденного: клинический случай

Г.С. Голосная¹, Т.Н. Белоусова², М.Ю. Новиков², Н.Ю. Князева², Д.Ю. Подкопаев², Е.Г. Трифонова², А.И. Макулова³, Я.Я. Гинен⁴, З.А. Кожеурова², Д.А. Холичев², Д.А. Политов², П.В. Баранова⁵, Н.А. Ермоленко⁶, О.Н. Красноруцкая⁶, Е.Я. Каледина⁶, Г.П. Тукабаев³, А.В. Огурцов¹, К.А. Селезнев²

¹Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119881 Москва, ул. Еланского, 2;

²ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр»; Россия, 142703 Видное, ул. Заводская, 17;

³ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ»; Россия, 123317 Москва, Шмидтовский проезд, 25;

⁴ГБУЗ МО «Видновская районная клиническая больница»; Россия, 142700 Видное, ул. Заводская, 15;

⁵ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1;

⁶ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10

Контакты: Галина Станиславовна Голосная golosnaya@yandex.ru.

Особое место в случаях внезапного ухудшения состояния новорожденного занимают наследственные болезни обмена веществ. Для ряда этих болезней разработаны методы терапии, и точная верификация диагноза крайне важна для выбора определенной тактики лечения. В условиях быстрого прогрессирования симптоматики это не всегда удается. Представляем клинический случай цитруллинемии, диагностированной в условиях Видновского перинатального центра.

Ключевые слова: новорожденный, наследственные болезни обмена веществ, цитруллинемия

Для цитирования: Голосная Г.С., Белоусова Т.Н., Новиков М.Ю. и др. Цитруллинемия у новорожденного: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):72–8. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-72-78

Citrullinemia in a newborn: a case report

G.S. Golosnaya¹, T.N. Belousova², M.Yu. Novikov², N.Yu. Knyazeva², D.Yu. Podkopaev², E.G. Trifonova², A.I. Makulova³, Ya.Ya. Ginen⁴, Z.A. Kozheurova², D.A. Kholichev², D.A. Politov², P.V. Baranova⁵, N.A. Ermolenko⁶, O.N. Krasnorutskaya⁶, E.Ya. Kaledina⁶, G.P. Tukabaev³, A.V. Ogurtsov¹, K.A. Seleznev²

¹V.F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Elanskogo St., Moscow 119881, Russia;

²Vidnoye Perinatal Center; 17 Zavodskaya St., Vidnoye 142703, Russia;

³G.N. Speranskiy Children's City Clinical Hospital No. 9, Moscow Healthcare Department; 25 Shmidtovskiy Proezd, Moscow 123317, Russia;

⁴Vidnoye Regional Clinical Hospital; 15 Zavodskaya St., Vidnoye 142700, Russia;

⁵N.P. Bochkov Research Center for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁶N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia

Contacts: Galina Stanislavovna Golosnaya golosnaya@yandex.ru

Inherited metabolic disorders have a specific place among cases of sudden deterioration of the newborn's condition. Therapies have been developed for some of these disorders. Accurate verification of the diagnosis is extremely important for choosing an optimal treatment strategy. However, treatment is not always successful due to the rapid progression of symptoms. We report a case of citrullinemia diagnosed in a newborn in Vidnoye Perinatal Center.

Keywords: newborn, inherited metabolic disorders, citrullinemia

For citation: Golosnaya G.S., Belousova T.N., Novikov M.Yu. et al. Citrullinemia in a newborn: a case report. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2022;17(3):72–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-72-78

Особое место в случаях внезапного ухудшения состояния новорожденного занимают наследственные болезни обмена веществ. Для ряда этих болезней разработаны методы терапии, и точная верификация диагноза крайне важна для выбора определенной тактики лечения. Цитруллинемия относится к наследственным болезням обмена веществ, связанным с нарушением цикла мочевины.

Патогенез. Цитруллинемия I типа (CTLN1) обусловлена дефицитом фермента аргининсукцинатсинтетазы (ASS). Первые случаи болезни описаны в 1962 г., позднее был установлен первичный биохимический дефект. CTLN1 обусловлена мутациями в гене *ASS1*, который кодирует ASS. ASS – один из 6 ферментов, которые играют важную роль в удалении азота из организма. Недостаток этого фермента приводит к чрезмерному накоплению азота в виде аммония (гипераммониемия) в крови и всех жидкостях организма. Фермент ASS связывает цитруллин с аспаратом, превращая его в аргининсукцинат. При блокировании этой реакции концентрация цитрулина повышается в сотни раз, как и уровень аммония. Активность ASS в синтезе аргинина в основном проявляется на внешней митохондриальной мембране перипортальных клеток печени как часть цикла мочевины, при этом некоторая активность отмечена также в кортикальных клетках почек. В интранатальном и младенческом периоде аргинин вырабатывается за счет активности ASS в клетках кишечника. Экспрессия ASS в кишечнике прекращается в 2–3 года.

CTLN1 – редкое ауtosомно-рецессивное генетическое заболевание, которое включает 4 формы, различающиеся по тяжести течения: острую (классическую) у новорожденных; более мягкую позднюю; форму, которая начинается во время или после беременности, и бессимптомную форму. Частота CTLN1 оценивается как 1 случай на 57 тыс. живых новорожденных. Классическая форма цитруллинемии встречается у всех этнических групп по всему миру [2, 10–13, 15].

Классическая форма, характеризующаяся отсутствием активности фермента ASS, проявляется симптомами вскоре после рождения (неонатальный период). Симптомы CTLN1 вызваны накоплением аммония в крови и спинномозговой жидкости. Классическая форма CTLN1 проявляется в течение 24–72 ч после рождения, обычно после кормления белковой пищей, и первоначально характеризуется отказом от еды, вялостью, отсутствием аппетита, рвотой и раздражитель-

ностью. У детей могут развиваться судороги, снижение мышечного тонуса (гипотония), расстройство дыхания, отек головного мозга и печеночная недостаточность [2, 8, 14]. При отсутствии лечения CTLN1 может прогрессировать до комы из-за высокого уровня аммиака в ликворе (гипераммониемическая кома). Неврологические нарушения, включая задержку развития, умственную отсталость и детский церебральный паралич, могут возникать и протекать более тяжело у младенцев, которые находились в гипераммониемической коме более 3 дней. Повышенное внутричерепное давление может привести к повышению мышечного тонуса, спастичности, аномальным рефлекторным движениям стопы (клонус стоп) и судорогам. При отсутствии лечения заболевание приводит к опасным для жизни осложнениям [7].

Более легкая форма расстройства, которая характеризуется недостаточностью фермента ASS, клинически реализуется позднее – в младенческом или детском возрасте. Симптомы могут включать снижение темпов роста и набора массы тела (постнатальная гипотрофия), нарушения координации произвольных движений (атаксия), прогрессирующую вялость и рвоту. У младенцев с легкой формой заболевания могут чередоваться периоды хорошего самочувствия и гипераммониемии. У младенцев и детей с этой формой CTLN1 также может развиваться гипераммониемическая кома и другие опасные для жизни состояния [5, 11, 16].

Диагностика. Диагноз CTLN1 устанавливается при повышенных концентрациях аммония в плазме (>150 мкмоль/л; может варьировать до ≥2000–3000 мкмоль/л) и цитрулина в плазме (обычно ≥1000 мкмоль/л) и/или путем идентификации биаллельных патогенных вариантов в гене *ASS1* при молекулярно-генетическом тестировании. Высокая концентрация аммония и цитрулина в крови убедительно свидетельствует о диагнозе CTLN1. Для подтверждения диагноза доступно молекулярно-генетическое тестирование на наличие патогенных вариантов в гене *ASS1*.

CTLN1 также может быть диагностирована в программах скрининга новорожденных. Уровень цитрулина можно измерить на пятне крови новорожденного с помощью тандемной масс-спектропии. Раннее выявление важно, поскольку своевременная идентификация и лечение могут предотвратить гипераммониемию, которая вызывает повреждение головного мозга.

Тестирование на носительство и пренатальная диагностика доступны, если у пробанда выявлены патогенные варианты в гене *ASS1* и проведен сегрега-

ционный анализ у его родителей. Братья и сестры ребенка с установленным заболеванием должны быть обследованы сразу после рождения, а дети с повышенным содержанием аммиака или цитруллина должны получать диету с низким содержанием белка.

Лечение. Острое лечение гипераммониемии включает быстрое снижение концентрации аммиака в плазме с помощью препаратов, связывающих аммоний (бензоат натрия, фенилацетат натрия), и гемодиализа (при неэффективности фармакотерапии), восстановление катаболизма путем внутривенной инфузии глюкозы и интралипидов или энтерального безбелкового питания при его хорошей переносимости, а также контроль внутричерепного давления [6]. Методы лечения, часто рекомендуемые для младенцев и детей с цитруллинемией, включают диету с низким содержанием белка и/или специальные медицинские продукты и смеси. Специальный план питания должен соблюдаться на протяжении всей жизни ребенка [3].

Операция по пересадке печени является дополнительным методом лечения для пациентов с цитруллинемией. Пересадка печени является серьезной хирургической процедурой и сопряжена с определенными рисками. Пациенты, перенесшие трансплантацию печени, должны на протяжении всей жизни продолжать прием препаратов, препятствующих отторжению донорской печени. Однако сообщалось, что успешная трансплантация печени в некоторых случаях улучшает качество жизни пациентов и ее продолжительность. Трансплантация печени не устраняет неврологические проблемы, если они уже возникли [1, 17].

В отечественной литературе случаи цитруллинемии у новорожденных не описаны. Представляем наблюдаемый нами клинический случай цитруллинемии, диагностированной в условиях Видновского перинатального центра.

Клинический случай

Пациентка Д. — доношенная девочка, рожденная от 2-й беременности, 2-х срочных оперативных родов, родилась с массой тела 3260 г и длиной тела 50 см, окружностью головы 35 см и окружностью груди 33 см. Оценка по шкале Апгар — 8–9 баллов. У матери девочки диагностированы бесплодие, синдром поликистозных яичников; 1-я беременность (2018 г.) закончилась экстренным кесаревым сечением в срок в связи с дистоцией шейки матки; настоящая беременность (2021 г.) наступила после периода бесплодия в течение 1 года на фоне приема дюфастона. С учетом удовлетворительного состояния при рождении ребенок был переведен в палату «Мать и дитя», в 1-е сутки осмотрен детским неврологом, с заключением: новорожденный, период ранней адаптации. Выполнена нейросонография (НСГ) — структурной патологии не выявлено. В 1-е сутки жизни состояние удовлетворительное; началось грудное вскармливание,

сделана прививка против гепатита В. Кардиоскрининг на врожденные пороки сердца отрицательный. На 3-и сутки жизни отмечена отрицательная динамика состояния за счет дыхательных и неврологических нарушений (в виде синдрома угнетения центральной нервной системы (ЦНС)). При осмотре: кожные покровы чистые, отмечается умеренное втяжение межреберных промежутков. Уровень транскутанного билирубина — 140 мкмоль/л. С учетом отрицательной динамики ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) с подозрением на внутриутробную пневмонию. Состояние при поступлении тяжелое, обусловлено нарастанием синдрома угнетения и дыхательной недостаточности.

Динамика состояния пациентки в ОРИТН: девочка поступила в возрасте 55 ч 4 мин жизни. При осмотре — проявления синдрома угнетения ЦНС, выраженное тахипноэ до 80–90 в минуту, ослабление дыхания над всей поверхностью легких, кожные покровы с серым оттенком. Исследование кислотно-щелочного состояния: выраженный дыхательный алкалоз и лактатемия. С учетом выраженного тахипноэ и данных исследования кислотно-щелочного состояния ребенок был интубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По данным рентгенологического исследования отмечены усиление легочного рисунка в прикорневых отделах легких, повышенное наполнение газом петель кишечника. Рентгенологическая картина не соответствовала тяжести клинических проявлений дыхательной недостаточности. Началась антибактериальная терапия. По данным общего и биохимических анализов крови в конце 1-х суток жизни не выявлено явных маркеров воспалительного процесса. По данным эхокардиографии на 2-е сутки жизни признаки врожденного порока сердца отсутствовали. По данным ультразвукового исследования внутренних органов отмечались признаки ишемии паренхиматозных органов. По данным НСГ — признаки отека головного мозга. Зарегистрированы генерализованные тонико-клонические судороги. Осуществлялся мониторинг амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии. Проведена люмбальная пункция: данных, указывающих на нейроинфекцию и кровоизлияние, не получено.

В динамике отмечено ухудшение состояния за счет гемодинамических нарушений, острой почечной недостаточности, развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (легочное кровотечение), лактатемии (до 14 ммоль/л), неврологических нарушений (синдром угнетения, судорожный синдром). Судороги купированы сибазоном. Состояние оставалось очень тяжелым, сохранялись олигурия, дыхательная недостаточность (отсутствие самостоятельных вдохов и после отмены седативной терапии), синдром угнетения. В динамике уменьшение лактатемии до 6 ммоль/л.

По данным амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии до 5-х суток жизни регистрировался

постоянный низковольтажный паттерн, с 5-х суток жизни — появление паттерна «вспышка—подавление». Клинически судороги не отмечались. Ребенок осмотрен неврологом, диагноз: неонатальная кома. По данным НСГ отсутствовали признаки кровоизлияния, сохранялись выраженные ишемические изменения со снижением кровотока (рис. 1). На фоне проведения ИВЛ с минимальными параметрами со стабильной гемодинамикой сохранялся выраженный синдром угнетения (с учетом отмены седативных препаратов с 4-х суток жизни), самостоятельное дыхание отсутствовало. В ОРИТН проводилась симптоматическая посиндромная терапия, включая неоднократные трансфузии эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы.

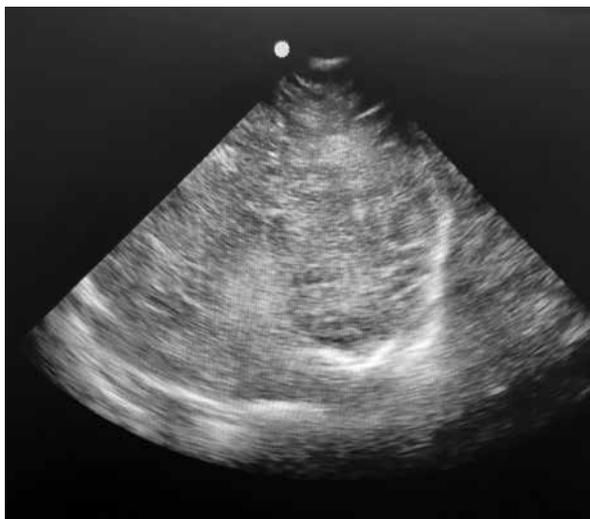


Рис. 1. Нейросонография, коронарная плоскость сканирования на уровне тел боковых желудочков. Рисунок извилин и борозд не визуализируется. Отмечается повышение эхогенности перивентрикулярных и субкортикальных структур. Боковые желудочки щелевидные. Эхо-признаки ишемических изменений и отека головного мозга
Fig. 1. Neurosonography; coronal view at the level of lateral ventricles. No pattern of cortical gyri and sulci can be visualized. Increased echogenicity of periventricular and subcortical structures. Lateral ventricles are narrowed. Echo-signs of ischemic changes and cerebral edema

На 6-е сутки жизни повторно выполнена люмбальная пункция — маркеров воспаления не выявлено. В этот же день было рекомендовано проведение гемодиализа, учитывая высокий уровень аммиака крови, превышающий предельные значения аппарата — свыше 357 мкмоль/л. После консультации с руководителем диализного центра рекомендован перевод пациентки в центр гемодиализа. На 6-е сутки жизни установлен перитонеальный катетер и началась процедура перитонеального диализа. Отмечалось прогрессирование отека мозга и мягких тканей головы — нарастание окружности головы с 35 см при рождении до 40 см на 9-е сутки жизни, выраженное расхождение костей черепа. По данным НСГ выражен отек вещества головного мозга, рисунок борозд и извилин не визуализируется (рис. 2).

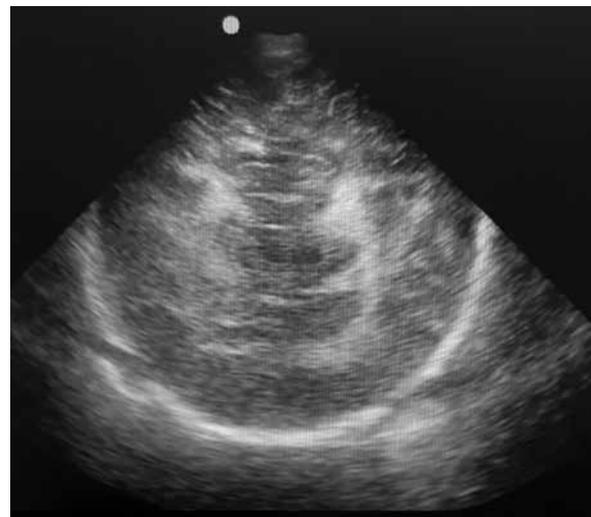


Рис. 2. Нейросонография, коронарная плоскость сканирования на уровне тел боковых желудочков. Отрицательная динамика. Рисунок извилин и борозд не визуализируется. Отмечается значительное повышение эхогенности перивентрикулярных и субкортикальных структур. Боковые желудочки щелевидные. Эхо-признаки ишемических изменений, отека головного мозга. Нельзя исключить вторичные геморрагические изменения в области перивентрикулярной ишемии

Fig. 2. Neurosonography; coronal view at the level of lateral ventricles. Negative dynamics. No pattern of cortical gyri and sulci can be visualized. Significantly increased echogenicity of periventricular and subcortical structures. Lateral ventricles are narrowed. Echo-signs of ischemic changes and cerebral edema. Secondary hemorrhagic changes in the site of periventricular ischemia cannot be excluded

По результатам исследования крови методом tandem-масс-спектрометрии выявлено повышение концентрации цитрулина в крови — 1136 мкмоль/л (норма до 80 мкмоль/л), что позволяло с высокой вероятностью предполагать CTLN1 на основании биохимических данных.

Состояние пациентки оставалось крайне тяжелым, ребенок находился на ИВЛ, реакция на осмотр отсутствовала, отмечались атония, арефлексия; гемодинамика — при поддержке кардиотонической терапии. Проводился перитонеальный диализ. По данным анализов крови и диализной жидкости на аммиак концентрация последнего сохранялась в высоких диапазонах — от 300 до 1400 мкмоль/л. Сохранялся выраженный отек головного мозга и мягких тканей черепа, окружность головы на 13-е сутки жизни — 43 см (при рождении — 35 см). Отмечалось нарастание полиорганной недостаточности: нарушение церебрального статуса в виде неонатальной комы, выраженного отека головного мозга, сердечно-сосудистой недостаточности, печеночной и почечной недостаточности, общего отека. Состояние ребенка обусловлено наследственной болезнью обмена веществ — нарушением обмена цикла мочевины, гипер-аммониемией, CTLN1.

Несмотря на проводимое лечение, отмечено прогрессирующее ухудшение состояния; в возрасте 14 сут 11 ч 29 мин у пациентки произошла остановка сердца.

При проведении исследования кодирующей части и прилежащих интронных областей гена *ASS1* методом прямого автоматического секвенирования выявлена патогенная мутация NM 000050.4: с.847G>A (р.Е283K), описанная в международной базе по мутациям HGMD (CM031628), и изменение нуклеотидной последовательности NM 000050.4: с.773+4+7delAGTG (chr9:133355191-133355194delAGTG), не описанное в международной базе по мутациям HGMD и базе данных вариантов *GnomAD*, но расцениваемое как высоковероятно патогенная мутация, в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Патологоанатомический эпикриз. Девочка Д. родилась от матери с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом посредством кесарева сечения, при рождении – с удовлетворительными физиологическими показателями. Ребенок с тяжелыми проявлениями врожденного нарушения обмена орнитинового цикла – цитруллинемии. Начало декомпенсации состояния – на 2–3-и сутки жизни, что достаточно характерно для пациентов с *CTLN1* ввиду того, что накопление продуктов обмена мочевины, в частности аммиака, происходит очень быстро и прогрессивно нарастает. С первых дней в анализе крови выявлялись высокие уровни лактата, что часто наблюдается при врожденных нарушениях обмена. Таким образом, субстанции интоксикации – лактат, мочевины, аммиак, присоединившийся к ним билирубин – быстро начали повреждать нейронное звено ЦНС; как результат, достаточно быстро у ребенка появились судороги, в период резкого нарастания отека-набухания головного мозга с необратимым повреждением его структур. Смерть мозга у ребенка наступила, скорее всего, не позднее 5-х суток жизни. Об этом свидетельствуют, в частности, данные НСГ (появление «обратного» кровотока), характерная электроэнцефалографическая картина специфического паттерна, данные неврологического обследования (кома). В дальнейшем обводнение (отек) некротически измененной ткани лишь нарастало, в зоны мозгового детрита поступали кровь и плазма из разрушенных капилляров. Это подтверждает увеличение объема головы (с 8-х суток жизни).

В какой-то момент фиброзное/апоневротическое перекрытие большого родничка стреловидного шва некротически и под давлением внутричерепного содержимого расплавилось, мозговой детрит и кровь начали поступать непосредственно под мягкие ткани теменно-затылочной области головы ребенка, при ультразвуковом исследовании клинически это было расценено как гематома. Смерть головного мозга наступила на 5-е сутки жизни (с учетом клинических данных): выявляются тотальные ишемически-некротические повреждения головного мозга, практически полный некроз нейроцитов и глии, перивазальные кровоизлияния; расплавление передней части серповидного отростка твердой мозговой оболочки, разрыв твердой мозговой оболочки и фиброзной ткани большого родничка стреловидного шва; прорыв крови

и мозгового детрита под надчерепной апоневроз и в мягкие ткани головы в объеме не менее 350 мл, прорыв мозгового детрита и крови в субдуральное пространство спинного мозга, имбибиция и множественные кровоизлияния мягких тканей головы, пролиферативный фиброз мягкой (паутинной) оболочки мозжечка (рис. 3). Вместе с тем в других органах и системах – в почках, в сердце, в легких – также протекали тяжелейшие дистрофические нарушения, что проявлялось в данных лабораторных обследований маркерами полиорганной недостаточности. Так, картина была обусловлена не только прямыми интоксикационными поражениями, но и отсутствием центрального регулирования сосудистого тонуса и гомеостаза организма погибшим головным мозгом. Каскадом осложнений стали нарушения коагуляции (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания), кислотно-щелочного состояния крови, дыхательные нарушения как ввиду отека легких, так и по причине внутрилегочных кровотечений. Гистологическое исследование подтвердило диагноз, установленный макроскопически.



Рис. 3. Иллюстрация описания патологоанатомического протокола
Fig. 3. Illustration of the pathological protocol

Заключительный клинический диагноз. Основное заболевание: E72.2. Нарушения обмена цикла мочевины, *CTLN1*, гипераммониемия. Проводилась процедура перитонеального диализа.

Осложнения основного заболевания: P91.5. Неонатальная кома, отек головного мозга. P28.5. Дыхательная недостаточность у новорожденного III степени. P26.X. Легочное кровотечение, возникшее в перинатальном периоде, купировано. P29.8. Другие нарушения, возникшие в перинатальном периоде. P91.6. Энцефалопатия тяжелой степени, осложненная приобретенной гидроцефалией. P60.X. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у новорожденного.

Сопутствующие заболевания: P90.X. Судороги новорожденного (в анамнезе). P61.8. Уточненные перинатальные гематологические нарушения, тромбоцитопения, анемия тяжелой степени. P59.2. Неонатальная желтуха вследствие других и неуточненных повреждений

клеток печени. Р96.8. Уточненные нарушения, возникающие в перинатальном периоде, — общий отечный синдром III степени, почечная недостаточность.

Сопоставление заключительного клинического диагноза и патологоанатомического диагноза: совпадение.

Причина смерти: смерть пациентки Д., 14 сут жизни, наступила от осложнений врожденного нарушения обмена цикла мочевины, CTLN1. Смертельным осложнением явился отек-набухание головного мозга с клинической смертью мозга на 5-е сутки жизни.

Наследственные нарушения обмена веществ необходимо исключать у новорожденных с судорогами и синдромом угнетения неуточненного генеза. Раннее

выявление причин гипераммониемии позволит начать терапию и предупредить необратимое поражение ЦНС. Одной из проблем является отсутствие зарегистрированных препаратов для купирования гипераммониемии, что не позволяет применять весь арсенал возможных средств для терапии.

К сожалению, в представленном случае причина гипераммониемии была выявлена, когда структуры мозга уже были подвержены тяжелым изменениям, а состояние ребенка не удалось компенсировать. Тем не менее определение причин этих изменений позволило установить диагноз и дать возможность проведения в семье медико-генетического консультирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ando T., Fuchinoue S., Shiraga H. et al. Living-related liver transplantation for citrullinemia: different features and clinical problems between classical types (CTLN1) and adult-onset type (CTLN2) citrullinemia. *Jap J Transpl* 2003;38:143–7.
2. Bachmann C. Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. *Eur J Pediatr* 2003;162(Suppl 1):S29–33.
3. Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: A retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 2003;162:410–6. DOI: 10.1007/s00431-003-1188-9
4. Brar G., Thomas R., Bawle E. Transient hyperammonemia in preterm infants with hypoxia. *Pediatr Res* 2004;56:671. DOI: 10.1203/00006450-200410000-00052
5. Brusilow S.W., Horwich A.L. Urea cycle enzymes. In: *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edn. McGraw Hill, New York, 2001. Pp. 1909–1963.
6. Fabre A., Baumstarck K., Cano A. et al. Assessment of quality of life of the children and parents affected by inborn errors of metabolism with restricted diet: preliminary results of a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:158. DOI: 10.1186/1477-7525-11-158
7. Gropman A.L., Summar M., Leonard J.V. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:865–79. DOI: 10.1007/s10545-007-0709-5
8. Häberle J., Pauli S., Schmidt E. et al. Mild citrullinemia in Caucasians is an allelic variant of argininosuccinate synthetase deficiency (citrullinemia type 1). *Mol Genet Metab* 2003;80:302–6.
9. Haeblerle J., Boddaert N., Burlina A. et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:32. DOI: 10.1186/1750-1172-7-32
10. Joseph M., Hageman J.R. Neonatal transport: a 3-day old neonate with hypothermia, respiratory distress, lethargy and poor feeding. *J Perinatol* 2002;22:506–9. DOI: 10.1038/sj.jp.7210755
11. McEwan P., Simpson D., Kirk J.M. et al. Short report: hyperammonaemia in critically ill septic infants. *Arch Dis Child* 2001;84:512–3. DOI: 10.1136/adc.84.6.512
12. McKusick V.A. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Baltimore: The Johns Hopkins University. Available at: <http://omim.org/entry/215700>.
13. Potter M.A., Zeeman S., Brennan B. et al. Pregnancy in a healthy woman with untreated citrullinemia. *Am J Med Genet A* 2004;129A:77–82.
14. Ruitenbeek W., Kobayashi K., Iijima M. et al. Moderate citrullinaemia without hyperammonaemia in a child with mutated and deficient argininosuccinate synthetase. *Ann Clin Biochem* 2003;40:102–7.
15. Summar M.L., Koelker S., Freedenberg D. et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013;110:179–81. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.07.008
16. Unsinn C., Das A., Válayannopoulos V. et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001–2013. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):116. DOI: 10.1186/s13023-016-0493-0
17. Whittington P.F., Alonso E.M., Boyle J.T. et al. Liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 1998;21(Suppl 1):112–8.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.С. Голосная / G.S. Golosnaya: <https://orcid.org/000-0001-6103-7171>.
 Т.Н. Белоусова / T.N. Belousova: <https://orcid.org/0000-0003-3804-7691>
 М.Ю. Новиков / M.Yu. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-1079-2828>
 Н.Ю. Князева / N.Yu. Knyazeva: <https://orcid.org/0000-0002-6431-4215>
 Д.Ю. Подкопаев / D.Yu. Podkopaev: <https://orcid.org/0000-0001-7251-4420>
 Е.Г. Трифонова / E.G. Trifonova: <https://orcid.org/000-0001-7398-6243>
 А.И. Макулова / A.I. Makulova: <https://orcid.org/000-0001-9952-3159>
 Я.Я. Гинен / Ya.Ya. Ginen: <https://orcid.org/0000-0001-9424-5014>
 З.А. Кожеурова / Z.A. Kozheurova: <https://orcid.org/000-0002-9540-2752>
 Д.А. Холичев / D.A. Kholichev: <https://orcid.org/0000-0002-1989-9429>
 Д.А. Политов / D.A. Pollitov: <https://orcid.org/000-0002-5643-7396X>
 П.В. Баранова / P.V. Baranova: <https://orcid.org/0000-0001-6664-7577>
 Н.А. Ермоленко / N.A. Ermolenko: <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>

О.Н. Красноруцкая / O.N. Krasnorutskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4796-7334>

Е.Я. Каледина / E.Ya. Kaledina: <https://orcid.org/0000-0001-9459-6789>

Г.П. Тукабаев / G.P. Tukabaev: <https://orcid.org/0000-0001-5883-2633>

А.В. Огурцов / A.V. Ogurtsov: <https://orcid.org/0000-0002-2788-442X>

К.А. Селезнев / K.A. Seleznev: <https://orcid.org/0000-0002-9939-3259>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.