

НАРУШЕНИЕ ЦИКЛА ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Богданович И.П.¹, Жевнеронек И.В.², Довгулева А.Ф.¹, Медведева Е.С.¹

¹ Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме: Нарушение цикла образования мочевины индуцирует развитие гипераммониемии, в отсутствии своевременного лечения приводит к тяжелому поражению центральной нервной системы с развитием метаболической энцефалопатии, поражению печени с развитием цитолиза и холестаза с формированием фиброза, судорожного синдрома, отека головного мозга и острой сердечно-легочной недостаточности, заканчиваясь летальным исходом [1]. Своевременная диагностика и адекватная терапия позволяет добиться стабилизации соматического состояния, сохранения интеллектуальной способности и нервно-психического развития.

Ключевые слова: гипераммониемия, нарушение цикла образования мочевины, недостаточность ферментов, недостаточность транспортных белков, медицинская помощь, дети.

Введение. Наследственные нарушения цикла образования мочевины – это заболевания, при которых происходит повышение уровня аммония в организме. Данные заболевания являются редкими, и составляют в среднем 1:8000 живых новорожденных [2]. Причиной первичной гипераммониемии может быть недостаточность как ферментов, так и транспортных белков, что нарушает образование мочевины и приводит к отравлению организма аммиаком. Гипераммониемии появляются при повышении уровня аммиака в крови у доношенных новорожденных – > 100 мкМ/л, > 150 мкМ/л – у глубоко недоношенных, > 50 мкМ/л – у старших детей детей и взрослых [1, 2, 3].

Цель работы: привлечь внимание педиатров, неврологов к проблеме гипераммониемии, не исключая вероятность ее проявления в раннем детском возрасте.

Материалы и методы. Проанализировали доступные данные медицинской литературы о гипераммониемии в детском возрасте. Мы описали показательный случай гипераммониемии вследствие наследственного нарушения обмена мочевины у ребенка раннего возраста, который проходил курс лечения в РНПЦ “Мать и дитя”. Случай гипераммониемии с его последствием в виде поражения печени был подтвержден генетическим методом исследования и данными фиброэластометрии.

Результаты и их обсуждение. Большинство заболеваний нарушений цикла мочевины имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, за исключением орнитин-транскарбамилаза – дефицита с х-сцепленным типом наследования [2, 4].

Цикл мочевины является физиологическим основным путем удаления азота, токсичного побочного продукта метаболизма аминокислот. Состоящий из пяти ферментов, одного производителя кофактора и двух молекул митохондриального транспорта в печени млекопитающих, цикл мочевины превращает аммиак в мочевину для выведения с мочой. Нарушения цикла мочевины (НЦМ) – моногенные нарушения, вызванные снижением функции любого из восьми компонентов этого цикла [5].

Наиболее распространенным НЦМ является дефицит орнитинтранскарбамилазы (ОТС). Это анаболический фермент отвечает за перенос карбамоильной группы от карбамоилфосфата к аминокислоте L-орнитина, производя цитруллин на ранней стадии цикла мочевины. Дефицит ОТС был впервые описан в 1962 году Расселом у двух девочек в возрасте 1 года 8 месяцев и 6 лет. Х-сцепленное наследование дефицита ОТС уникально, остальные НЦМ наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Из-за Х-сцепленного рецессивного наследования дефицит ОТС имеет тенденцию проявляться раньше и тяжелее у мужчин. Однако фенотип пациентов может варьироваться из-за случайной инактивации X у женщин и гипоморфных вариантов ОТС, которые вызывают частичную недостаточность фермента и более позднее появление симптомов у мужчин. Диагностика дефицита ОТС является сложной задачей. В зависимости от возраста на момент появления клинических симптомов выделяют неонатальную форму заболевания и с форму поздним началом. Неонатальное проявление тяжелое, приводящее к коме и смерти, обычно проявляется в течение первых нескольких дней жизни и поражает преимущественно гомозиготных мужчин с полной недостаточностью фермента. Эта категория редко встречается у женщин (7 %). У новорожденных наблюдаются тяжелые быстро возникающие неврологические проявления, приводящие к смерти в течение первых нескольких часов при отсутствии лечения и в течение нескольких месяцев, несмотря на медикаментозное лечение. У многих из выживших развиваются тяжелые неврологические последствия. У пациентов с поздним началом дефицита ОТС симптомы могут развиваться в любое

время: от младенчества до более позднего детства, подросткового возраста или взрослой жизни. В эту категорию попадают гемизиготные мужчины с частичным дефицитом ферментов и около 20 % гетерозиготных женщин [5]. Более 80 % гетерозиготных женщин остаются бессимптомными на протяжении всей жизни. Клинические проявления при этой форме ОТС неспецифичны и обусловлены преимущественно гипераммониемией. Они включают неврологические (энцефалопатия и мигрени), психиатрические (симптомы, подобные биполярному расстройству) или желудочно-кишечные симптомы (нарушение функции печени и циклическая рвота) [5, 6]. Все симптомы могут проявляться в виде комбинации. Симптомы могут быть вызваны стрессорами, такими как длительное голодание, прием некоторых лекарств и беременность, и могут привести к смерти, если быстро не начать лечение.

Орнитинтранскарбамилаза (ОТС) представляет собой митохондриальный фермент, который катализирует синтез цитруллина из карбамоилфосфата и орнитина во время цикла мочевины; неорганический фосфат выделяется как побочный продукт реакции. Он необходим для преобразования нейротоксичного аммиака в нетоксичную мочевины. У людей ОТС экспрессируется исключительно в печени и слизистой оболочке тонкого кишечника; однако он функционирует только в печени во время цикла мочевины. Фенотип дефицита ОТС чрезвычайно неоднороден. Например, у многих пациентов мужского пола наблюдается тяжелый гипераммониемический криз на неонатальной стадии, тогда как у других развиваются проявления с поздним началом, включая гипераммониемическую кому. Напротив, у женщин с гетерозиготными патогенными вариантами гена ОТС из-за феномена асимметричной ионизации могут развиваться разнообразные клинические проявления, от бессимптомного состояния до тяжелого гипераммониемического приступа [6].

Вторичные гипераммониемии могут возникать как при наследственных заболеваниях (органических ацидуриях, митохондриальных болезнях), так и появляться вследствие поражения печени токсической, инфекционной и другой этиологии, при почечной недостаточности и других заболеваниях.

Наиболее чувствительна к повреждению аммонием центральная нервная система из-за его способности с легкостью проникать через гемато-энцефалический барьер, повреждать глиальные клетки, повышая их осмолярность, и, как следствие, приводить к отеку мозга.

Гипераммониемии при наследственных нарушениях цикла обмена мочевины характеризуются ранней манифестацией с кризовым течением и, в случае отсутствия лечения, – летальным исходом.

В зависимости от степени недостаточности ферментов либо транспортных белков заболевание может манифестировать в различном возрасте: в период новорожденности, в подростковом либо во взрослом возрасте. Чем старше возраст при манифестации заболевания, тем легче его клинические проявления. Так, клиническая картина неонатальной формы заболевания характеризуется острым началом, при котором в течение первых 24–72 часов развиваются признаки сепсиса, сопровождающиеся судорожным синдромом, отеком головного мозга и острой сердечно-легочной недостаточностью, заканчиваясь летальным исходом.

Младенческая форма имеет интермиттирующее течение в виде метаболических кризов. Манифестация этой формы нарушения цикла мочевины отмечается на первом году жизни или до 3-х лет. Появление метаболических кризов связано с переводом

ребенка на искусственное вскармливание с большим содержанием белка, как реакция организма на повышение белка в рационе.

Клинический случай. Ребенок в возрасте 1 год, поступил в отделение с жалобами на пароксизмальные состояния по типу фокальных приступов в виде кратковременных преходящих состояний в виде отрешенности, обмякания, которые повторялись в течение дня.

Из анамнеза известно, что ребёнок от 1 беременности, 1 срочных родов. Наблюдалась затяжная желтуха до 2,5 месяцев. Регресса навыков не отмечалось. Согласно медицинской документации, ребенок рос и развивался по возрасту. До 10 месяцев находился на естественном вскармливании. В 10 месяцев в тяжёлом состоянии, обусловленном дегидратацией, был госпитализирован в ОИТР ДИКБ с признаками угнетения сознания, повторной рвоты, изменениями в анализах крови: увеличение уровней АСТ, АЛТ, ЩФ, МНО, повышение лактата до 3,3. На УЗИ ОБП – изменения в размерах печени. Проведена люмбальная пункция – патологии не выявлено. МРТ головного мозга: МР-картина может соответствовать билатеральному поражению центральных трактов покрышки моста (как появление метаболического заболевания?). Ребенок был осмотрен генетиком, взята кровь для обследования. Проведен курс терапии, включавший гептрал, левокарнитин, на фоне лечения отмечалось улучшение состояния. Выписана с диагнозом: Метаболическое заболевание? Гепатит неуточнённой этиологии. Синдром угнетения ЦНС. Дисбиоз кишечника. После выписки из стационара родители с ребенком за медпомощью не обращались.

При поступлении в РНПЦ «Мать и дитя» жалобы на кратковременные преходящие состояния в виде отрешенности, обмякания, которые были интерпретированы по семиотике как фокальные приступы, был назначен топамакс. В течение последующего месяца топамакс был отменен в связи с повторением данного состояния и его видеофиксацией, по результатам которой был исключен эпилептический генез пароксизмов. При поступлении состояние средней тяжести. Ребёнок беспокоен, негативно реагирует на осмотр. Понимает обращённую речь. Моторное и психоречевое развитие соответствует возрасту. Отмечается увеличение объема живота. Печень +2 см ниже края рёберной дуги.

Ребёнок консультирован генетиком и сотрудниками научного отдела. Продолжен поиск наследственных болезней обмена в условиях генетической лаборатории. Регулярно контролировался уровень биохимических показателей, лактата, коагулограммы, проведен глюкозо-толерантный тест, исследование на целиакию, тиреоидные гормоны. Отмечалась стойкая гиперферментемия (АЛТ до 231 ед/л, АСТ до 133 ед/л), повышение ЛДГ до 579 ммоль/л.

Сложности в курации пациента также были вызваны отсутствием комплаентности со стороны родителей. Следующее обращение в связи с ухудшением состояния ребенка произошло спустя 1,6 года в возрасте трех лет. Родители стали отмечать, что после приема мясной пищи девочка становилась менее активной, вялой, появлялись рвоты. Выполнено исследование по определению аммиака в крови. Выявлена концентрация аммиака крови 286 (норма 18–72). Консилиумом в РНПЦ «Мать и Дитя», РНПЦ ДОГ совместно с кафедрой детской неврологии БелМАПО был выставлен диагноз: нейрометаболическое заболевание с гепатоцеребральным синдромом (гепатит, гиперферментемия, транзиторная гипераммониемия, эпизоды церебральной

недостаточности (эпизодическая энцефалопатия в рамках метаболического криза).
Нарушение цикла мочевины?

Полученные результаты биохимических исследований выявили недостаточность орнитинтранскарбамилазы (по наличию повышенной концентрации в моче ряда метаболитов (оротовая кислота 174,66 нМоль CRE (норма 0–11), сукцинат 26,33 нМоль CRE (норма 0,5–16).

При проведении фиброэластометрии были выявлены признаки фиброза печени F1 по Metavir.

Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных, результатов ДНК-диагностики у ребёнка диагностирована гипераммониемия с поражением печени в виде синдрома цитолиза и холестаза, с формированием фиброза F1, обусловленные делецией гена ОТС в гетерозиготном состоянии.

Соблюдение низкобелковой диеты из расчёта белка до 0,9 г\кг\сут, калорийность не выше 80–90 ккал\кг\сут, приём бензоата натрия до 250 мг\кг\сут на постоянной основе, раствора глюкозы перорально при первых симптомах повышения аммония позволило добиться снижения концентрации аммония в крови до 169 мкг\дл (норма до 110 мкг\дл) и стабилизации соматического состояния и неврологического статуса.

Родители ребёнка предупреждены о вероятности развития метаболического криза на фоне инфекции, стрессовых ситуаций, травм, а также клинического благополучия, проинструктированы о тактике в данной ситуации.

Заключение. Гипераммониемии в детском возрасте встречаются достаточно редко и зачастую диагностируются с существенным опозданием из-за значительного разнообразия их проявлений. Заболевание может встретиться в практике врачей разных специальностей – неонатологов, педиатров, неврологов, врачей скорой помощи и др. Вследствие неспецифичности симптомов гипераммониемии необходимо дифференцировать у пациентов с гепатитами неясной этиологии, необъяснимой энцефалопатией, приступами нарушения мышечного тонуса, развития респираторного алкалоза, острым психическим расстройством, нарушением терморегуляции. Одним из тяжелых проявлений гипераммониемии являются метаболические кризы, которые сходны по клинической картине с атонически-астатическими припадками при эпилепсии, создают неотложную ситуацию, требуют совершенно другого подхода в тактике лечения. Значимость этого состояния объясняется высоким уровнем смертности, значительными инвалидизирующими последствиями, которые значительно ухудшают качество жизни и требуют существенных физических, моральных и материальных затрат на восстановительное лечение. В этой ситуации то время, с которым отсрочено начало лечения, обратно пропорционально результатам лечения гипераммониемии: чем быстрее будет оказана адекватная медицинская помощь, тем лучше будет исход заболевания. Высокая настороженность медработников, прежде всего неонатологов, участковых педиатров, терапевтов, которые первыми могут столкнуться с этой проблемой, позволит сохранить интеллект, сохранность центральной нервной системы и спасти жизнь.

Выводы. Гипераммониемии – важная причина детской инвалидности и смертности. Признаки нарушения цикла мочевины не всегда сразу становятся понятными как для родителей, так и для медработников. Тяжесть последствий заболевания определяется своевременной диагностикой и назначенной терапией. Знания об особенностях проявления гипераммониемии может спасти жизнь и интеллектуальные способности человека.

Литература

1. Краснопольская, К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей / К.Д. Краснопольская. – М., 2022. – С.43–51.
2. Методические рекомендации. Нарушение цикла образования мочевины. Утверждено 2022. Союз педиатров России. Ассоциация медицинских генетиков. Общество неонатологов. – С.36.
3. Михайлов, С.В., Захарова, Е.Ю., Петрухин, А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению (2-е изд., переработанное и дополненное) / С.В. Михайлов, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин. – М.: Литература, 2017. – С. 233–251.
4. Bachmann, C. Inherited hyperammonemias / In: N. Blau, M. Duran, M.E. Blaskovic, K.M. Gibson [et al.] // Physicians guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. – Springer, Berlin, 2003. – pp. 261–276.
5. Ibrahim, M., Woodall, A., Yilmaz, B.S., Gissen, P., Stepien, K.M. Diagnostic and Management Issues in Patients with Late-Onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency / M. Ibrahim [et al.]// Children (Basel). – 2023 Aug 9;10(8):1368.
6. Kido, J., Sugawara, K., Sawada, T., Matsumoto, S., Nakamura, K. Pathogenic variants of ornithine transcarbamylase deficiency: Nation-wide study in Japan and literature review. Front Genet. – 2022 Oct 11;13:952467.

UREA CYCLE DISORDER: CLINICAL CASE

Bogdanovich I.¹, Zhauniaronak I.², Dovguleva A.¹, Medvedeva E.¹

¹ *State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,*

² *Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education,*

Minsk, Republic of Belarus

Disruption of the urea cycle contributes to the occurrence of hyperammonemia, in the absence of timely treatment leads to severe damage to the central nervous system with the development of metabolic encephalopathy, liver damage with the development of cytolysis and cholestasis with the formation of fibrosis, convulsive syndrome, cerebral edema and acute cardiopulmonary failure ending in death. Timely diagnosis and adequate therapy allows to achieve stabilization of somatic state, preservation of intellectual capacity and neuropsychiatric development.

Keywords: hyperammonemia, disruption of the urea cycle, enzyme deficiency, transport protein deficiency, medicine care, children.

Поступила 13.10.2023