

Методические рекомендации

Нарушения цикла образования мочевины

Возрастная группа: дети, взрослые

Год утверждения : 2022

Союз педиатров России

Ассоциация медицинских генетиков

Общество неонатологов

Оглавление

Ключевые слова	4
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)6	
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7	
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	13
2.1 Жалобы и анамнез.....	14
2.2 Физикальное обследование.....	14
2.3 Лабораторные диагностические исследования	15
2.4 Инструментальные диагностические исследования	17
2.5 Иные диагностические исследования	18
2.5 Дифференциальная диагностика	19
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	21
3.1 Консервативное лечение	21
3.2 Лечение НЦМ вне периода острой гипераммонемии	22
3.3 Лечение НЦМ при острой гипераммониемии	24
3.4. Хирургическое лечение.....	25
4. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	27
4.1 Профилактика.....	27
4.2 Диспансерное наблюдение	28

5. Организация оказания медицинской помощи	32
5.1 Показания для плановой госпитализации	32
5.2 Показания для экстренной госпитализации	33
5.3 Показания к выписке пациента из стационара.....	33
6. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	34
Список литературы.....	36
Состав рабочей группы по разработке методических рекомендаций	40
Приложение А1. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	44
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	45
Приложение В. Информация для пациентов	46
Приложение Г1. Орнитиновый цикл, цикл мочевины.....	53
Приложение Г2. Первичные гипераммониемии.....	54
Приложение Г3. Клинические признаки и симптомы острой и хронической НЦМ и факторы, провоцирующие гипераммониемию при НЦМ	55
Приложение Г4. Концентрация аминокислот и оротовой кислоты при НЦМ.....	56
Приложение Г5. Дифференциальная диагностика при врожденных нарушениях обмена, приводящих к развитию гипераммониемии	57
Приложение Г6. Безопасные уровни потребления белка и энергетические потребности у детей и взрослых.....	58
Приложение Г7. Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни (на кг массы тела).....	59
Приложение Г8. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей старше года.....	59
Приложение Г9. Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей дошкольного возраста с НЦМ.....	60
Приложение Г10. Дозы препаратов, используемых перорально для длительной терапии пациентов с НЦМ	61
Приложение Г11. Уровни гипераммониемии и предлагаемые действия	63
Приложение Г12. Консенсусные рекомендации по дозировке препаратов при острой декомпенсации.....	64
Приложение Г13. Ограничение белка при неотложной помощи (метаболическом кризе) у младенцев и детей.....	65
Приложение Г14. Метаболический контроль, мониторинг диетического лечения, нутритивного статуса и возможных отдаленных осложнений заболевания	66

Ключевые слова

Гипераммониемия;
Нарушения цикла мочевины;
Дети;
Взрослые;
Энцефалопатия;

Список сокращений

ГА – гипераммониемия;
ГД – гемодиализ;
НБО – наследственные болезни обмена;
НЦМ – нарушения цикла мочевины;
ЦМ – цикл мочевины;
ARG – аргиназа;
ASL – аргининосукцинат лиаза;
ASLD – недостаточность аргининосукцинат лиазы;
ASS – аргининосукцинат синтетаза 1;
ASSD – недостаточность аргининсукцинат синтетазы;
BCAA – аминокислоты с разветвленными боковыми цепями;
CPS1 – карбамоил - фосфат синтаза 1;
CPS1D – недостаточность карбамоил - фосфат синтазы 1;
CTLN2 – цитруллинемия тип 2 (недостаточность цитрина);
CVVHDF – вено-венозная гемодиофильтрация;
EAA – незаменимые аминокислоты;
GPP – сложившаяся клиническая практика;
HHH – гиперорнитинемия с гипераммониемией и гомоцитрулинурией;
NAGS – N-ацетилглутамат синтаза;
ORNT1 – митохондриальный транспортер орнитина 1;
OTC – орнитин-транскарбамилаза;
OTCD – недостаточность орнитин-транскарбамилазы;
СРБ – С-реактивный белок;
ПКТ – прокальцитонин.

Термины и определения

Метаболический криз – критическое, угрожающее жизни состояние, спровоцированное неблагоприятными факторами, обуславливающими усиление процессов клеточного катаболизма с накоплением токсичных веществ и проявляющееся остро возникшей энцефалопатией, приступами рвоты, судорогами.

Гемодиализ – метод внепочечного очищения крови, во время которого происходит удаление из организма токсических продуктов обмена веществ, нормализация нарушений водного и электролитного балансов, при этом очищение крови осуществляется через искусственную мембрану с применением аппарата «искусственная почка».

Перитонеальный диализ - метод внепочечного очищения крови, во время которого происходит удаление из организма токсических продуктов обмена веществ, нормализация нарушений водного и электролитного балансов, при этом очищение крови производится за счёт смены специальных растворов в брюшной полости, а в качестве мембраны выступает брюшина пациента.

Цикл образования мочевины (ЦМ) - последовательность реакций, обеспечивающих детоксикацию аммония в клетке

Нарушения цикла образования мочевины (НЦМ) — это врожденные ошибки метаболизма, при которых, из-за недостаточности ферментов или транспортных белков, нарушается образование мочевины, что приводит к острой или хронической гипераммониемии.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гипераммониемия (ГА) - повышение уровня аммония (NH_4^+) в крови выше 100 мкМ/л у доношенных новорожденных, выше 150 мкМ/л у глубоко недоношенных новорожденных и выше 50 мкМ/л у более старших детей и взрослых, приводящее к угрожаемой жизни клинической симптоматике. Как правило, гипераммониемия возникает вследствие нарушения детоксикации аммония в клетках печени или его гиперпродукции.

Наследственные нарушения цикла образования мочевины (НЦМ) — это моногенные болезни, при которых из-за недостаточности ферментов или транспортных белков нарушается образование мочевины, что приводит к острой или хронической первичной гипераммониемии [1,2,3].

Вторичные гипераммониемии могут возникать как при наследственных заболеваниях (митохондриальных болезнях, органических ацидуриях/аминоацидопатиях), так и быть связаны поражением печени различной этиологии (токсическое, инфекционное

и т.д.), внепеченочной портальной гипертензией, почечной недостаточностью, инфекциями, вызванными уреазо-продуцирующими микроорганизмами, заболеваниями, сопровождающимися повышенным катаболизмом и другими причинами.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Главным источником аммония являются аминокислоты и белки. Большая часть образовавшегося аммония обезвреживается в орнитиновом цикле в печени и выделяется в виде мочевины. Заболевания из группы НЦМ - редкие наследственные болезни, характеризующиеся ранней манифестацией, кризовым течением и, в отсутствии терапии, или летальным исходом в раннем детском возрасте. Эта группа включает 7 разных дефектов. Схема цикла образования мочевины представлена в Приложении Г1. Кроме дефектов ферментов ЦМ известны болезни, обусловленные нарушением переноса субстратов через митохондриальную мембрану - дефицит транспортера орнитина 1 (ORNT1) и дефицит цитрина (транспортера глутамата-аспартата).

Наиболее чувствительна к повреждению аммонием центральная нервная система, так как аммоний с легкостью проникает через тканевой барьер, и обычно концентрация в тканях в 10 раз превышает концентрацию в сыворотке крови. Аммоний считается нейротоксином, действуя опосредованно через систему синтеза глутамина, накапливается и повреждает глиальные клетки, изменяет (повышает) осмолярность, что осложняется отеком мозга. Патогенный эффект ГА зависит от продолжительности и тяжести интоксикации.

ГА могут встретиться в практике врачей разных специальностей – неонатологов, педиатров, неврологов, врачей скорой помощи, реаниматологов, гастроэнтерологов, гепатологов, токсикологов [1-5].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Подавляющее большинство НЦМ имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, за исключением ОТС-дефицита – с X-сцепленным типом наследования. Суммарная частота НЦМ составляет в среднем 1:8 000 живых новорожденных. Из них: ОТС 1:14 000, ASS 1:57 000, CPS 1:62 000, ASL 1:70 000, дефицит аргиназы 1: 363 000 [1-5].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)

E72.2 Нарушения обмена цикла мочевины

E72.4 Нарушения метаболизма орнитина

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Различают две группы первичных гипераммониемий в зависимости от локализации ферментного дефекта – проксимальную, до включения в орнитиновый цикл (дефекты CPS1, NAGS и OTC) и дистальную – непосредственно протекающие в цитоплазме гепатоцитов (ASS, ASL, ARG, HHH) и два трансмембранных транспортера орнитина и цитруллина, вызывающих HHH-синдром и недостаточность цитрина (ORNT1, CTLN2). Основные данные по номенклатуре первичных гипераммониемий приведены в Приложении Г2. Также известны «вторичные» гипераммониемии, которые могут возникать как при наследственных заболеваниях (митохондриальных болезнях, органических ацидуриях/аминоацидопатиях), так и быть связаны с поражением печени различной этиологии (токсическое, инфекционное и т.д.), внепеченочной портальной гипертензией, почечной недостаточностью, инфекциями, вызванными уреазо-продуцирующими микроорганизмами, заболеваниями, сопровождающимися повышенным катаболизмом и другими причинами [1-6].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

НЦМ могут иметь острые или хронические проявления, возникающие в любом возрасте, часто как следствие состояний, в которых активизируется катаболизм, при избыточном потреблении белка или приеме некоторых лекарственных препаратов. Во многих случаях выявить провоцирующий фактор не удастся. Вследствие неспецифичности симптомов НЦМ следует включать в дифференциальный диагноз у пациентов с необъяснимой острой энцефалопатией или острым психическим расстройством, гепатитами неясной этиологии (приложение Г 3).

Новорожденные с нарушением цикла мочевины обычно рождаются с хорошими массо-ростовыми показателями, но у них быстро развивается отек головного мозга и связанные с ним осложнения в виде угнетения сознания (от сонливости до комы), судорог, нарушение мышечного тонуса и терморегуляции. Поскольку новорожденных обычно выписывают из родильного дома в течение первых трех-четырех дней после рождения, симптомы НМЦ часто развиваются, когда ребенок находится дома, и могут быть своевременно не распознаны семьей и врачом первичной медицинской помощи. Обычно начальные симптомы у ребенка с гипераммониемией являются неспецифичными: отказ от еды, гипотермия, сонливость прогрессирующая до полной утраты сознания вплоть до комы [67, 68]. У пациентов с гипераммониемией эпилептические приступы развиваются 50 % случаев. На ранних стадиях гипераммониемических кризов регистрируется респираторный

алкалоз. Клинические симптомы, развивающиеся при острой гипераммониемии в неонатальном возрасте сходны с гипоксически-ишемическим поражением нервной системы или острым нарушением мозгового кровообращения.

Поздняя манифестация заболевания наблюдается при частичной недостаточности ферментов цикла мочевины. Дебютные клинические симптомы могут появляться как в подростковом, так и во взрослом возрастах, при этом гипераммониемия менее выражена, и клинические симптомы более мягкие, чем при неонатальном проявлении НМЦ. В большинстве случаев, у таких пациентов основными клиническими симптомами являются снижение аппетита, рвота, вялость, головная боль и поведенческие расстройства. Могут возникать нарушения сна, бред, галлюцинации и психозы.

Острая печеночная недостаточность часто наблюдается у пациентов с OTCD, ASSD и синдромом ННН [1,2,4,7,8].

Отмечается и ряд других, более редких, проявлений НЦМ. При длительной гипераммониемии могут возникать инсультоподобные эпизоды. Часто очаги повторных эпизодов мозгового кровообращения располагаются в теменной, затылочной и лобной областях головного мозга. Наиболее уязвимой зоной поражения является островковая кора головного мозга, находящаяся в глубине латеральной борозды, которая считается ответственной за формирование сознания, а также играет роль в образовании эмоций. Иногда заболевание может протекать под маской смешанной формы детского церебрального паралича, протекающего с изменением мышечного тонуса по пирамидно-экстрапирамидному типу и различных типов гиперкинезов. В редких случаях, могут наблюдаться эпизоды преходящей или затянувшейся корковой слепоты, аутистикоподобные симптомы, а также другие эпизодические психиатрические симптомы, которые могут быть единственным проявлением НЦМ [4,7,9-15].

У взрослых женщин первыми проявлениями НЦМ могут стать острые необъяснимые неврологические симптомы в послеродовом периоде (описаны при CPS1D, OTCD и ASSD) [23-25]. Вариабельность степени тяжести заболевания характерна для женщин с гетерозиготной формой OTCD (по причине лайонизации), но наблюдается и при всех НЦМ [13,14,15].

Поэтому при диагностике важное значение имеет составление родословной с изучением случаев необъяснимой смерти новорожденных наличия неврологических или психиатрических проявлений у родственников, отказа от белковых продуктов у пациента и членов его семьи, а также сведений о приеме пациентом лекарственных препаратов.

Ниже приведена краткая клиническая характеристика НЦМ.

Нарушения реакций цикла мочевины

Ферменты НЦМ локализованы в митохондриях и частично в цитозоле клетки. Прохождение через мембрану промежуточных соединений осуществляется с помощью специальных переносчиков. Скорость синтеза мочевины определяется первой реакцией цикла, катализируемой CPS1, в результате которой образуется карбамоилфосфат из аммония и гидрокарбоната (HCO_3^-). CPS1 активна только в присутствии N-ацетилглутамата. На следующей стадии цикла карбамоильный остаток переносится на орнитин с образованием цитруллина. Затем происходит реакция аспартата с цитруллином и синтезируется аргининсукцинат. Следующая реакция сопровождается отщеплением фумарата и образованием аргинина, при гидролизе которого образуется изомочевина. В результате перегруппировки изомочевины образуется мочевина, а остающийся орнитин вновь включается в цикл [1].

Недостаточность карбамоилфосфатсинтетазы

Наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями гена *CPS1*, кодирующего фермент ЦМ карбамоилфосфатсинтетазу 1.

Клинический фенотип гетерогенен. Выделяют формы с неонатальным и более поздним началом заболевания – в младенчестве или раннем детстве.

Неонатальная (тяжелая) форма - течение заболевания острое. Возраст начала заболевания - неонатальный период (через 24-72 часа после рождения или в первые дни жизни): нарушения вскармливания, срыгивания, рвота, отказ от еды, дыхательные нарушения (тахипноэ, апноэ и другие), гипотермия, клинические признаки сепсиса, повышенная возбудимость или синдром угнетения ЦНС, диффузная мышечная гипотония с гипертонусом в дистальных отделах конечностей, судорожный синдром, а также летаргия/кома. Эти состояния сопровождаются респираторным алкалозом и гипераммониемией. Летальный исход в неонатальном периоде наступает вследствие отека мозга и острой сердечно-легочной недостаточности, часто ошибочно ставят диагноз пневмонии, сепсиса.

Младенческая (мягкая) форма - течение заболевания интермиттирующее в виде кризов. Возраст начала заболевания варьирует: на первом году жизни или до 3-х лет. Возникновение метаболических кризов часто связано с началом искусственного вскармливания с большим содержанием белка, как реакция на повышение белка в рационе. Заболевание проявляется рвотой, нарушениями сознания (сопором, летаргией, комой) на фоне гипераммониемии и респираторного алкалоза, сопровождается гипервозбудимостью, диспноэ, эпилептическими приступами, атаксией, мышечной гипотонией. Часто повторяющиеся метаболические кризы приводят к умственной

отсталости, задержке физического развития с отставанием роста [1,2,4,7]. Правильный диагноз устанавливается редко, клиническая симптоматика объясняется кишечными коликами, гастроэнтеритом, синдромом циклической рвоты, энцефалитом, синдромом Рейе, безжелтушной формой гепатита с минимальной активностью, эпилепсией, отравлением лекарствами, глиомой. Многие больные переходят к самоограничению в белковой пище.

Юношеские формы заболевания с частичной недостаточностью фермента проявляются полной симптоматикой во время приступа [1,2]. К умственной отсталости приводит умеренная, но постоянная гипераммониемия, то есть при отсутствии кризов.

Недостаточность орнитинтранскарбамилазы

Наследственное X-сцепленное заболевание, связанное с мутациями гена *OTC*, кодирующего фермент ЦМ орнитинтранскарбамилазу (ОТС).

Клинический фенотип гетерогенен и сходен с таковым при недостаточности карбамоилфосфатсинтетазы. Различают формы с неонатальным, инфантильным и более поздним началом.

Заболевание имеет X-сцепленный тип наследования, но у девочек носительниц проявления ОТС не так редки и могут иметь довольно тяжелое течение и даже с летальным исходом. Примерно 66% гетерозигот, клинически кажущихся нормальными, имеют расстройства гомеостаза азота и имеют риск развития клиники острой энцефалопатии во время беременности, что ошибочно расценивают как психоз беременности. На 2-3 десятилетия жизни также могут отмечаться следующие симптомы: дисфагия, пирамидные расстройства, миоклонии [1,2,4,7,16-18].

Юношеские формы заболевания с частичной недостаточностью фермента могут проявляться полной симптоматикой: гипераммониемия, сомнолencia, различные нарушения поведения [1,4,7,16-18].

Недостаточность синтетазы аргининоянтарной кислоты. Цитруллинемия тип 1.

Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями в гене *ASS*, кодирующем фермент ЦМ синтазу аргининоянтарной кислоты.

Клинический фенотип гетерогенен и сходен с таковым при недостаточности карбамоилфосфатсинтетазы. Различают формы с неонатальным, инфантильным и более поздним началом. Юношеские (и более поздние) формы заболевания могут проявляться полной симптоматикой: гипераммониемия, летаргия, изменение поведения [4,7,13].

Недостаточность аргининосукцинатлиазы

Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями в гене *ASL*, кодирующем фермент ЦМ аргининосукцинатлиазу.

Клинический фенотип гетерогенен и сходен с таковым при CPS1 недостаточности. Различают формы с неонатальным, инфантильным и более поздним началом заболевания [5,19].

Аргиназы недостаточность

Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями в гене *ARG1*, кодирующем фермент ЦМ аргиназу.

Течение заболевания интермиттирующее или хроническое. Возраст начала заболевания - на первом году жизни: беспокойство, плаксивость, безутешный плач, анорексия, эпизоды рвот, прогрессирующая задержка психомоторного развития. Вторичная гипераммониемия, прогрессирующая до комы, встречается реже, чем при других НЦМ, и уровень аммония редко превышает контрольные величины более, чем в 6 раз. Заболевание сопровождается эпилептическими приступами, спастическим тетрапарезом, преимущественно в ногах (по сравнению с руками), гиперактивностью, прогрессивными психомоторными расстройствами, отставанием роста, гипотрофией, прогрессирующей умственной отсталостью [2,20,21].

Описаны случаи смерти до года и даже в возрасте 49 дней на высоте гипераммониемического криза. С другой стороны, описаны случаи заболевания, протекавшего бессимптомно до 4-х лет [2].

N-ацетилглютаматсинтетазы недостаточность

Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями в гене *NAGS*, кодирующем N-ацетилглютаматсинтетазу.

Одна из редких форм НЦМ. Описана тяжелая неонатальная форма заболевания. Течение острое. Возраст начала заболевания - неонатальный период (через 24-72 часа после рождения или в первые дни жизни): многократная рвота, трудности вскармливания, рекуррентная диарея, диспноэ или респираторный дистресс-синдром, гипотермия, прогрессирующая летаргия, кома на фоне респираторного алкалоза и гипераммониемии разных степеней тяжести. Смерть в неонатальный период от острой сердечно-легочной недостаточности. Часто ошибочно ставят диагноз пневмонии, сепсиса [22,23].

Нарушения транспортных белков

Гиперорнитинемии - гипераммониемии – гомоцитруллинемии синдром (ННН-синдром)

Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями в гене *SLC25A15*, кодирующем митохондриальный транспортный белок (транспортёр орнитина).

Клинический фенотип заболевания варьирует от острой неонатальной (1) формы до взрослой, хронической (2). Течение заболевания интермиттирующее с варьирующим сроком начала.

1. Возраст начала заболевания - в неонатальный период, на первом году жизни (в первый месяц/месяцы), до 3-х лет, до 10 лет. В неонатальный период при искусственном вскармливании наблюдаются трудности вскармливания, эпизоды рвот, инфантильные спазмы, сомноленция, кома на фоне гипераммониемии как реакция на белковую пищу. Может наступить летальный исход в возрасте до 1 года на высоте метаболического приступа. У большинства больных ко 2-му году возникает непереносимость мясной пищи, молока, пациенты предпочитают низкобелковые продукты. Метаболические приступы могут периодически повторяться в младенчестве и раннем детстве; у больных отмечается атаксия, хореоатетоз, спастика или мышечная гипотония, симптоматическая эпилепсия, задержка физического развития с гипотрофией и отставанием роста, нередко наблюдается умеренная гепатоспленомегалия, склонность к кровотечениям. Больные обычно отстают в психомоторном и речевом развитии, имеют нарушения поведения. В то же время в некоторых случаях в межприступном периоде неврологическая симптоматика может полностью отсутствовать [2,8,24].

2. Взрослая хроническая форма характеризуется задержкой психомоторного развития в анамнезе, умственной отсталостью, изменением поведения, отвращением к белковой пище. Описана взрослая форма, сопровождающаяся нормальным интеллектуальным развитием при отказе от белковой пищи в раннем детстве; заболевание манифестировало после гепатита (на втором десятилетии жизни) энцефалопатией, спастическим парапарезом, миоклоническими подергиваниями, судорогами. Постановка диагноза и назначение диеты с ограничением белка и добавкой аргинина привели к частичному купированию клинической симптоматики [1,2].

Цитруллинемия тип 2/недостаточность цитрина

Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями в гене *SLC25A1*, кодирующем белок цитрин (транспортёр глутамата-аспартата).

Заболевание может манифестировать в неонатальный период клиникой внутрипеченочного холестаза (NICCD), у детей старшего возраста - задержкой развития и дислипидемией (FTTDCD) и у взрослых - в виде приступов гипераммониемии и психическими нарушениями (CTLN2).

NICCD. Дети рождаются с низкими росто-весовыми показателями, в первые недели жизни могут отмечаться клинические симптомы транзиторного внутрипеченочного холестаза, гепатомегалия, жировая дистрофия печени, фибротические изменения печени, признаки нарушений белково-синтетической функции печени (коагулопатия, гипогликемия, гипопроотеинемия). NICCD, как правило, имеет мягкое течение, и симптомы купируются самостоятельно к возрасту одного года жизни. Тем не менее, описано несколько случаев, когда уже в раннем возрасте потребовалась операция по трансплантации печени.

FTTDCD. После года многие дети с недостаточностью цитрина предпочитают пищу, богатую белком и/или жирами, «избегая» высокоуглеводной диеты. Клинически могут обращать на себя внимание задержка роста, эпизоды гипогликемии, панкреатиты, утомляемость, анорексия. Лабораторно отмечается дислипидемия, повышение отношения лактат/пируват, изменение концентрации метаболитов цикла трикарбоновых кислот.

В более старшем возрасте у пациентов могут появиться симптомы, характерные для Цитруллинемии тип 2 (CTLN2). Как правило, первые признаки развиваются после 20 л и чаще всего носят неврологический характер: нарушение поведения, психопатоподобные эпизоды. При этом симптомы могут появляться волнообразно, а в «межприступные» периоды пациенты ведут себя совершенно адекватно.

В подростковом периоде пациенты с цитруллинемией тип II нередко проявляют определенные пищевые пристрастия, употребляя пищу богатую белками и/или жирами.

Данные изменения пищевого поведения также нечасто становятся поводом для обращения к врачу и служат скорее уточняющими фактами при сборе анамнеза [26,27].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз НЦМ устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторных исследований (биохимического и молекулярно-генетического анализа).

2.1 Жалобы и анамнез

Спектр возможных жалоб у пациентов с НЦМ может быть весьма широким и зависит от первичного биохимического дефекта, пола пациента (у женщин и девочек с дефектом ОТС заболевание обычно протекает в более легкой форме), возраста манифестации болезни и индивидуальных особенностей течения заболевания.

При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:

при манифестации в раннем возрасте

- отягощенный семейный анамнез (ранняя смерть детей в семье, близкородственный брак)
- острое начало (внезапное ухудшение состояния ребенка)
- угнетение сознания (сопор, летаргия, кома)
- эпилептические приступы
- эпизоды рвоты
- отказ от еды
- плохая прибавка в весе
- инсульт-подобные эпизоды
- длительные кровотечения из мест инъекций/забора крови
-

при манифестации у подростков и взрослых

- избирательность в еде (вегетарианство, отказ от белковых продуктов)
- корковая слепота (острая и хроническая)
- нарушения поведения /эпизодические психиатрические симптомы
- периодически возникающие эпизоды вялости, рвоты
- острая необъяснимая психиатрическая/неврологическая симптоматика у женщин в послеродовом периоде (описаны при CPS1D, OTCD и ASSD).
- острая печеночная недостаточность

2.2 Физикальное обследование

При осмотре рекомендовано обратить внимание на следующие клинические проявления НЦМ:

при неонатальной манифестации

- избыточная потеря массы тела и/или плоская весовая кривая

- синдром возбуждения или синдром угнетения ЦНС
- мышечная гипотония или гипертонус
- судороги
- сомноленция/кома
- гипотермия или гипертермия
- желтуха
- гепатомегалия
- нарушения ритма сердца
- дыхательные нарушения (апноэ, тахипноэ)
- клинические признаки сепсиса (sepsis-like syndrome)

при манифестации в раннем возрасте

- задержка физического развития
- задержка/регресс психомоторного развития
- угнетение сознания от сомноленции до комы
- мышечная гипотония
- гепатомегалия
- судороги

при манифестации у подростков и взрослых

- задержка/регресс психического развития
- задержка физического развития (преимущественно за счет дефицита веса)
- психиатрические симптомы
- угнетение сознания от сомноленции до комы
- гепатомегалия
- преходящие нарушения зрения

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется пациентам с клиническими проявлениями НЦМ проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (гемоглобин, количество эритроцитов, цветовой показатель, количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула и скорость оседания эритроцитов), для оценки основных параметров кроветворения и наличия воспалительных процессов [69, 70].

Рекомендовано определение аммония в крови всем пациентам с подозрением на НЦМ с целью первичной диагностики, а также для контроля лечения [4,7].

Комментарии: При НЦМ наблюдается повышение концентрации аммония в крови. В зависимости от формы заболевания концентрация может составлять 200-1000 мкмоль/л (333-1666 мкг/дл). Уровень аммония не позволяет отличить первичную и вторичную гипераммониемию. Повышение уровня аммония, не связанное с поражением печени, наблюдается у детей, рожденных в асфиксии/тяжелой гипоксии, при нарушении забора крови, длительном пережатии вены/пальца, а также при судорогах.

Рекомендовано всем пациентам с подозрением на НЦМ определять газовый состав крови для выявления респираторного алкалоза [4,7, 69, 70].

Комментарии: для НЦМ характерен сдвиг газового состава крови в сторону респираторного алкалоза

Рекомендуется пациентам с клиническими проявлениями НЦМ проведение анализа крови общего биохимического терапевтического (глюкоза, общий белок, белковые фракции (исследование уровня альбумина в крови, определение альбумин/глобулинового соотношения в крови), Исследование уровня общего билирубина в крови, Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, Исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности (исследование уровня липопротеинов в крови), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), кальций общий и ионизированный, натрий, калий, неорганический фосфор, железо и ферритин) для оценки функционального состояния внутренних органов, наличия инфекционных осложнений и нутритивного статуса пациента [4,7, 69, 70].

Комментарии: у большинства пациентов с НЦМ наблюдается поражение печени (особенно у пациентов с дефектами OTC, ASS, ASL, и ARG1 и ННН синдромом). Биохимический анализ крови позволяет выявить поражение печени, степень нарушения белково-синтетической функции печени

Рекомендуется проведение коагулограммы (ориентировочного исследования гемостаза) (АЧТВ, МНО, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, протромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген) пациентам с клиническими проявлениями НЦМ для оценки функционального состояния печени и свертывающей системы крови [4,7,70].

Комментарии: Коагулограмма у пациентов с подозрением на НЦМ позволяет определить степень нарушения белково-синтетической функции печени

Рекомендовано определение аминокислот в высушенных пятнах крови, на фильтровальной бумаге или плазме крови всем пациентам с подозрением на НЦМ, с целью

первичной диагностики и установления формы заболевания, а также для контроля лечения [2,3,4,7].

Комментарии: В зависимости от формы заболевание наблюдается снижение или повышение концентрации определенных аминокислот (приложение Г4). Однако при некоторых дефектах (CPS1, NAGS, случаи OTC у девочек и поздние формы у мальчиков) концентрация аминокислот может быть в норме.

Рекомендовано определение оротовой кислоты в моче всем пациентам с подозрением на НЦМ с целью первичной диагностики и установления формы заболевания, а также для контроля лечения [2,3,4,7].

Комментарии: В зависимости от формы заболевание наблюдается нормальная или повышенная концентрация этого метаболита. У женщин с дефицитом OTC концентрация оротовой кислоты может быть в пределах нормы (приложение Г4).

Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в генах, ответственных за НЦМ с целью подтверждения диагноза, проведения медико-генетического консультирования семьи [4,7].

Комментарии: Выявление семейной мутации делает возможным обследование родственников пробанда, выявление гетерозиготных носительниц (при OTC), а также проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Оценка патогенности миссенс-мутаций и некоторых мутаций сайта сплайсинга может быть затруднена и требует проведения дополнительных исследований. Большинство мутаций у пациентов с НЦМ могут быть выявлены с помощью секвенирования всех экзонов и прилегающих участков интронов по Сэнгеру, а также методами секвенирования нового поколения, но в небольшом проценте случаев мутацию с применением стандартных методов обнаружить не удастся.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендовано для диагностики степени нарушений ЦНС у пациентов с НЦМ проводить МРТ головного мозга и/или КТ головного мозга при исходном обследовании, на 1-4 день каждого случая комы или инсульто-подобного эпизода [10, 28, 69].

Комментарий: Наркоз по показаниям. Серия МР-изображений должна включать в себя диффузно-тензорную визуализацию, аксиальный срез в режимах T2 и FLAIR, сагиттальный и аксиальный срезы в режиме T1. Отмечается поражение базальных ганглиев, в хвостатом ядре, скорлупе и/или бледном шаре. В острой ситуации при НЦМ

диффузный отек головного мозга визуализируется в области коры головного мозга и белого вещества. Выявляют нарушение миелинизации и церебральную атрофию. Необходимо отметить, что эти изменения не являются высокоспецифичными для НЦМ и могут встречаться у пациентов с другой наследственной патологией.

Рекомендовано всем пациентам с подозрением на НЦМ проведение ультразвукового обследования органов брюшной полости для выявления увеличения размеров печени и изменений ее структуры [4,7].

Комментарий: *для пациентов с НЦМ характерно увеличение размеров печени, неоднородность ее структуры (особенно у пациентов с дефектами OTC, ASS, ASL, и ARG1 и ННН синдромом). Изменения со стороны других органов брюшной полости не характерны.*

Рекомендуется проведение ультразвукового исследования почек пациентам с клиническими признаками НЦМ с целью уточнения степени выраженности полиорганной недостаточности и дифференциальной диагностики с другими наследственными заболеваниями [69].

Рекомендована пациентам с клиническими признаками НЦМ по показаниям ЭКГ, эхокардиография с целью оценки морфофункционального состояния сердца, уточнения степени выраженности полиорганной недостаточности и дифференциальной диагностики с другими наследственными заболеваниями [4,7].

Рекомендуется проведение пациентам с НЦМ НСГ ГМ с доплерографией для диагностики степени нарушений ЦНС, выявления отека головного мозга [4,7].

Рекомендуется проведение компьютерная электроэнцефалографии (КЭЭГ) и КЭЭГ-мониторинга пациентам с НЦМ при наличии неврологической симптоматики для выявления эпилептической активности [69].

2.5 Иные диагностические исследования

Рекомендуется участие в диагностике и ведении пациентов с НЦМ мультидисциплинарной команды специалистов в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей

Комментарий: *показаны в зависимости от клинических проявлений первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-диетолога, врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога, врача-кардиолога/ врача-детского кардиолога, врача-нефролога, врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача), врач-неонатолог, врач-анестезиолог-реаниматолог, врача-физиотерапевта, врача по лечебной физкультуре, врач-психиатр, медицинский психолог, а также врачей других специальностей пациентам с НЦМ, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем.*

2.5 Дифференциальная диагностика

Гипераммониемия – основной лабораторный признак НЦМ – наблюдается при ряде других патологических состояний, при которых увеличивается продукция ионов аммония и снижается его детоксикация. К этим состояниям, сопровождающимся вторичной гипераммониемией, прежде всего, относятся: инфекции (сепсис) у новорожденных, тяжелая асфиксия при рождении, неполное закрытие фетальных коммуникаций кровообращения, врожденные пороки сердца, сопровождающиеся сердечной недостаточностью, заболевания и аномалии развития печени; внепеченочная портальная гипертензия, тяжелые желудочно-кишечные нарушения; побочное действие некоторых лекарственных препаратов; отравления токсинами; наследственные болезни обмена веществ, связанные с дефектами обмена аминокислот, органических кислот и других соединений [29,30,31].

Гипераммониемия у новорожденных

НЦМ в большинстве случаев манифестируют в раннем неонатальном периоде, что определяет особую важность дифференциальной диагностики у новорожденных. В неонатальном периоде повышенный уровень аммиака в крови может быть связан со многими причинами.

Наиболее часто первым диагнозом у пациентов с ранним дебютом НЦМ является неонатальный сепсис, в связи со сходством клинической картины. Уровень аммиака в крови при неонатальном сепсисе, как правило, нормальный, тогда как отмечается высокий уровень маркеров системной воспалительной реакции (СРБ, ПКТ и др), что служит дифференциально-диагностическим критерием. В то же время, при сепсисе вторичная гипераммониемия может наблюдаться у недоношенных (незрелых) новорожденных,

особенно в случае поражения печени, развития почечной или сердечной недостаточности. Дополнительным триггером гипераммониемии служит проводимая терапия: парентеральное питание с повышенным введением аминокислотных смесей, назначение препаратов вальпроевой кислоты, карбамазепина, глицина.

Транзиторная гипераммониемия новорожденных – встречается преимущественно у детей с очень низкой (менее 1,5 кг) и экстремально низкой (менее 1 кг) массой тела при рождении, вследствие незрелости ферментных систем печени, функционирующих фетальных коммуникаций и других причин. Отличительной особенностью является появление клинических симптомов сразу после рождения. Тогда как при врождённых метаболических нарушениях отмечается светлый промежуток в состоянии ребенка в течение нескольких часов или дней от момента рождения до появления первых симптомов. Гипераммониемия носит временный характер, не сопровождается изменением содержания аминокислот в крови.

Тяжелая асфиксия при рождении нередко сопровождается развитием гипераммониемии. Гипоксический стресс ускоряет катаболизм и запускает каскад биохимических реакций, приводящих к повышенному образованию аммиака. Таким образом у детей, перенесших асфиксию развивается не только гипоксическая гибель клеток головного мозга, но и риск токсико-метаболического поражения нейронов.

Врожденная внутриутробная инфекция, в частности обусловленная вирусами семейства герпес, может сопровождаться гипераммониемией вследствие вовлечения печени.

Поражение печени – гепатит, атрезия желчных путей и другие.

Наследственные болезни обмена веществ (НБО) – составляют большую группу генетически детерминированных заболеваний, связанных с нарушением разных видов метаболизма. Клиническая симптоматика во многом сходна с проявлениями НЦМ. Развивающаяся при этих состояниях гипераммониемия обусловлена нарушениями обмена аминокислот и органических кислот, вторичным ингибированием ферментов цикла синтеза мочевины, тяжелым поражением печени. У новорожденных дебютируют органические ацидемии (метилмалоновая, пропионовая, изовалериановая, 3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидемии, болезнь кленового сиропа и др.), галактоземия, ранняя форма тирозинемии тип 1, митохондриальные энцефалопатии, митохондриальные заболевания, обусловленные нарушением обмена пирувата, ранние формы дефектов β -окисления, дефицит карбоангидразы, синдром гиперинсулинизма-гипераммониемии, болезни нарушения синтеза желчных кислот [33,34]. Перечень и основные лабораторные признаки

НБО, сопровождающихся вторичной ГА, представлены в Приложение Г3, Г4
Гипераммониемия у детей более старшего возраста и у взрослых

В постнеонатальном периоде в качестве причины вторичной ГА выделяют ряд патологических состояний ненаследственной природы, протекающих с острой печеночной недостаточностью и/или измененным белковым метаболизмом, а также при гиперкатаболических состояниях:

- высокая белковая нагрузка
- выраженный дефицит поступления белка
- эпилептические приступы
- травма и ожоги
- желудочно-кишечные кровотечения
- протейный и клебсиеллезный дисбиоз и генерализованная инфекция
- вирус- ассоциированная ГА (в том числе с развитием синдрома Рейе)
- ГА, возникающая после физической нагрузки
- некоторые онкологические заболевания
- прием лекарственных препаратов, провоцирующих ГА:
 - цитостатики
 - салицилаты
 - вальпроевая кислота
 - карбамазепин
 - гормоны

У детей раннего и старшего возраста возможен дебют НБО, сопровождающихся вторичной ГА [35] (Приложение Г5). Для установления диагноза используется комплекс лабораторных методов: определение кислотно-основного состояния, уровня глюкозы, печеночных трансаминаз, аминокислот, органических кислот, ацилкарнитинов в крови/моче и др. Для подтверждения диагноза осуществляют молекулярно-генетические исследования. Установление диагноза имеет основополагающее значение для определения тактики патогенетического лечения и медико-генетического консультирования.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

Тактика лечения во многом определяется формой заболевания (острая и хроническая), уровнем аммония в крови и первичным биохимическим дефектом.

Целью консервативного лечения пациентов с НЦМ является профилактика гипераммониемии и обеспечение нормального развития пациента.

[4, 7]. Все пациенты, у которых диагностированы НЦМ должны быть обеспечены аммониметрами.

Применяются следующие подходы к терапии:

- низкобелковая диета (ограничение уровня поступающего белка до минимально безопасного) [36,37,38].
- введение незаменимых аминокислот, витаминов и минеральных веществ [4,7].
- назначение лекарственных препаратов, связывающих аммоний и выводящих его из организма [4,7].
- в отдельных случаях – трансплантация печени [4,7].
- гемодиализ и/или перитонеальный диализ

Сразу после постановки диагноза НЦМ, необходимо оценить состояние ребенка и определить наличие признаков острой ГА. В случае, если уровень аммония не превышает 200 мкМ (нет признаков метаболической декомпенсации), следует начать терапию, согласно пункту 3.2. При наличии признаков острой ГА, уровне аммония выше 200 мкМ лечение должно проводиться, согласно пункту 3.3.

3.2 Лечение НЦМ вне периода острой гипераммонемии

Низкобелковая диета

Пациентам с НЦМ **рекомендовано** назначение низкобелковой диеты для снижения уровня аммония. Безопасный минимальный уровень белка с расчетом диеты приведены в Приложении Г6-Г9 [4,7, 39- 42].

Комментарий: *несмотря на необходимость ограничения поступления с пищей белка, пациент должен получать необходимую по возрасту энергетическую потребность, незаменимые аминокислоты должны составлять 20-30% от общего количества потребляемых аминокислот, витамины.*

Для обеспечения адекватной энергопотребности, возможно добавление к пище углеводных добавок (например, мальтодекстрин), жиров. При невозможности кормления через рот может потребоваться энтеральное питание (через зонд или стому), которое применяется при: 1) неспособности сосать или глотать, обусловленной неврологическим нарушением или выраженной задержкой развития; 2) сильной рвоте, рефлюксе или рвотных позывах; 3) плохом аппетите и/или отказе от еды; добавок с незаменимых

аминокислот (ЕАА) или лекарственных препаратов; 4) необходимости неотложной терапии при интеркуррентных заболеваниях. При острых эпизодах введение назогастрального зонда может облегчить переход от парентерального питания к энтеральному.

Если существует потребность в продолжительном зондовом кормлении, рекомендуется гастростомия. При отсутствии нарушений глотательного рефлекса, во избежание привыкания к зондовому питанию или питанию через стому, необходимо осуществлять пероральное введение пищи и жидкостей. Паттерн зондового кормления (болюсное введение, продолжительное введение, дневное и ночное) зависит от переносимости предлагаемого питания, а также ежедневного режима пациента [39,40,41, 42].

Также следует учитывать особенности физической активности ребенка с целью предотвращения недостаточного поступления килокалорий. Диету необходимо регулярно корректировать на протяжении всего детского возраста. Пациенты должны быть осведомлены, что, исключая случаи трансплантации печени, им будет необходима пожизненная низкобелковая диета и регулярные оценки питания.

Ограничение белка ниже минимального безопасного уровня может отрицательно повлиять на рост ребенка и привести к активации процессов распада собственных белков.

Периоды беременности и кормления при НЦМ требуют специального подхода к питанию, нельзя допускать дефицит белка, а также требуется пристальное наблюдение за метаболическим статусом, особенно при родах и в течение пяти дней после них, для обеспечения своевременного распознавания и лечения гипераммониемии.

Рекомендовано пациентам с НЦМ при выявлении снижения уровня цитруллина в крови назначение L-цитруллина в дозе 100-200мг/кг ежедневно для предотвращения дефицита [4,7].

Комментарий: при ряде дефектов ЦМ некоторые аминокислоты становятся незаменимыми (**L-цитруллин** при CPS1, OTC, HHH, **L-Аргинин** при CPS1, OTC ASSD, ASLD и HHH), поэтому требуется дополнительная дотация данных аминокислот. На фоне терапии необходимо 1 раз в 3 месяца контролировать уровень добавленных аминокислот с целью коррекции дозы.

Следует помнить, что введение препарата L-аргинина хлорид внутривенно противопоказано при наличии метаболического ацидоза.

Рекомендовано пациентам с НЦМ, в случае сохраняющейся, несмотря на ограничение потребления белка, гипераммониемии, назначение препаратов, связывающих аммоний, с целью уменьшения его концентрации в крови и снижения его токсического эффекта [4,7].

Комментарий: Одним из основных вариантов медикаментозной терапии гипераммонемии служит назначение препаратов, связывающих аммоний и выводящих его в виде нетоксичных метаболитов. К таким препаратам относится натрия бензоат, натрия фенилбутират, натрия фенилацетат, глицерола фенилбутират, карглумовая кислота. Препараты могут назначаться перорально и внутривенно (некоторые из перечисленных), на длительный срок или только в случае острой декомпенсации. В настоящее время ни один из препаратов не зарегистрирован на территории РФ. Дозы препаратов приведены в приложении Г10.

Чтобы избежать мукозита или гастрита, пероральные препараты бензоата натрия и фенилбутирата натрия (в виде гранул, таблеток или неразведенных жидких препаратов) следует принимать четыре - шесть раз в день с большим количеством жидкости [4,7,44-47].

3.3 Лечение НЦМ при острой гипераммонемии

Рекомендована всем пациентам с НЦМ в случае метаболической декомпенсации/острой гипераммонемии полная отмена белка (максимум на 48 часов) для снижения уровня аммония в крови [4,7].

Комментарий: в случае острой гипераммонемии, на фоне отмены белка необходима высококалорийная (не менее 110% от физиологической потребности в энергии) высокоуглеводная диета/инфузионная терапия высокопроцентными растворами декстрозы (7-8 г/кг/сутки), при необходимости с добавлением инсулина.

Рекомендовано всем пациентам с НЦМ в период метаболической декомпенсации/острой гипераммонемии назначение препаратов, связывающих аммоний в крови, с целью снижения его уровня [4,7].

Комментарий: начать введение лекарственных препаратов первого ряда, указанных в приложении Г9, Г10.

Препараты, связывающие аммоний в крови - бензоат натрия, фенилацетат натрия или фенилбутират натрия (РВА), глицерол фенилбутират натрия являются основными препаратами, позволяющими сформировать альтернативный путь метаболизма для удаления аммония при НЦМ. Препараты в настоящее время на территории РФ не зарегистрированы в качестве лекарственных средств и могут быть назначены только на основании решения врачебного консилиума по жизненным показаниям, при условии письменного информированного согласия законных представителей ребенка.

Лечение указанными препаратами должно проводиться строго под контролем витальных функций, КЩС, уровня аммония в крови. Максимальные ежедневные дозировки бензоата натрия, РВА натрия и L-аргинина не должны превышать 12 г для каждого из трех препаратов. Следует учитывать потенциальную токсичность повторного болюсного введения или высоких доз бензоата или фенилацетата.

Карглюмовая кислота эффективна при NAGS и для лечения острой гипераммониемии и при вторичных гипераммониемиях, в том числе, метилмалоновой, пропионовой и изовалериановой ацидуриях. Препарат на территории РФ не зарегистрирован и может быть назначен только на основании решения врачебного консилиума по жизненным показаниям, при условии письменного информированного согласия законных представителей ребенка.

3.4. Хирургическое лечение

Рекомендуется начать продолжительную вено-венозную гемофильтрацию (CVVHDF) у новорожденных и детей с уровнем аммония >500 $\mu\text{моль/л}$ или при менее высоких значениях, если наблюдается недостаточный ответ на терапевтическое лечение спустя 4 часа (время, необходимое для подготовки диализа, включая сосудистый доступ) [4,7,48-51].

Комментарии: Выбор диализа частично определяется возможностями местных клиник, хотя гемодиализ у новорожденных сопряжен со сложностями и должен проводиться только опытными специалистами, а перитонеальный диализ намного уступает другим методам по эффективности [4,7,48,49,50].

У новорожденных и детей с гипераммониемией показанием к проведению диализа являются значения аммония в крови более 500 $\mu\text{моль/л}$, либо отсутствие ответа спустя четыре часа после начала терапевтического лечения [4,7,48-51].

Гемодиализ относится к краткосрочным процедурам и обеспечивает наиболее высокий объем выведения аммония, но у некоторых пациентов отмечается резкое обострение после его прекращения. Учитывая частые технические и гемодинамические осложнения, связанные с проведением HD у детей первого года жизни, CVVH может быть более эффективна при выведении аммония у новорожденных. CVVHDF – продолжительная процедура, обеспечивающая отличный клиренс аммония - как правило, хорошо переносится младенцами, для которых является предпочтительным методом диализа.

Рекомендуется у взрослых с острой декомпенсацией, если уровень аммония превышает 200 $\mu\text{моль/л}$, в качестве терапии первого ряда рассматривать гемодиализ или

продолжительную вено-венозную гемофильтрацию по причине широкой доступности и низкого риска, даже если в диагнозе существуют сомнения. [4,7,48-51].

Комментарии: *учитывая тенденцию к развитию у взрослых пациентов внутричерепной гипертензии и отека головного мозга при гипераммониемии, диализ следует начинать как можно раньше, даже до перевода в специализированный центр. Тем не менее, принимая решение о диализе, следует учитывать как наличие возможных сопутствующих нарушений, так и доступность, и переносимость лекарственных препаратов.*

Рекомендуется при острой гипераммониемической декомпенсации у взрослых в качестве терапии первого ряда рассматривать экстракорпоральную детоксикацию [4,7,48-51].

Рекомендуется трансплантация печени пациентам в любом возрасте, при отсутствии коррекции уровней азота и аммония на фоне проводимой консервативной терапии [4,7,52-61].

Комментарий: *Показания: Возраст старше 3 месяцев и/или масса тела более 5 кг, поскольку у пациентов, не достигших этого возраста и веса, описан высокий риск осложнений и низкая выживаемость. В идеальном случае для достижения наиболее благоприятных неврологических исходов операция должна проводиться на первом году жизни. В отдельных случаях трансплантация может быть отложена, иногда даже до подросткового возраста. У девочек с ОТС клинические симптомы проявляются, как правило, в возрасте от 0 до 2 лет. При своевременном назначении терапии удастся достичь стабилизации состояния. Однако второй пик летальности у этой группы пациентов отмечается в возрасте 12–15 лет, поэтому для них тоже следует рассматривать возможность трансплантации.*

В идеале трансплантацию печени следует проводить до развития необратимого неврологического повреждения и/или повторного криза, желательно, в период с 3 по 12 месяц жизни. Возможность операции можно рассматривать для всех пациентов (за исключением случаев NAGSD) с тяжелым неонатальным дебютом. Она также показана пациентам с прогрессирующим заболеванием печени (напр., ASLD), при рецидивирующей метаболической декомпенсации, госпитализациях на фоне консервативного лечения, а также при плохом качестве жизни [4,7,52-61].

Проведение трансплантации печени показано при всех НЦМ, за исключением NAGS и синдрома ННН, а также при грубых поражениях головного мозга. Данный вид лечения позволяет отменить низкобелковую диету и регулярный прием активаторов альтернативных путей детоксикации, снижает риск повторных кризов. Однако не влияет на сформировавшиеся в ходе болезни неврологические нарушения. После трансплантации печени пациентам необходимы иммуносупрессивная терапия и долгосрочное

наблюдение. Выживаемость после трансплантации при ОТС и у пациентов без НЦМ не различается и составляет приблизительно 95% на первом году и 90% - спустя пять лет в обширных педиатрических программах по пересадке печени с «хорошим» или «отличным» (согласно отзывам пациентов) качеством жизни спустя 6–12 месяцев после операции. Таким образом, трансплантация печени показана пациентам с тяжелым течением НЦМ, частыми кризами, и обеспечивает более высокое качество жизни, чем консервативное лечение.

В связи с высоким риском, целесообразность проведения экстренной трансплантации при острой энцефалопатии и/или острой печеночной недостаточности должна обсуждаться в каждом конкретном случае.

Пересадка долей печени от живых родственников позволяет уменьшить время ожидания и дает результаты, сравнимые с результатами при пересадке трупного органа, хотя и связана с небольшим риском для доноров. Гетерозиготность по заболеванию у живого донора не представляет проблемы, за исключением случаев, когда речь идет о пациентках с ОТС, хотя бессимптомные ОТС-гетерозиготы успешно становятся донорами. Решение относительно оправданности проведения пересадки печени должно приниматься с учетом этических аспектов конкретного случая, в частности, когда у ребенка уже присутствует инвалидность, или если планируется пересадка от живого донора.

Две формы - NAGSD и ННН синдром - являются противопоказанием к трансплантации печени.

4. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Поскольку НЦМ относятся к наследственным заболеваниям, основным подходом к профилактике заболеваний в семье является медико-генетическое консультирование и проведение пренатальной диагностики.

4.1 Профилактика

После установления диагноза пациенту и членам его семьи рекомендуется консультация врача-генетика с целью разъяснения генетического риска в семье, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики [1,2,4,7].

Комментарии: *все НЦМ за исключением дефекта ОТС наследуются по аутосомно-рецессивному типу. При данном типе наследования повторный риск рождения больного ребенка составляет 25%. При дефекте ОТС гемизиготные мальчики имеют единственную*

мутантную X-хромосому, что определяет классический фенотип болезни и как правило тяжелое течения и раннее начало. Механизм, посредством которого у гетерозиготных женщин развиваются жизнеугрожающие симптомы, не до конца известен. Считается, что это связано со случайным процессом инактивации X-хромосомы (лайонизация), что приводит к образованию как дефицитных, так и нормальных клеток в печени.

Учитывая тип наследования данного заболевания (X-сцепленный), при каждой последующей беременности у женщины-носительницы мутации риск рождения больного мальчика составляет 50%, риск рождения девочки-носительницы мутации – 50%; у мужчины-носителя мутации риск рождения девочки-носительницы мутации – 100%.

В семьях, где есть пациент с установленной мутацией, вызвавшей болезнь, существует возможность проведения преимплантационной и пренатальной диагностики. Пренатальная диагностика возможна методами прямой или косвенной ДНК-диагностики для семей с известным генотипом.

Родители должны быть обучены правилам организации терапии в межприступный период и в период угрозы метаболического криза [4,7].

Комментарий: немаловажным фактором, влияющим на прогноз заболевания является обучение родителей принципам диетотерапии и распознаванию признаков метаболической декомпенсации. У ребенка при себе всегда должна находиться памятка с указанием неотложных мероприятий в период начинающегося метаболического криза.

4.2 Диспансерное наблюдение

Клинический и биохимический мониторинг зависит от степени стабильности пациента. Пациенты раннего возраста нуждаются в более частом обследовании, чем стабильные пациенты старшего возраста. Пациенты раннего возраста и тяжелые пациенты любого возраста должны быть обследованы каждые 3 месяца. Пациенты старшего возраста и стабильные пациенты могут быть обследованы не реже 1 раз в год. Все пациенты, у которых диагностированы НЦМ должны быть обеспечены аммониеметрами.

Наблюдение пациентов по месту жительства (в амбулаторно-поликлинических условиях) должно осуществляться постоянно.

Лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в Приложение Г11.

Рекомендовано всем пациентам с НЦМ, получающим терапевтическое лечение, проведение мониторинга по месту жительства, включающего антропометрические данные, биохимические тесты, расчет и корректировку рациона питания, сведения о рецидивах и случаях использования режима чрезвычайной ситуации.

Комментарии: Частота визитов должна определяться индивидуально, в зависимости от возраста, роста, степени тяжести нарушения, метаболической стабильности, а также соблюдения назначений в отношении диеты и приема лекарств. Молодым пациентам с тяжелыми нарушениями может потребоваться контроль каждые три месяца, в то время как пациентам старшего возраста или пациентам с менее серьезными нарушениями достаточно будет пройти обследование один раз в год.

В ходе клинического мониторинга необходимо оценивать следующее: рост и окружность головы, наличие или отсутствие редких тонких волос или выпадения волос, кожной сыпи и других признаков дефицита белков и витаминов, неврологическое развитие, размер и структура печени (УЗИ). Также важно регулярно проводить оценку питания, путем опроса пациента в момент визита, либо, если предполагается недостаток питательных веществ или несоблюдение предписаний врача, путем анализа составленного пациентом точного количественного описания рациона и количества и частоты принимаемых добавок и лекарственных препаратов за 3-5 дней, предшествующих визиту к врачу. Рацион питания необходимо корректировать с учетом возраста и роста (см. ниже). Поскольку низкобелковая диета может повышать риск остеопороза, время от времени рекомендуется проводить денситометрию.

Рекомендуется проведение лабораторного мониторинга показателей (измерение аммония плазмы в образцах венозной/капиллярной крови (целевой уровень $<80 \mu\text{моль/л}$) не реже 1 раза в 3 дня, при изменениях в диете, ухудшениях состояния ребенка - ежедневно [4,7]. Лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в Приложении Г10.

Комментарии: В некоторых центрах проводится серийное суточное измерение аммония со сбором образцов до еды, после еды и натощак, однако ценность этого подхода не определена. Аммониеметр, позволяет проводить у постели больного приблизительное определение аммония за три минуты в образце венозной крови объемом 20 мкл (однако верхний предел обнаружения этого прибора составляет $280 \mu\text{моль/л}$).

Рекомендовано всем пациентам с НЦМ определять газовый состав крови для выявления респираторного алкалоза [4,7].

Комментарии: 2 раза в месяц в первые 2 месяца после постановки диагноза, далее 1 раз в 4 месяца и по показаниям

Рекомендуется определять концентрацию аминокислот в крови для оценки достаточного поступления аргинина/цитруллина раз в 6 месяцев [4,7].

Комментарии: Значения аргинина должны находиться у верхней границы нормы, а значения других аминокислот – в пределах нормы. Повышение уровня глутамина может

быть предвестником гипераммониемии. Принято считать уровни глутамина приемлемыми, когда они не превышают порогового значения 1000 μ моль/л. Поскольку содержание глутамина изменяется в зависимости от объема принимаемой пищи с наиболее высокими значениями после ночного голодания, сбор образцов необходимо проводить в одно и то же время, в идеале, спустя 3-4 часа после последнего приема пищи.

Рекомендуется пациентам с клиническими проявлениями НЦМ проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (гемоглобин, количество эритроцитов, цветовой показатель, количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула и скорость оседания эритроцитов), для оценки основных параметров кроветворения и наличия воспалительных процессов [69,70].

Рекомендуется пациентам с клиническими проявлениями НЦМ проведение общего (клинического) анализа мочи для оценки состояния мочевыводящих путей и почек.

Комментарии: *1 раз в год*

Рекомендуется пациентам с НЦМ проведение анализа крови общего биохимического терапевтического (глюкоза, общий белок, белковые фракции (исследование уровня альбумина в крови, определение альбумин/глобулинового соотношения в крови), холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности (исследование уровня липопротеинов в крови), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), ЛДГ, лактат, кальций общий и ионизированный, натрий, калий, неорганический фосфор, железо и ферритин, карнитин) для оценки функционального состояния внутренних органов, наличия инфекционных осложнений и нутритивного статуса пациента [4,7,69, 70].

Комментарии: *В острый период (после криза) 1 раз в месяц в течении 3 месяцев, на фоне лечения 1 раз в год при отсутствии клинической симптоматики. Уровни мочевины в крови не имеют большой ценности, поскольку они преимущественно зависят от потребления аргинина и скорости движения мочи по канальцам почек.*

Рекомендуется проведение коагулограммы (ориентировочного исследования гемостаза) (АЧТВ, МНО, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, протромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген) пациентам с НЦМ для оценки функционального состояния печени и свертывающей системы крови [4,7, 69,70].

Комментарии: *1 раз в год, чаще-при наличии измененных функциональных проб печени.*

Рекомендуется определение оротовой кислоты в моче, что позволяет оценить соблюдение режима лечения бензоатом [4,7].

Комментарии: *повышение экскреции оротовой кислоты отражает увеличение количества аммония и накопление карбамоилфосфата.*

Рекомендовано осуществлять контроль нутритивного статуса с коррекцией питания в зависимости от состояния ребенка и его толерантности к белку [4,7].

Комментарии: *Определение аминокислот, лимфоцитов, трансферрина, микроэлементов, карнитина, ферритина, холестерина и триглицеридов в плазме должно выполняться регулярно, частота зависит от степени ограничения белка в диете. Контроль фактического питания (химического состава рациона) для предупреждения развития дефицитных состояний проводят у детей в реанимационном периоде ежедневно, у детей первого года жизни - не реже 1 раза в 7-10 дней, у пациентов старше 1 года – 1 раз в 6 месяцев. Регулярные консультации диетолога должны быть выполнены при каждой госпитализации. Это связано с тем, что пациенты находятся на низкобелковой диете и существует риск дефицита белка, нутриентов и энергетический дефицит. Следует добиться понимания важности соблюдения диеты, повышения приверженности к соблюдению диеты, приему необходимых нутриентов и витаминов со стороны как родителей, так и пациентов. Необходимо помнить об изменении диеты по мере роста пациента.*

Рекомендовано всем пациентам с НЦМ проведение ультразвукового обследования органов брюшной полости и ультразвукового исследования почек с целью уточнения степени выраженности полиорганной недостаточности [4,7, 69]

Комментарий: *частота 1 раз в 6 месяцев и по показаниям.*

Рекомендовано для диагностики степени нарушений ЦНС у пациентов с НЦМ проводить МРТ головного мозга и/или КТ головного мозга на 1-4 день каждого случая комы или инсультно-подобного эпизода [10,28].

Рекомендована пациентам с НЦМ по показаниям ЭКГ, эхокардиография с целью оценки морфофункционального состояния сердца, уточнения степени выраженности полиорганной недостаточности и диф.диагностики с др.наследственными заболеваниями [4,7].

Комментарии: *1 раз в год*

Рекомендуется проведение пациентам с НЦМ НСГ ГМ с доплерографией для диагностики степени нарушений ЦНС, выявления отека [4,7].

Комментарии: *1 раз в 3 месяца на 1 году жизни, чаще-по показаниям*

Рекомендуется проведение компьютерная электроэнцефалографии (КЭЭГ) и КЭЭГ-мониторинга пациентам с НЦМ при наличии неврологической симптоматики для выявления эпилептической активности [69].

Комментарий: *по показаниям.*

Рекомендуется участие в ведении пациентов с НЦМ мультидисциплинарной команды специалистов в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей

Комментарий: *показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-офтальмолога, врача-невролога, врач-диетолог, врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога, врача-кардиолога, врача-детского кардиолога, врача-нефролога, врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача), врач-неонатолог, врач-анестезиолог-реаниматолог, врача-физиотерапевта, врача по лечебной физкультуре, врач-психиатр, медицинский психолог, а также врачей других специальностей пациентам с НЦМ, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем.*

5. Организация оказания медицинской помощи

5.1 Показания для плановой госпитализации

Плановая госпитализация пациентов с установленным диагнозом НЦМ проводится 1 раз в 3-6 месяцев (в зависимости от возраста, успешности консервативной терапии, комплаентности пациента).

В ходе плановой госпитализации проводится контрольное обследование, при необходимости – коррекция диеты, доз применяемых лекарственных препаратов (на основании результатов проведенных обследований).

Проведение диагностики и лечения, требующих круглосуточного медицинского наблюдения:

состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (грыжесечение, оперативное лечение поражения суставов, позвоночника, сколиоз, аденоэктомия, тонзилэктомия, нейрохирургическая декомпрессия синдрома запястного канала, установка транстимпанического дренажа при среднем отите, хирургическая коррекция патологии сердечно-сосудистой системы и другие);

состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения (в том числе трансплантация печени, контроль эффективности трансплантации печени)

5.2 Показания для экстренной госпитализации

Острые заболевания, обострения хронических болезней, отравления и травмы, состояния, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационные отделения или отделения интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Пациентам с установленным диагнозом НЦМ, показаниями к экстренной госпитализации являются:

1. Вялость, сонливость
2. Возбудимость, агитация, острое изменение поведения
3. Отказ от еды
4. Повторные рвоты
5. Фебрильная лихорадка, плохо купируемая приемом антипиретиков, длительностью более суток
6. Повторные длительные кровотечения (из носа, из мест взятия крови, из мест инъекций)
7. Изменения показателей крови, определяемых при мониторинге пациента, более чем в 1,5 нормы
8. Резкое повышение уровня аммония в крови при измерении в рамках мониторинга
9. Впервые возникшие судорожные приступы/эпилептический статус (повторные судорожные приступы с перерывом между приступами менее 30 минут)

5.3 Показания к выписке пациента из стационара

отсутствие угрозы жизни больного;

отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;

стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;

отсутствии необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;

необходимости перевода больного в другую больницу или учреждение социального обеспечения

Пациенты с установленным диагнозом НЦМ могут быть выписаны из стационара если:

1. Достигнуты улучшения по основным биохимическим показателям (Уровень аммония в крови в течение 3 суток не превышает 100 мкмоль/л, активность печеночных ферментов не выше 1,5 норм, основные показатели газового состава крови (рН, рСО₂, К⁺, Na⁺) в пределах референсных значений)
2. Нет признаков нарушений белково-синтетической функции печени (длительных кровотечений, гипопроteinемии, отеков)
3. Пациент активен (уровень активности соответствует его повседневной активности)
4. Для обеспечения необходимой энергопотребности, соблюдения диеты не требуется проведение инфузионной терапии
5. Пациент и/или его законные представители владеют основами расчета диеты для составления ежедневного рациона
6. В случае наличия у пациента симптоматической эпилепсии начата антиэпилептическая терапия с определением схемы титрования дозы препарата

6. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Прогноз по заболеванию, уровень психического развития больных зависит от тяжести заболевания, наличия инсультоподобных состояний, вовлечения в патологический процесс внутренних органов (почки, сердце, поджелудочная железа), а также сроков начала специализированной терапии и качества лечения, способного предупредить приступы метаболической декомпенсации.

Когнитивные исходы неблагоприятны у пациентов с неонатальным дебютом и более благоприятны при появлении клинических признаков в более позднем возрасте [9,63].

В исследовании, проведенном среди 26 пациентов, переживших неонатальную гипераммониемическую кому, приблизительно у 79% наблюдалась задержка в умственном

развитии, а среднее значение IQ в общей когорте составляло лишь 43 [180], в то время как в другом исследовании средняя или тяжелая умственная отсталость наблюдалась приблизительно у 50% из 33 новорожденных, но только у 25% из 59 пациентов с поздним дебютом [32,66].

Уровень и продолжительность гипераммониемии являются ключевыми определяющими факторами исхода [4,7,14]. Прогноз считается неблагоприятным, если:

1. продолжительность гипераммониемической комы составляет более 3 дней
2. очевидны признаки повышения внутричерепного давления
3. пиковые уровни аммония превышают 1000 $\mu\text{моль/л}$ [4,56], хотя значение этого уровня для прогноза зависит от продолжительности гипераммониемии.

В проведенном исследовании, ни у одного из пациентов с НЦМ и исходным значением аммония $>300 \mu\text{моль/л}$ или пиковым значением аммония $>480 \mu\text{моль/л}$ не наблюдалось нормального психомоторного развития. Тем не менее, другие авторы выявили значения IQ среднего или выше среднего уровня у 33%, 40% или 66% пациентов с ASSD, ASLD и OTCD, соответственно, хотя хорошие исходы в этом исследовании могут объясняться преобладанием поздно проявившихся случаев OTCD (81%).

В качестве примера важности оценки не только IQ и развития, но и специфических паттернов сохранности и нарушения нейропсихологических процессов можно привести исследование, в котором у пациентов с поздним дебютом OTCD и нормальным IQ был выявлен дефицит моторного планирования и выполнения действий, а также специфичный нейрокогнитивный паттерн, включающий в себя нарушение развития/скорости мелкой моторики и тенденцию к отставанию в невербальном интеллекте, зрительной памяти, способности к концентрации внимания и выполнению целенаправленных действий и математике при сохранном вербальном интеллекте, памяти, способности к чтению и обучаемости. В любом случае клинически бессимптомные гетерозиготы по ОТС превосходили симптоматических гетерозигот, и показатели улучшались с повышением уровней остаточной активности синтеза мочевины, оцениваемой с помощью метода стабильных изотопов, в то время как ни результаты тестов на аллопуринол, ни тип мутации у этих пациентов не коррелировали со степенью сохранности нейропсихологических [4,7,11,14, 32,66].

Список литературы

1. Краснопольская КД Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. /М., 2005. С. 43-51.
2. Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Петрухин АС. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению (2-е изд., переработанное и дополненное) / М.: Литтерра, 2017. С.233-251
3. Bachmann C (2003a) Inherited hyperammonemias. In: Blau N, Duran M, Blaskovic ME, Gibson KM (eds) Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Springer, Berlin, pp 261-276
4. Häberle et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:32
5. Adam S, Almeida MF, Assoun M, et al (2013) Dietary management of urea cycle disorders: European practice. Mol Genet Metab 110: 439-45.
6. Marshall L, Summara*, Stefan Koelkerb, et al; The European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD)e, and The Members of the Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC) The incidence of urea cycle disorders Mol Genet Metab. 2013; 110(0): 179–180. doi:10.1016
7. Haberli et al; UCD guideline 1st revision, 2018
8. Fecarotta S, Parenti G, Vajro P, et al; (2006) HHH syndrome (hyperornithinaemia, hyperammonaemia, homocitrullinuria), with fulminant hepatitis-like presentation. J Inherit Metab Dis 29: 186-9
9. Diaz GA, Krivitzky LS, Mokhtarani M, et al (2013) Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology 57: 2171-9.
10. Gropman A (2010) Brain imaging in urea cycle disorders. Mol Genet Metab 100 Suppl 1: S20-30.
11. Gropman AL, Gertz B, Shattuck K, Kahn IL, Seltzer R, Krivitsky L, Van Meter J (2010) Diffusion tensor imaging detects areas of abnormal white matter microstructure in patients with partial ornithine transcarbamylase deficiency. AJNR Am J Neuroradiol 31: 1719-23
12. Gunz AC, Choong K, Potter M, Miller E (2013) Magnetic resonance imaging findings and neurodevelopmental outcomes in neonates with urea-cycle defects. Int Med Case Rep J 6: 41-8.
13. Häberle J, Vilaseca MA, Meli C, Rigoldi M, Jara F, Vecchio I, Capra C, Parini R (2010) First manifestation of citrullinemia type I as differential diagnosis to postpartum psychosis in the puerperal period. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 149: 228-9.
14. Jamiolkowski D, Kolker S, Glahn EM, Baric I, Zeman J, Baumgartner MR, Muhlhausen C, Garcia-Cazorla A, Gleich F, Haegi G, Burgard P, consortium EI (2016) Behavioural and emotional problems, intellectual impairment and health-related quality of life in patients with organic acidurias and urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis 39: 231-41.
15. Serrano M, Perez-Duenas B, Gomez-Lopez L, Murgui E, Fons C, Garcia-Cazorla A, Artuch R, Jara F, Arranz J, Häberle J, Briones P, Campistol J, Pineda M, Vilaseca M (2010) Neuropsychiatric manifestations in late-onset urea cycle disorder patients. J Child Neurol: 25(3):352-8.
16. Brassier A, Gobin S, Arnoux JB, et al (2015) Long-term outcomes in Ornithine Transcarbamylase deficiency: a series of 90 patients. Orphanet J Rare Dis 10: 58.

17. Gallagher RC, Lam C, Wong D, Cederbaum S, Sokol RJ (2014) Significant hepatic involvement in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 164: 720-725
18. Laemmle A, Gallagher RC, Keogh A, Stricker T, Gautschi M, Nuoffer JM, Baumgartner MR, Häberle J (2016) Frequency and Pathophysiology of Acute Liver Failure in Ornithine Transcarbamylase Deficiency (OTCD). *PLoS One* 11: e0153358.
19. Ficicioglu C, Mandell R, Shih VE (2009) Argininosuccinate lyase deficiency: longterm outcome of 13 patients detected by newborn screening. *Mol Genet Metab* 98: 273-7.
20. Huemer M, Carvalho DR, Brum JM, et al (2016) Clinical phenotype, biochemical profile, and treatment in 19 patients with arginase 1 deficiency. *J Inherit Metab Dis* 39: 331-40.
21. Zhang Y, Landau YE, Miller DT, Marsden D, Berry GT, Kellogg MD (2012) Recurrent unexplained hyperammonemia in an adolescent with arginase deficiency. *Clin Biochem* 45: 1583-6.
22. Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, Thimm E, et al (2016) Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013. *Orphanet J Rare Dis* 11: 116.
23. Van Leynseele A, Jansen A, Goyens P, Martens G, Peeters S, Jonckheere A, De Meirleir L (2014) Early treatment of a child with NAGS deficiency using N-carbamyl glutamate results in a normal neurological outcome. *Eur J Pediatr* 173: 1635-8.
24. Kim SZ, Song WJ, Nyhan WL, Ficicioglu C, Mandell R, Shih VE (2012) Long-term follow-up of four patients affected by HHH syndrome. *Clin Chim Acta* 413: 1151-5
25. Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monne M, Boenzi S, Bertini E, Fiermonte G, Dionisi-Vici C (2015) The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 10: 29.
26. Susanne Nettesheim^{1†}, Stefan Kölker^{1†}, Daniela Karall², Johannes Häberle³, Roland Posset¹, Georg F. Hoffmann¹, Beate Heinrich⁴, Florian Gleich¹, Sven F. Garbade¹ Incidence, disease onset and short-term outcome in urea cycle disorders –crossborder surveillance in Germany, Austria and Switzerland *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:111.
27. Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F (2014) Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan. *Pediatr Int* 56: 506-9.
28. Bireley WR, Van Hove JL, Gallagher RC, Fenton LZ (2012) Urea cycle disorders: brain MRI and neurological outcome. *Pediatr Radiol* 42: 455-62.
29. Braissant O (2010) Current concepts in the pathogenesis of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 100 Suppl 1: S3-S12
30. Kölker S, Dobbelaere D, Häberle J, et al; Consortium EI (2015) Networking Across Borders for Individuals with Organic Acidurias and Urea Cycle Disorders: The E-IMD Consortium. *JIMD Rep* 22: 29-38
31. Leonard JV, Morris AA (2006) Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr* 95: 6-14.
32. Burgard P, Kölker S, Haegi G, Lindner M, Hoffmann GF (2016) Neonatal mortality and outcome at the end of the first year of life in early onset urea cycle disorders-review and meta-analysis of observational studies published over more than 35 years. *J Inherit Metab Dis* 39: 219-29.
33. Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, et al Additional individual contributors of the EIMDc (2016) Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 39: 661-72.
34. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B (2008) Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonemic episodes. *Acta Paediatr* 97: 1420-5.

35. Summar ML, Barr F, Dawling S, Smith W, Lee B, Singh RH, Rhead WJ, Sniderman King L, Christman BW (2005) Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin* 21: S1-8
36. Adam S, Champion H, Daly A, et al, British Inherited Metabolic Diseases Group Dietitian's G (2012) Dietary management of urea cycle disorders: UK practice. *J Hum Nutr Diet* 25: 398-404.
37. Boneh A (2014) Dietary protein in urea cycle defects: How much? Which? How? *Mol Genet Metab* 113: 109-12.
38. Fulgoni VL, 3rd (2008) Current protein intake in America: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004. *Am J Clin Nutr* 87: 1554S-1557S
39. Adam S, Almeida MF, Assoun M, et al (2013) Dietary management of urea cycle disorders: European practice. *Mol Genet Metab* 110: 439-45.
40. Fabre A, Baumstarck K, Cano A, et al; (2013) 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* 11: 158.
41. Marini JC, Lanpher BC, Scaglia F, et al;(2011) Phenylbutyrate improves nitrogen disposal via an alternative pathway without eliciting an increase in protein breakdown and catabolism in control and ornithine transcarbamylase-deficient patients. *Am J Clin Nutr* 93: 1248-54
42. WHO Technical Report Series (2007) Protein and amino acid requirement in human nutrition. Report of a joint WHO/FAO/UNU expert consultation. World Health Organization, Geneva, pp Series no. 935
43. Lamb S, Aye CY, Murphy E, Mackillop L (2013) Multidisciplinary management of ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency in pregnancy: essential to prevent hyperammonemic complications. *BMJ Case Rep* 2013.
44. Berry SA, Lichter-Konecki U, Diaz GA, McCandless SE, Rhead W, Smith W, Lemons C, Nagamani SC, Coakley DF, Mokhtarani M, Scharschmidt BF, Lee B (2014) Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: Pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. *Mol Genet Metab*
45. Burrage LC, Jain M, Gandolfo L, Lee BH, Members of the Urea Cycle Disorders C, Nagamani SC (2014) Sodium phenylbutyrate decreases plasma branched-chain amino acids in patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 113: 131-5.
46. Lichter-Konecki U, Diaz GA, Merritt JL, et al;(2011) Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *Mol Genet Metab* 103: 323-9.
47. Smith W, Diaz GA, Lichter-Konecki U, Berry SA, Harding CO, McCandless SE, LeMons C, Mauney J, Dickinson K, Coakley DF, Moors T, Mokhtarani M, Scharschmidt BF, Lee B (2013) Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *J Pediatr* 162: 1228-34, 1234 e1.
48. Hiroma T, Nakamura T, Tamura M, Kaneko T, Komiyama A (2002) Continuous venovenous hemodiafiltration in neonatal onset hyperammonemia. *Am J Perinatol* 19: 221-4.
49. Spinale JM, Laskin BL, Sondheimer N, Swartz SJ, Goldstein SL (2013) High-dose continuous renal replacement therapy for neonatal hyperammonemia. *Pediatr Nephrol* 28: 983-6.
50. Tsai IJ, Hwu WL, Huang SC, Lee NC, Wu ET, Chien YH, Tsau YK (2014) Efficacy and safety of intermittent hemodialysis in infants and young children with inborn errors of metabolism. *Pediatr Nephrol* 29: 111-6.

51. Hediger N, Landolt MA, Diez-Fernandez C, Huemer M, Häberle J (2018) The impact of ammonia levels and dialysis on outcome in 202 patients with neonatal onset urea cycle disorders *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2018.
52. Campeau PM, Pivalizza PJ, Miller G, McBride K, Karpen S, Goss J, Lee BH (2010) Early orthotopic liver transplantation in urea cycle defects: follow up of a developmental outcome study. *Mol Genet Metab* 100 Suppl 1: S84-7.
53. Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, et al; (2014) Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: the Japanese multicenter registry. *Pediatr Transplant* 18: 6-15.
54. Leonard JV, McKiernan PJ (2004) The role of liver transplantation in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 81 Suppl 1: S74-8.
55. McBride KL, Miller G, Carter S, Karpen S, Goss J, Lee B (2004) Developmental outcomes with early orthotopic liver transplantation for infants with neonatal-onset urea cycle defects and a female patient with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics* 114: e523-6.
56. Midgley DE, Bradlee TA, Donohoe C, Kent KP, Alonso EM (2000) Health-related quality of life in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *Liver Transpl* 6: 333-9.
57. Newnham T, Hardikar W, Allen K, Wellard RM, Hamilton C, Angus P, Jones R, Boneh A (2008) Liver transplantation for argininosuccinic aciduria: clinical, biochemical, and metabolic outcome. *Liver Transpl* 14: 41-5.
58. Stevenson T, Millan MT, Wayman K, et al;(2009) Long-term outcome following pediatric liver transplantation for metabolic disorders. *Pediatr Transplant*.
59. Teufel U, Weitz J, Flechtenmacher C, Prietsch V, Schmidt J, Hoffmann GF, Kölker S, Engelmann G (2011) High urgency liver transplantation in ornithine transcarbamylase deficiency presenting with acute liver failure. *Pediatr Transplant* 15: E110-5.
60. Wakiya T, Sanada Y, Mizuta K, Umehara M, Urahasi T, Egami S, Hishikawa S, Fujiwara T, Sakuma Y, Hyodo M, Murayama K, Hakamada K, Yasuda Y, Kawarasaki H (2011) Living donor liver transplantation for ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Transplant* 15: 390-5.
61. Bates TR, Lewis BD, Burnett JR, et al;(2011) Late-onset carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency in an adult cured by liver transplantation. *Liver Transpl* 17: 1481-4.
62. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J, Members of the Urea Cycle Disorders C (2014) A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 113: 127-30.
63. Eggink H, Kuiper A, Peall KJ, Contarino MF, Bosch AM, Post B, Sival DA, Tijssen MA, de Koning TJ (2014) Rare inborn errors of metabolism with movement disorders: a case study to evaluate the impact upon quality of life and adaptive functioning. *Orphanet J Rare Dis* 9: 177.
64. Hatzmann J, Valstar MJ, Bosch AM, et al;(2009) Predicting health-related quality of life of parents of children with inherited metabolic diseases. *Acta Paediatr* 98: 1205-10.
65. Boenzi S, Pastore A, Martinelli D, Goffredo BM, Boiani A, Rizzo C, Dionisi-Vici C (2012) Creatine metabolism in urea cycle defects. *J Inherit Metab Dis* 35: 647-53.
66. De Bie I, Lemyre E, Lambert M (2011) Favorable long-term outcome following severe neonatal hyperammonemic coma in a patient with argininosuccinate synthetase deficiency. *JIMD Rep* 1: 83-8.
67. Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, Haines JL, Christman BW, Bazyk A, Scott N, Summar ML. Neonatal pulmonary hypertension--urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N Engl J Med*. 2001;344:1832-8.
68. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V. et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38:1041-57
69. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. , Фелькер Е.Ю., Абрамова Н.Н., Габруская Т.В.Нарушения цикла синтеза мочевины как причина острой церебральной

- недостаточности у детей: случай из практики. Вестник интенсивной терапии. 2017;1:74–80. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-1-74-80
70. Дегтярева А.В., Соколова Е.В., Захарова Е.Ю., Исаева М.Х., Высоких М.Ю., Иванец Т.Ю., Дегтярев Д.Н. гипераммониемия в практике неонатолога. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 98–107. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–98–107

Состав рабочей группы по разработке методических рекомендаций

Баранов Александр Александрович - акад. РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России.

Боровик Татьяна Эдуардовна - д.м.н., профессор, заведующая лабораторией питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.

Бушуева Татьяна Владимировна - д.м.н., ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.

Вашакмадзе Нато Джумберовна - д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Вишнёва Елена Александровна - д.м.н., заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки по научной работе, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

Дегтярева Анна Владимировна - д.м.н., заведующая отделом педиатрии института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГиП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Член Российского общества неонатологов

Дегтярев Дмитрий Николаевич – д.м.н, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГиП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Член Совета общероссийской общественной организации содействия развития неонатологов «Российское общество неонатологов»

Журкова Наталия Вячеславовна - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)

Захарова Екатерина Юрьевна - д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).

Куцев Сергей Иванович - чл.-корр РАН, д.м.н., директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова ", Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

Михайлова Светлана Витальевна - д.м.н., заведующая отделением ФГБУ «Российская Детская Клиническая Больница» МЗ РФ.

Назаренко Людмила Павловна - профессор, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ медицинской генетики, Томского НИМИ, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна - акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

Николаева Екатерина Александровна – д.м.н., руководитель отдела клинической генетики ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени

академика Ю.Е.Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И.Пирогова, член Российского общества медицинских генетиков, член Ассоциации медицинских генетиков

Печатникова Наталья Леонидовна - врач-невролог, заведующий отделением, Морозовская ДГКБ ДЗМ

Полякова Светлана Игоревна - д.м.н., проф., кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина, ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова

Репина Светлана Афанасьевна – к.м.н., врач-генетик отдела организации медицинской помощи ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова"

Селимзянова Лилия Робертовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России

Смирнова Ольга Яковлевна – врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков

Соколова Екатерина Владимировна – врач анестезиолог-реаниматолог, неонатолог ФГБУ «НМИЦ АГиП имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Член Российского общества неонатологов.

Строкова Татьяна Викторовна - д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Целевая аудитория данных методических рекомендаций

Врачи-педиатры

Врачи общей практики (семейные врачи) (код специальности 31.08.54);

Врачи генетики (код специальности [31.08.30](#)),

Врачи-диетологи (код специальности 31.08.34),

Врачи -неврологи (код специальности [31.08.42](#)),

медицинские психологи (код специальности 19.00.04),

дефектологи (код специальности 44.03.03),

Врачи-гастроэнтерологи

Врачи-педиатры

Врачи общей врачебной практики (семейные врачи)

Врачи- терапевты

Врачи ультразвуковой диагностики

Врачи-лаборанты

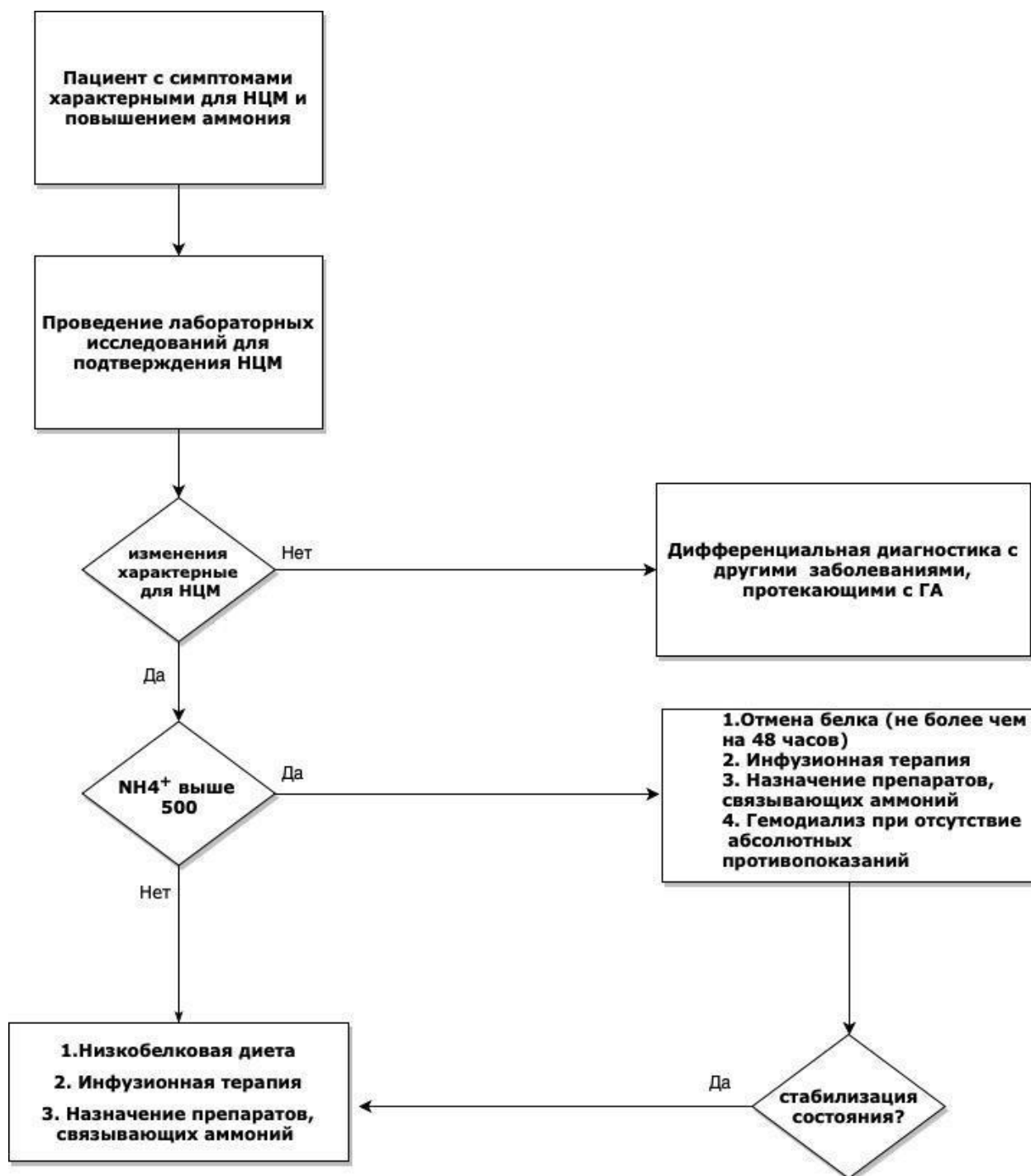
Студенты медицинских ВУЗов

Обучающиеся в ординатуре и интернатуре

Приложение А1. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» от 15 ноября 2012 г. N 917н
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2015 года №333 "Об утверждении Правил формирования перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов"

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Приложение В. Информация для пациентов

Метаболизм и нарушения обмена веществ

Термин “метаболизм” подразумевает под собой все процессы необходимые для функционирования и развития организма, в ходе которых образуется и расходуется энергия. Белки, жиры и углеводы - основные пищевые вещества, которые используются в качестве сырья для синтеза новых клеток или окисляются, доставляя организму энергию.

Процессы метаболизма происходят в человеческом организме каждую секунду. Даже в условиях полного покоя человек использует некоторое количество энергии. Она непрерывно тратится на физиологические процессы, которые не останавливаются ни на минуту. Метаболические процессы можно разделить на 2 группы: катаболизм – распад или расщепление определенных веществ и анаболизм – создание молекул, построение новых молекул и компонентов клеток.

Часть энергии необходима для построения новых тканевых компонентов, другая расходуется в процессе функционирования клеток: при сокращении мышц, передаче нервных импульсов. Остальная энергия освобождается в виде тепла. Для производства энергии мы используем продукты питания, а в их отсутствие резервные запасы питательных веществ, присутствующие в нашем организме. За каждый этап (биохимическую реакцию) в производстве энергии отвечает конкретный белок, фермент. У каждого из них есть своя функция. Это целый конвейер химических реакций. Если один фермент не работает, то вся цепочка останавливается, и организм не получает конечный продукт, что приводит к нарушению метаболизма, развитию заболеваний из группы наследственных нарушений обмена веществ (НБО).

Что такое нарушения цикла мочевины?

Белки состоят из аминокислот. В случае нарушений цикла мочевины, при распаде аминокислот в организме (реакции катаболизма) образуется крайне токсичное вещество, которое называется аммоний. Для того, чтобы его сделать менее токсичным и вывести из организма, в клетках (прежде всего в клетках печени) действует особая цепочка

биохимических превращений, которая называется цикл мочевины или цикл Кребса-Гензелейта или орнитинового цикла.

В ходе последовательных реакций превращения одной аминокислоты в другую, ионы аммония превращаются в мочевины – вещество совершенно не токсичное и быстро выводящееся почками.

Биосинтез мочевины является основным механизмом «обезвреживания аммиака» в организме. Мочевина выводится с мочой в качестве главного конечного продукта белкового, соответственно, аминокислотного, обмена. Основным местом синтеза мочевины является печень. Реакции синтеза мочевины представляют собой цикл, получивший в литературе название орнитинового цикла Кребса или цикла мочевины (Рис.1).

Нарушения в работе данного цикла на любом этапе, вследствие недостаточной активности ферментов, приводят к накоплению аммония в крови. Последний в свою очередь оказывает токсическое действие на центральную нервную систему, вызывая отек вещества головного мозга, что может привести к смерти пациента.

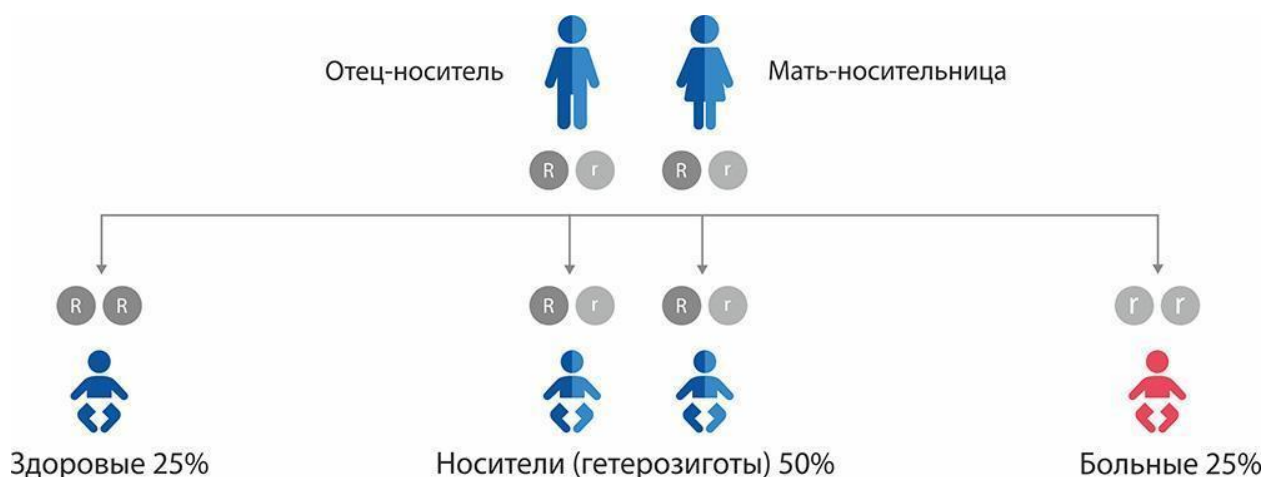
Известно 6 различных форм нарушений цикла мочевины и 2 заболевания, связанные с нарушением транспорта соединений, необходимых для осуществления этого метаболического процесса.

В чем причина нарушений цикла мочевины?

Все нарушения цикла мочевины – наследственные заболевания.

Все нарушения цикла мочевины наследуются по аутосомно-рецессивному типу, кроме недостаточности ОТС, которая имеет сцепленный с полом (X-сцепленный) тип наследования.

При аутосомно-рецессивном типе наследования оба родителя являются носителями мутации, но не болеют, т.к. у них есть вторая копия здорового гена. Риск рождения больного ребенка в данном случае составляет 25% на каждый случай беременности. Больной ребенок наследует одну копию “больного” гена от отца и одну—от матери. Заболевание проявляется только в случае наличия двух копий поврежденного гена. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой.



При недостаточности ОТС - тип наследований Х-сцепленный. Это означает, что ген заболевания находится на Х-хромосоме. Каждый человек имеет двойной набор генов, один из которых он получает от матери, другой- от отца. Х и Y хромосомы определяют пол человека. Мужчины имеют одну Х хромосому, полученную от матери и одну Y хромосому, полученную от отца. У женщин в наличии две Х хромосомы (одна от матери, другая от отца).

При большинстве Х-сцепленных заболеваний, чаще болеют мальчики (так как у них отсутствует вторая Х хромосома с здоровым набором генов), но, в отличие от многих других Х-сцепленных заболеваний, недостаточность ОТС может проявляться как у мальчиков, так и у девочек. Если женщина является носителем мутаций в гене ОТС, то существует 50%-ный риск, что она передаст заболевание своему сыну. Однако, если ребенок получит «здоровую» Х-хромосому, заболевание не возникнет. Также существует 50 % вероятность, что дочь женщины-носительницы будет носителем заболевания и в будущем сможет передать болезнь внуку. Носителями заболевания также могут быть и сестры матери, поэтому очень важно уточнить является ли мать ребенка носителем болезни и при необходимости - обследовать родственниц женского пола в семье матери. Носительницы болезни могут болеть, но иногда в очень мягкой форме и иногда девочкам достаточно ограничения белка в диете, чтобы симптомы заболевания не возникли.

В случае подтверждения носительства заболевания возможно проведение пренатальной диагностики – т.е. на ранних сроках беременности определить, будет ли ребенок болен или здоров.

Следует также отметить, что мать больного ребенка в ряде случаев может не являться носителем заболевания и риск повторного рождения в семье больного ребенка минимальный.

Все семьи с НЦМ должны обязательно пройти медико-генетическое консультирование и получить полную информацию от врача-генетика о риске повторного проявления данного заболевания в семье или обсудить другие вопросы, связанные с наследованием заболевания. В России медико-генетические консультации работают в каждом регионе.

Как диагностируют нарушения цикла мочевины?

Основными методами диагностики этой группы болезней являются биохимические тесты. Важным биохимическим критерием диагноза является повышение уровня аммония в крови. Аммоний - крайне нестабильное соединение и измерять его нужно очень быстро – (*ex tempore*). Измерение аммония может проводится в некоторых биохимических лабораториях в больнице, или с помощью особых портативных аммониметров. Они могут быть полезны для мониторинга уровня аммония в домашних условиях. Единственным их ограничением является то, что верхний диапазон измерения ограничен 400 мкМ. Если концентрация превышает этот показатель, прибор не покажет точное значение.

Следующим немаловажным биохимическим тестом является определение аминокислот в крови. Для этого применяют метод tandemной масс-спектрометрии (ТМС) для определения в пятнах высушенной крови или анализ аминокислот плазмы на аминокислотном анализаторе. При разных формах заболеваний наблюдается повышение или снижение определенных аминокислот. Для обозначения аминокислот принять трехбуквенное обозначение (например, Cit – цитруллин, Arg - аргинин, Orn – орнитин). Крайне важным является определение оротовой кислоты в моче. При некоторых нарушениях цикла мочевины она повышается, при других находится в норме. Это помогает врачам еще до проведения ДНК-анализа предположить какой именно из НЦМ наиболее вероятен у пациента.

Выявить мутацию (поломку) в гене можно молекулярно-генетическим методом, для этого проводится ДНК-диагностика. Однако, бывают случаи, когда мутацию найти с применением стандартных методов не удастся. Тогда врачи при постановке диагноза ориентируются на клинические симптомы и биохимические изменения. Если мутации

найденны это дает возможность определить носителей в семье и провести пренатальную и/или преимплантационную диагностику.

Могут ли другие члены семьи быть носителями мутаций в генах цикла мочевины?

Братья и сестры больного ребенка могут быть больными, даже если у них на момент диагностики других членов семьи нет симптомов. В случае подтверждения диагноза НЦМ у одного из членов семьи, желательно провести диагностику всех членов семьи, чтобы как можно раньше (до появления клинических симптомов) начать терапию и избежать осложнений. Также члены семьи могут быть здоровыми носителями заболевания. Что касается других членов семьи, то им важно сообщить, что они могут быть носителями. Это значит, что и у них есть риск рождения ребенка с данным заболеванием.

Как проявляются нарушения цикла мочевины?

Заболевания из этой группы могут начинаться в любом возрасте - с первых дней и даже часов жизни, в первые месяцы или проявятся только в детском возрасте или у подростков. Все зависит от формы болезни, тяжести мутации и внешних факторов (как часто ребенка кормят, как часто он болеет и т.д.). Некоторые заболевания протекают преимущественно с поражением печени и с развитием метаболических кризов с гипераммониемией. При ранней форме болезни заболевание может начаться в первые сутки жизни и дети попадают в отделения реанимации, требуют срочной терапии для того, чтобы снизить уровень аммония в крови. Нарушения вскармливания- отказ от еды, рвота, вялость и повышенная сонливость, судороги – первые симптомы болезни.

У детей и подростков эти кризы могут проявляться в виде психических нарушений- напоминающих шизофрению и другие психические нарушения.

Метаболические кризы - очень опасны. Именно в этот период могут развиваться необратимые повреждения головного мозга вследствие токсического воздействия аммония.

Как лечат нарушения цикла мочевины?

Для лечения острых проявлений гипераммониемии применяют препараты, снижающие уровень аммония в крови. К сожалению, эти препараты не зарегистрированы в нашей стране и не все клиники могут быстро обеспечить ребенка данными препаратами. Долгосрочная терапия при НЦМ — это диетотерапия.

Цели диетотерапии при НЦМ:

- Нормальное физическое и интеллектуальное развитие.
- Прибавка в весе и росте, в соответствие с возрастом.
- Предупреждение катаболических ситуаций, которые могут привести к метаболическим кризам

Для достижения этих целей диетотерапия должна отвечать следующим требованиям:

- Обеспечивать минимально безопасное потребление белка в соответствие с возрастом.
- Обеспечивать незаменимыми аминокислотами, витаминами и минералами.
- Обеспечить необходимое количество килокалорий.
- Избегать длительных периодов голодания

Метаболический криз - критическое, угрожающее жизни состояние, спровоцированное неблагоприятными факторами, обуславливающими усиленный распад белка с образованием аммония. Первые симптомы метаболического криза: Чрезвычайная сонливость, изменение поведения, раздражительность, снижение аппетита. Часто криз провоцирует инфекция, поэтому первые проявления могут начинаться лихорадкой, тошнотой, диареей, рвотой. Если своевременно не начать лечение у ребенка может развиваться отек мозга, судороги и кома.

Что может спровоцировать метаболический криз:

- длительное голодание
- инфекция
- тяжелая физическая и эмоциональная нагрузка

Признаки гипераммониемии (НЕТ СПЕЦИФИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ):

- Слабость
- Рвота
- Отказ от еды
- Изменения поведения (сонливость/нехарактерная возбудимость)

Учитывая высокий риск развития метаболического криза при появлении вышеописанных симптомов нужно немедленно обратиться за медицинской помощью. Необходимо взять анализ крови на электролиты (K^+ , Na^+ , Ca^{+2}), глюкозу, КЩС, АлАТ, АсАТ, КФК, аммоний. При необходимости – начинают инфузионную терапию.

Как наблюдают пациентов с нарушением цикла мочевины?

Для пациентов с НЦМ необходимы регулярные обследования. В таблице приведен примерный перечень и регулярность исследований, но в каждом случае вы должны согласовывать план обследования со своим лечащим врачом.

Исследование	интервал
Аммоний	Ежедневно в первые 2 месяца после постановки диагноза, далее – по показаниям. Портативный аммониметр должен быть у родителей/опекунов пациента на руках. Измерение аммония необходимо проводить при нарушении самочувствия, особенно у пациентов проживающих в отдаленных от медицинских центров населенных пунктах. Учитывая, предел измерения - не более 400 мкг/дл или 300 мкМоль/л (аппарат выдает «Нi»), аммоний в течение 3 часов должен снизиться до определяемых цифр, в противном случае показана госпитализация и инфузионная терапия.
ТМС	1 раз в 3-6 мес и по показаниям (в анализе желательно определение глутамина GLN)
Биохимический анализ крови (КФК, КФК-МВ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ, ЩФ, билирубин и его фракции, общий белок, глюкоза)	1 раз в 3 мес и по показаниям
ЭЭГ	1 раз в 6 мес и по показаниям
УЗИ органов брюшной полости и почек	1 раз в 6 мес. и по показаниям

Важная информация

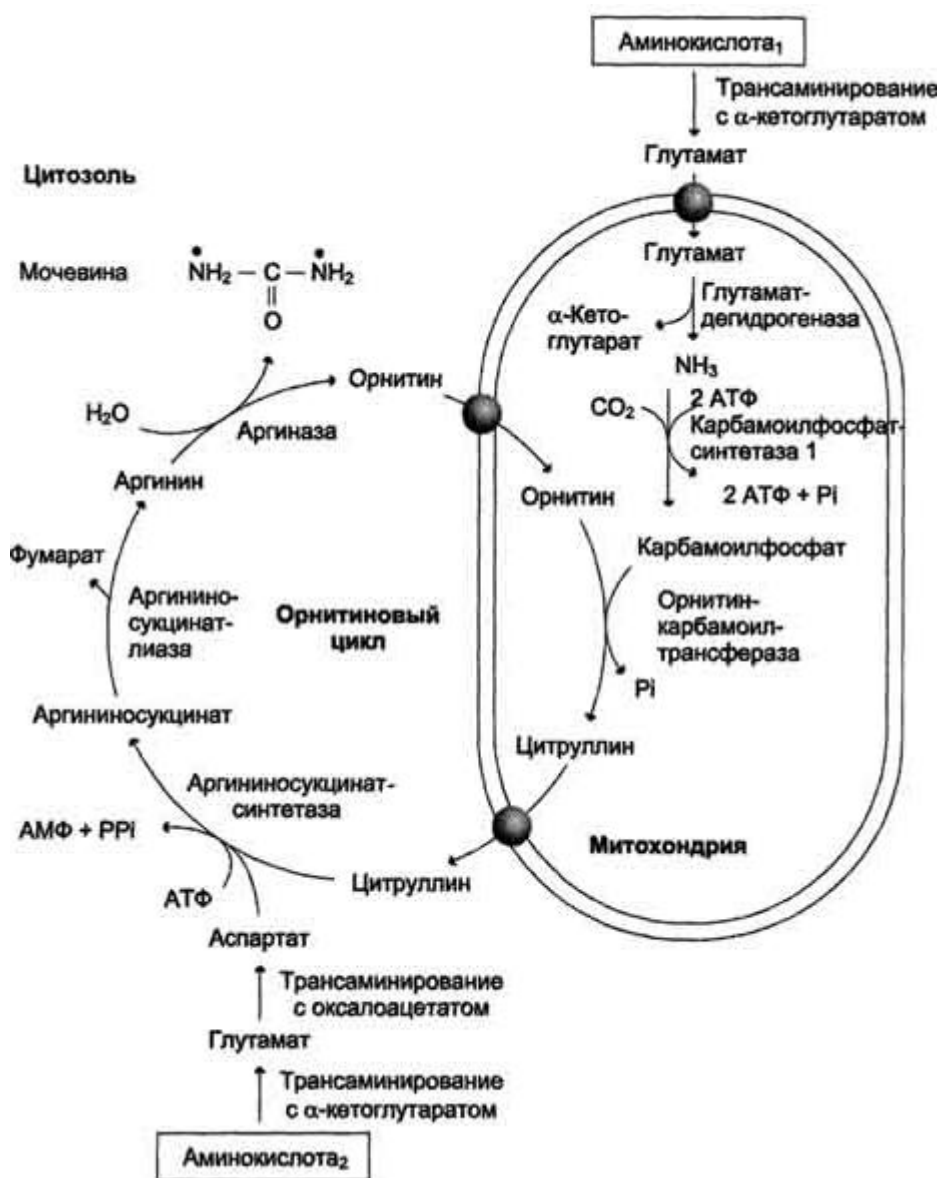
Родители больного НЦМ должны быть обучены правилам организации терапии, у ребенка при себе всегда должна находиться памятка с указанием неотложных мероприятий.

Печатая в поисковике термин «urea cycle defects» или «нарушения цикла мочевины», вы найдете тысячи ссылок. В русскоязычном интернете полезных сайтов на эту тему пока мало. Эти сайты создают сами родители, при поддержке врачей и специалистов. Поэтому если у вас есть силы и желание - сделайте такой сайт для других семей и для себя.

Интернет приносит большую пользу, но иногда информация, найденная в интернете, может не соответствовать рекомендациям, которым вы следуете. Не бросайтесь выполнять то, что написано на страницах соцсетей и на сайтах, даже если информация заслуживает

доверия! Обсудите это с вашим лечащим врачом, вы должны быть уверены, что делаете все правильно.

Приложение Г1. Орнитиновый цикл, цикл мочевины



Ферменты ЦМ локализованы в митохондриях и частично в цитозоле клетки. Прохождение через мембрану промежуточных соединений осуществляется с помощью специальных белков переносчиков.

Скорость синтеза мочевины определяется первой реакцией цикла, катализируемой карбамоилфосфатсинтазой 1, в результате которой образуется карбамоилфосфат из

аммиака и гидрокарбоната (HCO_3^-). Карбамоилфосфатсинтаза активна только в присутствии *N*-ацетилглутамата.

На следующей стадии цикла карбамоильный остаток переносится на орнитин с образованием цитруллина. Затем происходит реакция аспартата с цитруллином и синтезируется аргининсукцинат. Следующая реакция сопровождается отщеплением фумарата и образованием аргинина при гидролизе которого образуется изомочевина. В результате перегруппировки изомочевины образуется мочевина, а остающийся орнитин вновь включается в цикл.

Приложение Г2. Первичные гипераммониемии

	Название	Аббревиатура	Ген	Локус	Тип наследования	OMIM
1	N ацетил глутамат синтетазная недостаточность	NAGS дефицит	<i>NAGS</i>	17q21.31	AP	237210 608300
2	Карбамоилфосфат-синтетазная недостаточность	CPS1 дефицит	<i>CPS1</i>	2q35	AP	237300 608307
3	Орнитин транскарбамилазная недостаточность	ОТС дефицит	<i>OTC</i>	Xp11.4	X-сцепленное	311250 300461
4	Цитруллинемия тип I	CTLN1, Аргинин-сукцинат синтетазная недостаточность	<i>ASS1</i>	9q34.11	AP	215700 603470
5	Аргининянтарная ацидурия	Аргинин сукцинат лиазная недостаточность	<i>ASL дефицит</i>	7q11.21	AP	207900 608310
6	Аргининемия	Дефицит аргиназы 1	<i>ARG1 дефицит</i>	6q23.2	AP	207800 608313
7	ННН синдром (гипераммониемия, гиперорнитинемия, гомоцитруллинурия)	ORNT1 дефицит (митохондриальный дефицит орнитина, SLC25A15)	<i>ORNT1</i>	13q14.11	AP	238970

8	Цитруллинемия тип 2	Недостаточность цитрина, переносчик аспартат- глутамат	<i>CTLN2</i>	7q21.3 SLC25A1 3	AP	6058146034 71
9	Недостаточность глутамин синтетазы	GS недостаточность	<i>GLUL</i>	1q25.3	AP	610015

Приложение Г3. Клинические признаки и симптомы острой и хронической НЦМ и факторы, провоцирующие гипераммониемию при НЦМ

Острая манифестация	Хроническое течение
Измененное сознание (от сонливости и летаргии до комы) • Острая энцефалопатия (см. ниже) • Судороги (обычно в сочетании с измененным сознанием) Атаксия (обычно в сочетании с измененным сознанием) Инсультподобные эпизоды Временная потеря зрения Рвота и снижение аппетита Печеночная недостаточность Полиорганная недостаточность Недостаточность периферического кровообращения «Послеродовой психоз» Психиатрические симптомы (галлюцинации, паранойя, мания, эмоциональные изменения или изменения личности) <u>У новорожденных:</u> • клиническая картина сепсиса, нарушения терморегуляции • нарушение дыхания, одышка • Неврологические нарушения различной степени выраженности (синдром возбуждения или угнетения, судороги, кома и др)	Спутанность сознания, летаргия, головокружение • Мигренеподобные головные боли, тремор, атаксия, дизартрия • Трудности в обучении, задержка психомоторного развития Хорея, церебральный паралич Продолжительная корковая слепота Прогрессирующая спастическая диплегия или квадриплегия (описано при ARG1D и синдроме ННН) Отвращение к белку, склонность к низкобелковому рациону Боли в животе, рвота Отсутствие прибавки в весе Гепатомегалия, повышение уровня печеночных ферментов Психиатрические симптомы: гиперактивность, перепады настроения, измененное поведение, агрессивность Аутоагрессивное поведение <i>Аутистикоподобные нарушения поведения</i> Ломкие волосы (характерно для ASLD) <i>Дерматит</i> Эпизодический характер появления симптоматики
Факторы, провоцирующие гипераммониемический криз при НЦМ	
• Инфекция • Повышение температуры • Рвота	

- Желудочно-кишечное или другое внутреннее кровотечение
- Сниженное потребление калорий или белка (напр., голодание перед операцией, сильное снижение веса у новорожденных)
- Катаболизм и инволюция матки в послеродовой период (преимущественно у женщин с ОТС)
- Химиотерапия, высокие дозы глюкокортикоидов
- Продолжительные и/или интенсивные физические нагрузки
- Оперативные вмешательства под общей анестезией
- Высокобелковая нагрузка (напр., барбекю, парентеральное питание)
- Прием лекарственных препаратов: преимущественно вальпроаты и L-аспарагиназа/пегаспаргаза. Топирамат, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, фуросемид, гидрохлоротиазид и салицилаты ассоциированы с гипераммониемической декомпенсацией.

Приложение Г4. Концентрация аминокислот и оротовой кислоты при НЦМ

Заболевание	Ген, наследование	Аминокислоты крови	Органические кислоты мочи/крови
Недостаточность карбамоилфосфат синтетазы	<i>CPS1</i> , AP	↓/N Аргинин ↓/N Цитруллин ↑ Глутамин ↑ Аланин	↓/N оротовая кислота
Недостаточность орнитинтранскарбамил азы	<i>OTC</i> , X сцепленный	↓/N Аргинин ↓↓/N Цитруллин	↑ ↑ оротовая кислота
Недостаточность аргининсукцинатсинтет азы	<i>ASS1</i> , AP	↑ Аргинин ↑ ↑ ↑ Цитруллин	N оротовая кислота
Недостаточность аргининсукцинатлиазы (аргининянтарная ацидурия)	<i>ASL</i> , AP	↓/N Аргинин ↑ Цитруллин ↑ Глутамин ↑ Аланин	N оротовая кислота (в редких случаях может незначительно повышаться) ↑ ↑ аргининянтарная кислота
Недостаточность аргиназы	<i>ARG1</i> , AP	↑ ↑ Аргинин	N оротовая кислота
Недостаточность N-ацетил-глутамат-синтетазы	<i>NAGS</i> , AP	↓/N Аргинин	N оротовая кислота

ННН синдром	<i>ORNT1</i> , AP	↑↑ Орнитин	Незначительно повышена/N оротовая кислота
Цитруллинемия тип 1	<i>CTLN2</i> , AP	↑ Цитруллин	N оротовая кислота

Приложение Г5. Дифференциальная диагностика при врожденных нарушениях обмена, приводящих к развитию гипераммониемии

Параметр	Состояние				
	НЦМ	ОА	Дефекты β-окисления жирных кислот	Синдром гиперинсулинизма-гипераммониемии	Дефицит пируваткарбоксилазы ^g
Ацидоз	+/-	+ ^e	+/-	-	+
Кетонурия ^a	-	+	-	-	++
Гипогликемия ^b	-	+/-	+	+	+
↑ Лактат ^c	-	+	+/-	-	+
↑ АсАт и АлАт	(+) ^d	-	+	-	+/-
↑ КФК	-	-	+	-	-
↑ Мочевая кислота	-	+	+	-	-
↓ Лейк/Эр/Тр	-	+	-	-	-
Снижение веса	-	+ ^f	-	-	+

Примечание: помимо состояний, приведенных в таблице, гипераммониемию могут вызывать дефекты митохондриального окислительного фосфорилирования, дефицит цитрина, лизинурическая непереносимость белка или дефицит орнитин аминотрансферазы.

ОА- органические ацидурии

a У новорожденных кетонурия (++ или +++) указывает на органическую ацидурию.

b Гипергликемия и гипераммониемия («псевдо-синдром Рея») могут быть основными проявлениями органической ацидурии, связанной с дефицитом 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА лиазы.

c Лактат в крови информативен при уровне >6 ммоль/л, поскольку менее сильное повышение (2-6 ммоль/л) может объясняться сильным плачем или высокой мышечной активностью.

d Повышение уровней АлАт и АсАт возможно, но не является постоянным признаком НЦМ.

e Может отсутствовать у новорожденных.

f Только у новорожденных.

g С гипераммониемией ассоциирован только тип В, но не типы А и С.

Приложение Г6. Безопасные уровни потребления белка и энергетические потребности у детей и взрослых

Безопасные уровни потребления белка и энергетические потребности у детей и взрослых, а также в период беременности и лактации (выборочно из рекомендаций FAO/WHO/UNU для здоровой популяции)

Потребление белка			Энергетическая потребность					
Возраст	потребление		Возраст	женщины	мужчины	женщины	мужчины	
месяцы	г/кг веса тела в день		годы	кДж/кг веса тела в день		ккал/кг веса тела в день		
1	1,77		0,5	340	335	81,3	80,0	
2	1,50		2,5	334	348	79,8	83,2	
3	1,36		5,0	305	315	72,9	75,3	
6	1,31		10	248	275	59,3	65,7	
12	1,14		15	193	230	46,1	55,0	
годы								
1,5	1,03		Взрослые, умеренный уровень активности, вес тела 70 кг					
2	0,97							
3	0,90		18-29	159	183	38,0	43,7	
4-6	0,87		30-59	148	175	35,4	41,8	
7-10	0,92							
	женщины		мужчины	Взрослые, умеренный уровень активности, вес тела 50 кг				
годы								
11	0,90	0,91	18-29	180	212	43,0	50,7	
12	0,89	0,90	30-59	183	212	43,7		
13	0,88	0,90						
14	0,87	0,89	Общая дополнительная энергетическая потребность при беременности					
15	0,85	0,88	триместр	кДж/день		ккал/день		
16	0,84	0,87	1	375 1200 1950		90 287 466		
17	0,83	0,86	2					
18	0,82	0,85	3					
> 18	0,830	0,83						
			Общая дополнительная энергетическая потребность при лактации					
Беременность			месяцы	кДж/день		ккал/день		
Общее дополнительное потребление белка			1-6	2800		669		

<i>триместр</i>	<i>г/день</i>	>6	1925		460		
1	1						
2	10						
3	31						
Лактация							
Общее дополнительное потребление белка							
<i>месяцы</i>	<i>г/день</i>						
1-6	19						
>6	13						

Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей

Приложение Г7. Среднесуточные нормы потребностей в основных пищевых веществах и энергии для детей первого года жизни (на кг массы тела)

Возраст (мес.)	Энергия ккал/ кг	Белок г/кг	Жиры г/кг	Углево ды г/кг
0-3	115	2,2	6,5	13
4-6	115	2,6	6,0	13
7-12	110	2,9	5,5	13

Приложение Г8. Нормы физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для здоровых детей старше года

Возраст	Энергия ккал	Белок, г/сутки	Жиры, г/сутки	Углев оды, г/сутк и
от 1 года до 2 лет	1200	36	40	174
от 2 лет до 3 лет	1400	42	47	203
от 3 до 7 лет	1800	54	60	261

от 7 до 11 лет	2100	63	70	305
от 11 до 14 лет мальчики	2500	75	83	363
от 11 до 14 лет девочки	2300	69	77	334
от 14 до 18 лет юноши	2900	87	97	421
от 14 до 18 лет девушки	2500	76	83	363

Приложение Г9. Примерный суточный набор продуктов, его химический состав и энергетическая ценность для детей дошкольного возраста с НЦМ

Продукты	Количество, г (мл)	белки	жиры	углеводы	Энергетическая ценность, ккал
Хлеб низкобелковый	140	1,06	3,5	84,2	378
Хлебобулочные изделия	30	0,23	2,7	19,4	105
Сухая смесь низкобелковая	54	0,87	1,8	50	79,3
Вермишель низкобелковая	13,7	0,12	0,08	11,2	47,9
Крупа низкобелковая	25	0,2	0,5	21,6	90
Сухой безбелковый напиток	24		5,0	17,2	114
Масло сливочное	20	0,1	16,5	0,16	149
Масло топленое	10	0,03	9,8	0,06	88,7
Масло растительное	15	-	14,9	-	134,8
Сахар	30	-	-	29,9	113,7
Варенье	20	-	-	14,0	56
Картофель	100/70	1,4	0,28	11,4	56

Капуста свежая	55/44	0,79	0,05	2,1	11,9
Морковь	95/76	0,98	0,07	4,8	25,8
Свекла	60/48	0,72	0,05	4,32	20,2
Кабачки	25/19	0,12	0,06	1,0	4,75
Огурцы	5/4	0,03	-	0,11	0,65
Салат	10/9	0,12	-	0,18	1,4
Помидоры	15/13	1,3	0,03	0,49	3,0
Томат-паста	8/7	0,35	-	1,33	7
Лук репчатый	5/4	0,05	-	0,32	1,45
Клюква	10	0,05	-	0,38	2,6
Соки	100	0,5	-	11,7	47
Фрукты свежие	200/170	0,9	0,5	16,6	78,17
Фрукты сухие	10	0,3	-	5,05	22,7
За счет натуральных продуктов		9,5	70	258	1700

Приложение Г10. Дозы препаратов, используемых перорально для длительной терапии пациентов с НЦМ

Заболевание	Натрия бензоат	Натрия фенилбутират или эквивалентная доза глицерола фенилбутирата	L-аргинин (гидрохлорид или без основания)	L-цитрулин	Карглумовая кислота
-------------	----------------	--	---	------------	---------------------

NAGSD	-	-	-	-	10-100 мг/кг/день
CPS1D	до 250 мг/кг/день максимум. 1 г/день	<20 кг: до 250 мг/кг/день # >20 кг: 5 г/м2/день максимум 12 г/день или 8.5 мл/м2/день (9.4 г/м2/день)	<20 кг: 100- 200 мг/кг/день или: 0.5-1 mmol/кг/день >20 кг: 2.5-6 г/м2/день Максимум 6 г/день	100-200 мг/кг/день максимум 6 г/день	-
OTCD	также	также	также	100-200 мг/кг/день максимум 6 г/день	-
ASSD	также	также	<20 кг: 100- 300*# мг/кг/день или: 0.5-1.5 mmol/кг/день >20 кг: 2.5-6 г/м2/день максимум 8 г/день	-	-
ASLD	также	-	<20 кг: 100- 300*# мг/кг/день или: 0.5-1.5 mmol/кг/день >20 кг: 2.5-6 г/м2/день максимум 8 г/день	-	-
ARG1D	также	также	-	-	-
ННН синдром	также	также	<20 кг: 100- 200* мг/кг/день >20 кг: 2.5-6 г/м2/день Максимум 6 г/день	100-250 мг/кг/день максимум 6 г/день	-

Приложение Г11. Уровни гипераммониемии и предлагаемые действия

Уровень аммония (мкМ)	Действия при отсутствии диагноза	Действия при установленном НЦМ	Комментарии
Превышение верхней границы нормы	■ исключить белок ■ глюкоза в/в в соответствующей дозировке для предотвращения катаболизма (10мг/кг/мин. у новорожденного) ± инсулин^а ■ контроль уровней аммония в крови каждые три часа	■ исключить белок ■ глюкоза в/в в соответствующей дозировке для предотвращения катаболизма (10 мг/кг/мин. у новорожденных) ± инсулин^а ■ контроль уровней аммония каждые три часа	■ исключить белок на сутки (максимально – 48 часов) ■ избегать обменного переливания крови, поскольку это приводит к катаболизму ■ гипергликемия может быть очень опасной (гиперосмолярность)
>100 и <250 (у новорожденных >150 и <250)	■ начать лечение с в/в L-аргинином и скавенджерами азота (см. Таблицу 5) ■ начать введение карбамилглутама та, карнитина, витамина B12, биотина	■ продолжать лечение с L-аргинином (также продолжить или включить L-цитруллин для NAGS, CPS1 или OTC) и бензоатом натрия ± натрия фенилбутират/фенилацетат^б, увеличить дозу или давать в/в ■ при отсутствии рвоты рассмотреть возможность назогастрального введения углеводов и эмульсии липидов (для повышения калорийности)	■ при тяжелой гипергликемии с высоким лактатом (>3 ммоль/л) лучше снизить вливания глюкозы, а не повышать инсулин ■ избегать гипотонических растворов
250 - 500	■ как выше ■ приготовить раствор для гемо(диа)фильтрации при тяжелой энцефалопатии и/или раннем повышении аммония в крови	■ как выше, но все лекарства в/в ■ приготовить раствор для гемо(диа)фильтрации при тяжелой энцефалопатии и/или раннем повышении аммония в крови или	■ добавить натрия и калий в зависимости от уровня электролитов ■ учитывать потребление натрия при назначении бензоата или

	или очень раннем дебюте (1-2 день) ▪ начать гемо(диа)фильтрацию при отсутствии быстрого снижения аммония в пределах 3-6 часов	очень раннем дебюте (1-2 день) ▪ начать гемо(диа)фильтрацию при отсутствии быстрого снижения аммония в пределах 3-6 часов	фенилбутирата натрия ^c ▪ не назначать L-аргинин при ARG1
500 - 1000	▪ как выше ▪ срочно начать гемо(диа)фильтрацию	▪ как выше ▪ срочно начать гемо(диа)фильтрацию	учитывать возможные проблемы, связанные с использованием бензоата натрия при органических ацидемиях ▪ избегать повторного болюсного введения
>1000	▪ оценить целесообразность радикального лечения или перехода на паллиативную помощь	▪ оценить целесообразность радикального лечения или паллиативной помощи	▪ контроль уровней фосфатов и инфузионная терапия, направленная на снижение осложнений при гемо(диа)фильтрации

а Контроль уровня глюкозы через 30 минут и далее раз в час, учитывая высокую чувствительность некоторых новорожденных к инсулину.

б Можно назначить в/в эквимолярный раствор бензоата 10% и фенилацетата натрия 10% при его доступности (комбинированный препарат Аммонул (США), и его аналог для ВВ введения производитель WayMade): : болюсное введение 250мг/кг в/в/90-120 мин., затем 250 мг/кг как продолжительная в/в инфузия в течение суток.

с Содержание натрия в одном грамме бензоата или фенилбутирата натрия составляет 7 ммоль и 5,4 ммоль, соответственно.

Приложение Г12. Консенсусные рекомендации по дозировке препаратов при острой декомпенсации

Нарушение	Бензоат натрия (внутрь, в/в, на 10%)	Фенилбутират натрия (РВА) натрия/фенилацетат натрия (в/в, на 10% растворе глюкозы)	L-аргинин гидрохлорид ^а (в/в, на 10% растворе глюкозы)	N-карбамаилглутамат (только перораль
-----------	--------------------------------------	--	---	--------------------------------------

	растворе глюкозы)			ный/энте ральный препарат)
Пациент без диагноза ^b	Болюсное введение 250 мг/кг в течение 90– 120 мин., затем поддержани е: 250-500 мг/кг/сут ^c (при весе тела >20 кг 5,5 г/м2/сут	Болюсное введение 250 мг/кг в течение 90–120 мин., затем поддержание: 250-500 мг/кг/сут (1,2 ммоль/кг/сут)	Болюсное введение 250(–400) мг/кг (1-2 ммоль/кг) в течение 90– 120 мин., затем поддержание 250 мг/кг/сут (1,2 ммоль/кг/сут)	Болюсное введение 100 мг/кг через НГ зонд, затем 25– 62,5 мг/кг каждые 6 часов
NAGS	то же	-	Болюсное введение 250 мг/кг (1,2 ммоль/кг) в течение 90–120мин., затем поддержание 250 мг/кг/сут (1,2 ммоль/кг/сут)	то же
CPS1 & OTC	то же	Болюсное введение 250 мг/кг в течение 90–120 мин., затем поддержание 250(–500) мг/кг/сут ^c	то же	-
ASS	то же	то же	то же	-
ASL ^d	то же	Болюсное введение 250 мг/кг в течение 90–120 мин. затем поддержание: 250 мг/кг/сут ^c	Болюсное введение 200- 400 мг/кг (1-2 ммоль/кг) в течение 90–120 мин., затем поддержание 200- 400 мг/кг/сут (1-2 ммоль/кг/сут)	-
ARG1 ^e	то же	-	Противопоказан	-
Синдром ННН	то же	Болюсное введение 250 мг/кг в течение 90–120 мин., затем поддержание: 250 мг/кг/сут ^c	-	-

Приложение Г13. Ограничение белка при неотложной помощи (метаболическом кризе) у младенцев и детей

Ограничение белка при неотложной помощи (метаболическом кризе) у младенцев и детей.

Возраст	Концентра ция полимеров глюкозы	Калории/100мл		Рекомендуем ая суточная доза потребления	Частота кормления
		ккал	кДж		

	(% углеводов)				
До 6 мес.	10	40	167	150 мл/кг	Каждые 2-3 часа перорально/болюсно
7-12 мес.	10-15	40-60	167-250	120 мл/кг	круглосуточно
1 год	15	60	250	1200 мл	или постоянное зондовое кормление
2-9 лет	20	80	334	По показаниям ^a	с применением насоса для энтерального
>10 лет	25	100	418	По показаниям	питания

Источник: *Clinical Pediatric Dietetics* [106]. Класс рекомендаций C-D.

а Для детей с весом >10 кг потребности необходимый объем безбелкового питания в неотложной ситуации можно рассчитать как:

11–20 кг: 100 мл/кг для первых 10 кг, плюс 50 мл/кг для следующих 10 кг.

>20 кг: 100 мл/кг для первых 10 кг, плюс 50 мл/кг для следующих 10 кг, плюс 25 мл/кг далее до максимального значения 2500 мл/день.

Приложение Г14. Метаболический контроль, мониторинг диетического лечения, нутритивного статуса и возможных отдаленных осложнений заболевания

Исследование	Частота
Аммиак, газы крови, лактат	2 раза в месяц в первые 2 месяца после постановки диагноза, далее 1 раз в 4 месяца и по показаниям
Определение уровня общего белка, альбумина, мочевины	1 раз в месяц в первые 2 месяца после постановки диагноза, далее 1 раз в 4 месяца и по показаниям
Определение активности печеночных ферментов (АлАт, АсАт)	1 раз в месяц в первые 2 месяца после постановки диагноза,

	далее 1 раз в 4 месяца и по показаниям
Коагулограмма стандартная	1 раз в месяц в первые 2 месяца после постановки диагноза, далее 1 раз в 4 месяца и по показаниям
Общий анализ крови +СОЭ	1 раз в 4 месяца и по показаниям
Обмен железа	1 раз в 4 месяца и по показаниям
УЗИ органов брюшной полости+почки	1 раз в 4 месяца и по показаниям
ЭКГ	1 раз в 4 месяца и по показаниям
ЭхоКГ	1 раз в 4 месяца и по показаниям
Видео-КЭЭГ мониторинг с включением сна	1 раз в 6 месяцев
Аминокислоты плазмы крови (после 3-4ч голодания)	2 раза в месяц в первые 2 месяца после постановки диагноза, далее 1 раз в 4 месяца и по показаниям
Анализ мочи на органические кислоты	При ОТС - 1 раз в 6 месяцев + Во всех случаях острой гипераммониемии
Контроль диеты (пищевой дневник)	1 раз в месяц в первые 2 месяца после постановки диагноза, далее 1 раз в 6 месяцев и по показаниям
Антропометрия (измерение роста и веса)	1 раз в 4 месяца
Стандартный осмотр врача-педиатра	1 раз в 4 месяца
Исследование неврологического статуса (консультация врача-невролога)	1 раз в 4 месяца
Оценка IQ (консультация нейропсихолога)	с 4 лет 1 раз в 12 месяцев
Консультация врача- стоматолога	1 раз в 12 месяцев