



УДК: 616.61:612.398.193]-053.2-07-036.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-170-175>

Трудности диагностики нарушения цикла синтеза мочевины

Коломеец Н. Ю.¹, Аверьянова Н. И.¹, Хлынова О. В.¹, Шулькина С. Г.¹, Коровина С. Ф.², Антипова А. А.¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Петropавловская, д. 26, г. Пермь, 614990 Россия)² Городская детская клиническая больница № 3, (ул. Екатерининская, д. 166, г. Пермь, 614045, Россия)

Для цитирования: Коломеец Н. Ю., Аверьянова Н. И., Хлынова О. В., Шулькина С. Г., Коровина С. Ф., Антипова А. А. Трудности диагностики нарушения цикла синтеза мочевины. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 170–175. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-170-175

✉ Для переписки:
Коломеец
Надежда Юрьевна
okolomeets@mail.ru

Коломеец Надежда Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, врач-педиатр
Аверьянова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней, врач-педиатр
Хлынова Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, врач-терапевт, гастроэнтеролог
Шулькина Софья Григорьевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, врач-терапевт, кардиолог, эндокринолог
Коровина Светлана Федоровна, врач-педиатр детской поликлиники
Антипова Анжелика Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, врач-терапевт, кардиолог

Резюме

Введение. Наследственные болезни обмена веществ включают большую группу заболеваний, обусловленных генетическими мутациями и имеющих высокий закономерный риск передачи этого нарушения будущему потомству. Манифестируя в любом возрасте, сопровождаясь повторяющейся и прогрессирующей клинической симптоматикой, некоторые из этих мутаций становятся несовместимы с жизнью, большая же часть приводит к грубым нарушениям нормального физиологического процесса развития ребенка.

В статье представлен клинический случай наследственного нарушения цикла синтеза мочевины, обусловленного недостатком орнитинтранскарбамилазы митохондриального матрикса в печени (гипераммониемия 2 типа) в результате мутации гена OTC (MIM 300461). Заболевание является рецессивным сцепленным с X-хромосомой, обладает высоким риском летальности в результате накопления токсических концентраций аммиака.

Материалы и методы. У мальчика Е., 2015 года рождения с введением белкового прикорма и увеличением его порционного объема снижается аппетит, появляется срыгивание, тошнота, рвота, метеоризм, диспепсия, прогрессирует резкая слабость. Наблюдается значительное повышение концентрации в крови внутриклеточных ферментов печени. Замедляется физическое развитие за счет плохой прибавки массы тела, значительно отстает нервно-психическое развитие. Неоднократно обследуется в стационаре по месту жительства.

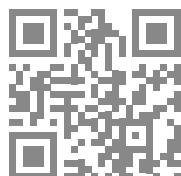
Полученные результаты. Методом массового параллельного секвенирования исследовали 47 генов, мутации в которых вызывают наследственные заболевания с преимущественным поражением печени. Выявлена замена с.523G>A (p.Asn175Asp) в гене OTC в гемизиготном состоянии. Установлен клинический диагноз: нарушение обмена цикла мочевины, гипераммониемия, орнитинтранскарбамилазная недостаточность, E 72.2. Даны рекомендации по диете. Назначен по жизненным показаниям препарат Carbaglu, Recordati, France из расчета 100 мг/кг/24 ч. На фоне проводимой терапии и диетических рекомендаций состояние ребенка со значительной положительной динамикой.

Выводы. Поскольку истинная частота встречаемости данной патологии в России не установлена (многие случаи метаболического нарушения цикла мочевины, по-видимому, так и остаются не диагностированными), представленный клинический случай позволит врачам практического звена, используя современные возможности структурно-функционального анализа генома человека, своевременно поставить диагноз и назначить адекватную терапию, тем самым не только продлить жизнь маленького пациента, но и значительно улучшить её качество.

Ключевые слова: дети, клинический случай, наследственные болезни обмена, мочевина, орнитинтранскарбамилаза

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: XXXGNS





Difficulties in diagnostics of urea synthesis cycle disturbance (clinical case)

N. Yu. Kolomeets¹, N. I. Averyanova¹, O. V. Khlynova¹, S. G. Shulkina¹, S. F. Korovina², A. A. Antipova¹

¹ Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26 Petropavlovsk Str., Perm, 614990, Russia)

² City Children's Clinical Hospital No. 3, (166 Ekaterininskaya Str., Perm, 614045, Russia)

For citation: Kolomeets N. Yu., Averyanova N. I., Khlynova O. V., Shulkina S. G., Korovina S. F., Antipova A. A. Difficulties in diagnostics of urea synthesis cycle disturbance (clinical case). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 170–175. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-170-175

✉ **Corresponding author:**

Nadezhda Yu.

Kolomeets

okolomeets@mail.ru

Nadezhda Yu. Kolomeets, candidate of medical sciences, associate professor at the department of Propaedeutics of Children's Diseases, Perm State Medical University named after academician E. A. Wagner^{*} of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: 0000-0001-8627-2899

Natalia I. Averyanova, doctor of medical sciences, professor at the department of Propaedeutics of Children's Diseases; ORCID: 0000-0003-2544-2078

Olga V. Khlynova, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, doctor of medical sciences, professor at the department; ORCID: 0000-0003-4860-0112

Sofia G. Shulkina, doctor of medical sciences, professor at the department of polyclinic therapy; ORCID: 0000-0003-2544-2078
Svetlana F. Korovina, pediatrician; ORCID: 0000-0002-1936-8820

Angelica A. Antipova, candidate of medical sciences, professor at the department of polyclinic therapy; ORCID: 0000-0003-2544-2078

Summary

Introduction. Hereditary metabolic diseases include a large group of diseases caused by genetic mutations with a high potential risk of transmitting this disorder to future offspring. Manifesting at any age and accompanied by recurrent and progressive clinical symptoms, some of these mutations become incompatible with life, while most lead to gross violations of the normal physiological process of child development. The paper presents a clinical case of hereditary urea synthesis disorder caused by deficiency of ornithine transcarbamylase of mitochondrial matrix in liver (hyperammonemia type 2) as a result of mutation of the OTC gene (MIM 300461). The disease recessive, linked with the X-chromosome and is associated with a high risk of mortality due to accumulation of toxic concentrations of ammonia.

Materials and methods. The boy E., born in 2015. Introduction of protein-based complimentary foods and increase in its portion volume is associated with decrease in appetite, regurgitation, nausea, vomiting, flatulence, dyspepsia appear, and sharp weakness progresses. There is a significant increase in the blood concentration of intracellular liver enzymes. Physical development is slowed due to poor weight gain, and neuropsychiatric development lags significantly. Repeatedly examined in the hospital at the place of residence.

Results obtained. A total of 47 genes with mutations causing hereditary diseases with predominant liver damage were studied by mass parallel sequencing. Substitution of c.523G>A (p.Asn175Asp) in the OTC gene in hemizygous state was detected. Clinical diagnosis was established: urea cycle metabolism disorder, hyperammonemia, ornithine transcarbamylase deficiency, E 72.2. Dietary recommendations were given. Carbaglu, Recordati, France at the rate of 100 mg/kg/24 h was prescribed on vital signs. Against the background of the therapy and dietary recommendations the condition of the child had a pronounced positive trend.

Conclusions. Since the true incidence of this pathology in Russia has not been established (many cases of metabolic disorders of the urea cycle remain undiagnosed), the presented clinical case will allow clinicians, using modern possibilities of structural and functional analysis of the human genome, to make a timely diagnosis and prescribe adequate therapy, thereby not only prolonging the life of a young patient but also significantly improving its quality.

Keywords: children, clinical case, inherited metabolic diseases, urea, ornithine transcarbamylase

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Список сокращений:

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ОАК – общий анализ крови

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ЩФ – щелочная фосфатаза

Введение

Аминокислоты (гетерофункциональные соединения), существующие на нашей планете более миллиарда лет и являющиеся уникальным строительным материалом для миллиона белков, наряду с углеводами, нуклеиновыми кислотами и липидами участвуют во всех физиологических процессах в человеческом организме. Морфологические изменения тканей и процессы метаболизма особенно интенсивно протекают в раннем возрасте, обеспечивая оптимальное для растущего организма соотношение пластических и биоэнергетических процессов, поэтому любые нарушения обмена аминокислот и белков приводят к тяжелым последствиям для организма в целом. Основные виды таких нарушений можно разделить на несколько групп: несоответствие количественного и качественного состава белка, поступающего в организм; трансмембранные нарушения транспортировки аминокислот из кишечного тракта в кровь; нарушения гидролиза белка в желудочно-кишечном тракте. Выделяют первичные (наследственные или врожденные) и вторичные (приобретенные или симптоматические) энзимопатии [1]. Большинство болезней обмена относятся к редким «орфанным» заболеваниям, которые могут манифестировать в любом возрасте, но статистически чаще дебют приходится на период раннего возраста [2]. Частота наследственных нарушений обмена аминокислот в мире варьируется от 1:10000 до 1:100000 новорожденных. Такая статистическая вариабельность скорее всего связана со сложностью селективной скрининг-диагностики. Причины первичных метаболических нарушений следует искать в генетически детерминированных энзимах, в результате рецессивных мутаций генов, локализованных в аутосомах, на различных этапах филогенеза, вследствие повреждающего воздействия экзогенных и эндогенных факторов. Эта группа наследственных заболеваний включает 22 подкласса в зависимости от локальности и степени поражения метаболического пути. По частоте встречаемости дефект цикла мочевины или орнитинового цикла (цикл Кребса-Хензелейта) занимает «почётное» третье место (21%) [3–5]. Суть циклических последовательных реакций образования мочевины в норме, протекающих преимущественно в митохондриях и цитозолях гепатоцитов, состоит в преобразовании высокотоксичных азотсодержащих продуктов обмена, которые постоянно образуются в клетках организма, в нейтральное и нетоксичное соединение, с последующим выведением его с мочой. Цикл мочевины состоит из пяти биохимических реакций, участие в которых принимают

митохондриальные (карбамоилфосфатсинтетаза и орнитинкарбамоилтрансфераза) и цитозольные ферменты (аргининосукцинатсинтетаза, аргининосукцинатлиаза, аргиназа). Функцию активатора карбамоилфосфатсинтетазы выполняет фермент N-ацетилглутаматсинтетаза [6]. Нарушение цикла мочевины может происходить в результате мутации генов X-хромосомы, участвующих в цикле этих ферментов. Ребенок, как правило, наследует одну из этих мутаций, или мутация происходит в его геноме *de novo*. На сегодняшний день верифицировано более 100 мутаций, приводящих к данной патологии [7]. Женщины, в основном, хромосомно мозаичны по экспрессии мутации, имеют одну нормальную X-хромосому. Гетерозиготность по мутации гена орнитинтранскарбамилазы (ОТС) позволяет им оставаться носителями, с минимальными клиническими проявлениями. В результате генетической поломки в тканях и биологических жидкостях накапливаются недоокисленные продукты, избытки аммиака, обладающие нейротоксическим действием [8]. Триггерами могут стать: переход к введению белковых прикормов, любая сезонная вирусная инфекция с гипертермией, хроническая HCV инфекция, стресс. Заболевание манифестирует в любом возрасте и его тяжесть, вероятнее всего, будет зависеть от количества гепатоцитов, в которых мутантный аллель инактивирован. Прогностически неблагоприятными для жизни ребёнка, несмотря на оптимальную фармакологическую и диетическую терапию, являются метаболические нарушения, дебютирующие в раннем неонатальном периоде, сопровождающиеся рвотой, респираторным дистресс-синдромом, выраженной гипотермией, судорогами, комой на фоне респираторного алкалоза и гипераммониемией [9–11]. Если манифестация заболевания пришлась на более поздние сроки (первые 3 года жизни и от 10 до 20 лет), шанс на сохранение жизни возрастает, хотя клиническая картина достаточно тяжела и весьма сходна с неонатальной формой проявления болезни [12, 13]. Выделяют еще один вариант нарушения синтеза мочевины с частичной недостаточностью фермента и манифестацией заболевания на третьем десятке лет жизни, которое может проявляться как тяжёлыми метаболическими кризами, вплоть до летального исхода, так и бессимптомным течением, лишь с эпизодическими повышениями уровня печеночных ферментов [14].

Целью представления клинического случая является демонстрация сложности диагностики генетически детерминированной патологии при раннем манифестировании заболевания.

Материалы и методы

Мальчик Е., 2015 года рождения, от социально-благополучных родителей, первой беременности, протекавшей на фоне маловодия, компенсированной фетоплацентарной недостаточности. Мама перенесла ОРВИ в 1-м триместре. Наследственность отягощена по материнской линии: у бабушки желчекаменная болезнь, со слов мамы у бабушки по материнской линии была гибель двух младенцев мужского пола от неясной кишечной инфекции в возрасте до 6 месяцев, более точную причину назвать она не смогла, амбулаторные карты не сохранились. Роды 1-е срочные (срок гестации 41 неделя), крупным плодом. Масса при рождении 4302,0 г. (SD: от +1 до +2), длина тела 54 см. (SD: >+2), окружность головы 36 см., окружность груди 38 см., массо-ростовой коэффициент – 79. Околоплодные воды в умеренном количестве, светлые. Послед без особенностей. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Послеродовой период без особенностей. К груди приложен в родовой зале. У мамы с первых дней лактации диагностирована первичная гипогалактия, в связи с чем ребенку введён докорм смесью НАН-1. В роддоме вакцинирован против туберкулеза и гепатита В.

При первичном патронаже к новорожденному жалобы мамы на постоянное срыгивание, колики, вздутие живота у ребенка. При осмотре патологии не выявлено. До 4,5 месяцев ребёнок находился на смешанном, после – на искусственном вскармливании. Прикорм введён вовремя (с 6 месяцев незлаковые каши, овощное пюре). Постепенное введение белковых продуктов в 7 месяцев во второй прикорм (мясо кролика, индейки, цыплёнка, творог, яйцо) и увеличение их порционного объёма приводят к учащению срыгивания, появлению диспепсических симптомов, таких как снижение аппетита, тошноты, рвоты, метеоризма, диспепсии. Мама стала обращать внимание на появление общей слабости. В связи с чем врачом назначен ОАК, ОАМ, копрология, бактериологическое исследование кала (патологии не выявлено). Самостоятельно принимается решение о снижении объёма белкового прикорма, вплоть до полного отказа от него. На первом году жизни часто болеет ОРВИ, по поводу которой родители обращаются к участковому врачу, при этом жалобы на спонтанные, достаточно длительные по времени, эпизоды мышечной слабости, снижение аппетита, расцениваются как сопутствующие симптомы инфекционного процесса. Заключение по развитию мальчика в 1 год: физическое развитие без отклонений при среднем росте (масса тела 9,1 кг (SD: от –1 до +1), рост 78,0 см (SD: от –1 до +1); нервно-психическое развитие: отставание на 1 эпикризный срок.

В 1 год 2 месяца на фоне очередного диспепсического эпизода (ребёнок однократно поел куриный суп и мясные паровые тефтели) впервые амбулаторно были выявлены высокие показатели АЛТ 155 Е/л

(<55 Е/л), АСТ 119 Е/л (<59 МЕ/л), креатинкиназы-МВ 29,5 Е/л (<24 Е/л), снижение общих иммуноглобулинов А 21,8 мг/дл (40–80 мг/дл), М 47,6 мг/дл (70–220 мг/дл), G 266,4 мг/дл (640–1050 мг/дл), при этом уровень общего и прямого билирубина оставался в норме 11,3 мкмоль/л (3,4–20 мкмоль/л); 2,4 мкмоль/л (<3,4 мкмоль/л). При повторном контроле через 1 день зафиксирован еще более высокий уровень трансаминаз: АЛТ 517 Е/л, АСТ 161 Е/л и одновременное повышение ГГТП до 36 Е/л (3–22 Е/л). Мальчик неоднократно обследован на *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus 1, 2*, *Human Herpes virus 6*, *Epstein-Barr virus* методом ПЦР, ИФА. Все исследования показали отрицательный результат. Концентрацию аммиака в плазме крови не оценивали. С предварительным диагнозом: гепатит неуточненной этиологии (вирусный?); синдром сниженной противoinфекционной защиты мальчика госпитализируют в инфекционное отделение ДКБ № 13 г. Пермь. Жалобы при поступлении на резкое ухудшение общего состояния, ежедневную рвоту фонтаном, снижение аппетита вплоть до полного отказа от пищи, выраженную мышечную слабость, вялость, общую заторможенность. При обследовании в ОАК – снижение уровня гемоглобина до 95–112 г/л, анизоцитоз, гипохромия на ++ при достаточном уровне сывороточного железа – 19,3 мкмоль/л, АЛТ 83–221 Е/л; АСТ 28–62 Е/л; ЩФ 791 МЕ/л (104–345 МЕ/л), при нормальном значении общего билирубина. На УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия. УЗИ органов брюшной полости с голодной 4-х часовой паузой, спинномозговая пункция с цитологическим исследованием ликвора, обследование на антитела к *Toxoplasma gondi*, глиадину, вирусным маркерам поражения печени – патологии не выявили. Биопсию печени не проводили в связи с отказом родителей. На основании проведенного обследования выставляется клинический диагноз: хронический криптогенный гепатит.

После выписки из стационара у ребенка периодически фиксировалась волнообразная гиперферментемия с кратковременной нормализацией показателей в апреле 2017 г. и ноябре 2018 г. При плановом диспансерном наблюдении ребёнка в 2 и 3 года участковый врач отмечает признаки нутритивной недостаточности (Z-score ИМТ < –2 SDS), значительный регресс в нервно-психическом развитии с явными интеллектуальными, сенсорными, речевыми, поведенческими нарушениями. В возрасте 4 лет 5 месяцев мальчик вновь госпитализируется по поводу высоких трансаминаз в ГБУЗ ПК КДКБ г. Пермь. Для исключения болезни Вильсона-Коновалова проводится определение в сыворотке крови уровня церулоплазмينا – 12 мг/дл (20–60 мг/дл), меди – < 12,6 мкмоль/л (12,6–24,4 мкмоль/л), уровня меди в моче 30 мкг/сут (>60–100 мкг/сут).

Результаты

Для уточнения диагноза проведена телекоммуникационная консультация с генетиком РДКБ г. Москва, в результате которой рекомендовано госпитализировать пациента в гастроэнтерологическое отделение РДКБ для планового обследования и селективного скрининга в медико-генетическом научном центре имени академика Н. П. Бочкова (г. Москва). Методом массового параллельного секвенирования исследовали 47 генов, мутации в которых вызывают наследственные заболевания с преимущественным поражением печени. Выявлена замена с.523G>A (p.Asn175Asp) в гене ОТС в гомозиготном состоянии. Замены в кодоне 175 являются патогенными (CM003035, CM971104). Согласно программам проверки патогенности мутаций PoliPhen, SIFT, PROVFAN предсказательная патогенность данного изменения высокая. Популяционная частота варианта неизвестна. Мутация в гене ОТС ассоциирована с недостаточностью орнитинтранскарбомилазы, тип наследования – Х-сцепленный рецессивный. Проведено определение уровня оротовой кислоты в моче – 175,8 мМ/моль CRE (0–11 мМ/моль CRE), аммиака в крови – 83,11–65,65 мкмоль/л (18–72 мкмоль/л). По результатам генетического анализа, при тщательном сопоставлении анамнестических, клинических и лабораторных данных ребенку выставлен основной диагноз: нарушение обмена цикла мочевины, гипераммониемия, орнитинтранскарбомилазная недостаточность, Е 72.2. Осложнения: вторичный хронический гепатит, низкая степень активности. Задержка нервно-психического развития соматогенного генеза. Обследованы родители пациента – семейная мутация не обнаружена. Ребенку рекомендована строгая низкобелковая диета (15–20 г. белка в сутки) с дополнительным назначением цитруллина, гепомерца, орнитина в максимальной дозировке. Проводимая терапия была малоэффективна. Учитывая прогрессирование заболевания, неэффективность предшествующей

терапии и ограничение возможностей диетотерапии, 24.01.20 г. проведен Врачебный Консилиум (ВК) в РДКБ им. Пирогова (г. Москва), который, руководствуясь Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 09.08.2005 № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям», постановил разрешить к индивидуальному ввозу и применению незарегистрированный на территории РФ лекарственный препарат Carglumic acid (Carbaglu, Recordati, France) для пациента по жизненным показаниям из расчета 100 мг/кг/ в сутки, которое получает по настоящее время. Препарат снижает концентрацию аммиака в крови, со значительным повышением активности карбамоилфосфатсинтетазы в гепатоцитах.

Эффект от лечения стал заметен уже на второй недели лечения, а с третьей недели появилась явная положительная динамика. У мальчика прекратились эпизоды отказа от еды и питья, тошноты, рвоты, мышечной гипотонии, вялости, сонливости. Одновременно отмечается положительная динамика в нервно-психическом развитии: демонстрирует усидчивость, внимательность; речь становится чище, увеличивается словарный запас, исчезает «заикленность и стереотипность» словарных оборотов; больше общается со взрослыми, детьми, адекватно реагирует при первом социальном контакте; с удовольствием выполняет несложные словесные команды; начинает играть в ролевые игры, самостоятельно засыпать. На сегодняшний день (мальчику 7 лет) состояние оценивается как стабильное, положительна динамика как по общему соматическому здоровью (физическое развитие: рост 129 см SDS роста +1,07; вес 30 кг; ИМТ 18,03 кг/м² SDS, ИМТ +1,36), так и по лабораторным показателям (аммиак 46–48 мкмоль/л (норма 21–50); АЛТ 73 Е/л, АСТ 41,5 Е/л, ЩФ 278 МЕ/л), устойчивая положительная динамика в нервно-психическом развитии.

Выводы

На основании представленного клинического случая показано, что данная генетически детерминированная патология наследственного нарушения цикла синтеза мочевины из-за ранней манифестации представляла угрозу жизни пациенту, требовала немедленного адекватного реагирования в плане коррекции диеты и назначения заместительной терапии. Демонстрируется важность ранней дифференциальной диагностики, включая генетическое обследование, что позволяет своевременно назначить патогенетическую терапию, даже с учетом того что, на сегодняшний день технические и территориальные проблемы диагностики остаются (неонатальный скрининг несовершенен, медико-генетическое исследование недоступно в большинстве регионов России, а обеспечение лекарственного сопровождения требует приложения значительных административных усилий на региональном и федеральном уровнях).

Пациент с такой патологией нуждается в мультидисциплинарном наблюдении. Находится под патронажем педиатра, невролога, ортопеда, офтальмолога, психиатра, эндокринолога, гастроэнтеролога, иммунолога, диетолога по месту жительства, при необходимости проводится консультация генетика и гепатолога РДКБ.

Данный случай демонстрирует эффективность применения гипоаммониемического препарата (Carbaglu, Recordati, France). В связи с абсолютными показаниями и отсутствием альтернативных препаратов для лечения данного заболевания, а также в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 29.19.2010 № 771 и Решением Федерального Консилиума разрешен к индивидуальному применению и ежегодному ввозу на территорию Российской Федерации незарегистрированный препарат Carglumic acid (Carbaglu, Recordati, France) для продолжения лечения по жизненным показаниям.

Литература | References

- Litvitskii P. F., Mal'tseva L. D. Protein, amino acids and nucleic acids metabolism disorders. *Current Pediatrics*. 2015;14(1):95–107. (In Russ.). doi: 10.15690/vsp.v14i1.1267.
Литвицкий П. Ф., Мальцева Л. Д. Нарушения обмена белков, аминокислот, нуклеиновых кислот. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(1):95–107. doi: 10.15690/vsp.v14i1.1267.
- Baranov A. A., Borovik T. E., Bushueva T. V., et al. Violations of the urea formation cycle. Guidelines. Union of Pediatricians of Russia. Moscow. 2022, 69 P. (In Russ.).
Баранов А. А., Боровик Т. Э., Бушуева Т. В., Вашмадзе Н. Д., Вишнева Е. А., Дегтярева А. В., Дегтярев Д. Н., Журкова Н. В. и др. Нарушения цикла образования мочевины. Методические рекомендации. Союз педиатров России. М., 69 с., 2022.
- Degtyareva A. V., Baibarina E. N., Evteeva N. V., et al. Neonatal manifestation of urea cycle disorders. *Obstetrics and gynecology*. 2013;(2):96–100. (In Russ.).
Дегтярева А. В., Байбарина Е. Н., Евтеева Н. В., Береговая Е. В., Захарова Е. Ю., Байдакова Г. В. Неонатальная манифестация нарушения цикла мочевины. Акушерство и гинекология. 2013;2:96–100.
- Grechanina E. Ya., Gol'dfarb I. G., Zdybskaya E. P. et al. Hereditary metabolic diseases. Aminoacidopathy. Organic acidurias. Hyperammonemia. Red cell enzymopathy. In: Clinical genetic problems. Ed. by E. Ya. Grechanina. Moscow. Kvadrat Publ., 2003:77–111. (In Russ.).
Гречанина Е. Я., Гольдфарб И. Г., Здыбская Е. П. и др. Наследственные нарушения метаболизма. Аминоацидопатии. Органические ацидурии. Гипераммониемии. Эритроцитарные энзимопатии. Проблемы клинической генетики. Под ред. Е. Я. Гречаниной. Москва: Квадрат, 2003;77–111.
- Bagomedova Z. S., Kotov A. S., Borisova M. N., et al. Ornithine transcarbamylase deficiency – the real cause of “family curse”. A case report. *Russian Journal of Child Neurology*. 2016;11(1):29–35. (In Russ.) doi: 10.17650/2073–8803–2016–11–1–29–35.
Багомедова Ж. Ш., Котов А. С., Борисова М. Н., Пантелеева М. В., Журкова Н. В., Бёме А. А., Коталевская Ю. Ю., Миронова О. С., Ражева И. В. Недостаточность орнитинтранскарбамилазы – истинная причина «родового проклятия». Описание клинического случая. Русский журнал детской неврологии. 2016;11(1):29–35. doi: 10.17650/2073–8803–2016–11–1–29–35.
- Biochemistry. E. S. Severin (ed.). Moscow. GEOTAR-med., 2015:768. (In Russ.).
Биохимия. Под ред. Е. С. Северина. Москва: ГЕОТАР-мед, 2015;768.
- McCullough B. A., Yudkoff M., Batshaw M. L., Wilson J. M., Raper S. E., Tuchman M. Genotype spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency: correlation with the clinical and biochemical phenotype. *Am J Med Genet*. 2000 Aug 14;93(4):313–9. doi: 10.1002/1096–8628(20000814)93:4<313::aid-ajmg11>3.0.co;2-m.
- Degtyareva A. V., Sokolova E. V., Zakharova E. Yu., Isaeva M. Kh., Vysokikh M. Yu., Ivanets T. Yu., Degtyarev D. N. Hyperammonemia in Neonatologist Practice. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2020;65(6):98–107 (in Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–98–107.
- Degtyareva A. V., Kirtbaya A. Z., Sokolova E. V., et al. Neonatal hyperammonemia transient condition or marker of inborn errors of metabolism? *Neonatalogia. Novosti, mnenia, obuchenie*. 2018;7(1):96–102. (In Russ.) doi: 10.24411/2308–2402–2018–00013.
Дегтярева А. В., Киртбая А. З., Соколова Е. В., Балашова Е. Н., Ионов Е. Ю., Байдакова О. В., Высоких М. Ю., Никитина И. В., Зубков В. В. Неонатальная гипераммониемия – транзитное состояние или маркер наследственных болезней обмена веществ/ Неонатология: новости, мнения, обучение: 2018;7(1): 96–102. doi: 10.24411/2308–2402–2018–00013.
- Wilnai Y., Blumenfeld Y. J., Cusmano K., Hintz S. R. et al. Prenatal treatment of ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2018 Mar;123(3):297–300. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.01.004.
- Kolchina A. N., Yatsyshina E. E., Malysheva L. V., Ledentsova E. E., Lidyayeva E. E., Khaletskaya O. V. Diagnostics of Inherited Metabolic Diseases in Newborns with the Hyperammonemia Syndrome at the Onset of Disease (Pilot Study). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2021;13(1):59–65 (In Russ.) doi: 10.1769/stm 2021.13.1.07.
Колчина А. Н., Яцышина Е. Е., Малышева Л. В., Леденцова Е. Е., Лидяева Е. Е., Халецкая О. В. Диагностика наследственных болезней обмена веществ у новорожденных с синдромом гипераммониемии в дебюте заболевания (пилотное исследование). Современные технологии в медицине. 2021;13(1):59–65. doi: 10.1769/stm 2021.13.1.07.
- Alexandrovich Yu. S., Pshenishnov K. V., Felker E. Yu., Abramova N. N., Gabrusskaya T. V. Urea Cycle Defects Causing Acute Cerebral Failure in Children: Case Report. *Intensive Care Herald*. 2017;1:74–80 (In Russ.) doi: 10.21320/1818–474X-2017–1–74–80.
Александрович Ю. С., Пшенишнов К. В., Фелькер Е. Ю., Абрамова Н. Н., Габрусская Т. В. Нарушение цикла синтеза мочевины как причина острой церебральной недостаточности у детей: случай из практики. Вестник интенсивной терапии. Клинические наблюдения. 2017;1:74–80. doi: 10.21320/1818–474X-2017–1–74–80.
- Brossier D., Goyer I., Ziani L., Marquis C., Mitchell G., Ozanne B., Jouvett P. Influence of implementing a protocol for an intravenously administered ammonia scavenger on the management of acute hyperammonemia in a pediatric intensive care unit. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(1):77–85. doi: 10.1002/jimd.12029.
- Pechatnikova N. L., Bryukhanova N. O., Potekhin O. E., Vitkovskaya I. P., Petryaykina E. E., Koltunov I. E. Selective screening for hereditary metabolic diseases. Guidelines. Moscow, Moscow Department of Health, 2017:24. (In Russ.).
Печатникова Н. Л., Брюханова Н. О., Потехин О. Е., Витковская И. П., Петрайкина Е. Е., Колтунов И. Е. Селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ. Методические рекомендации. Департамент здравоохранения г. Москвы, Москва, 2017;24.