

Нарушение цикла мочевины. Неонатальная манифестация

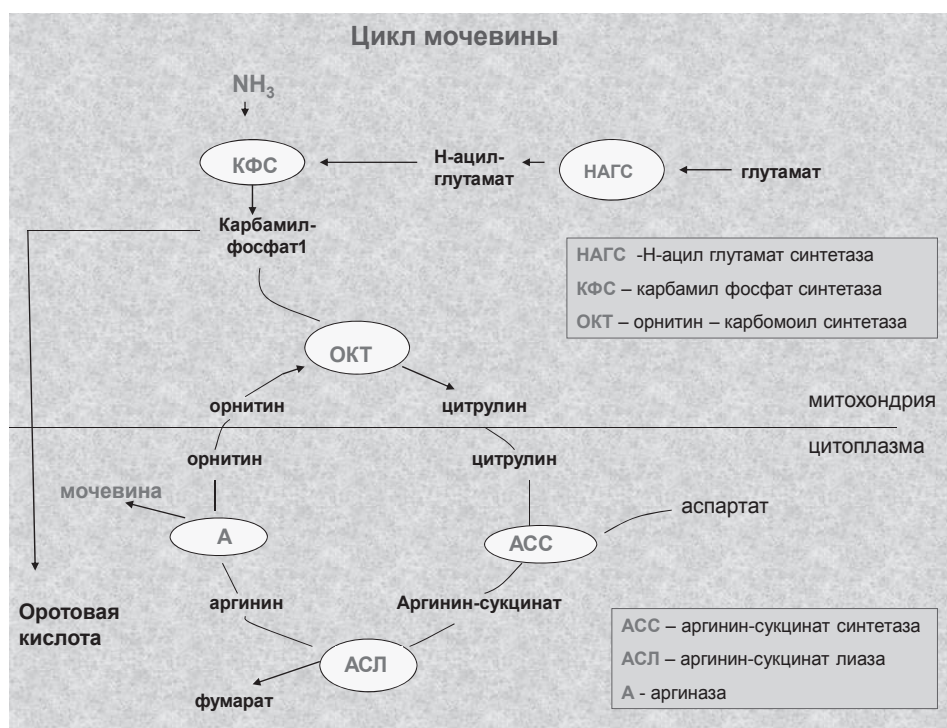
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России

*Дежарева Анна Васильевна,
Евтуева Н.В., Береговая Е.В., Байбарина Е.Н.*

Нарушения цикла мочевины – группа врожденных метаболических нарушений с высоким риском летальных исходов.

Цикл мочевины или **орнитиновый цикл** (цикл Кребса-Хензелейта) представляет последовательность биохимических реакций, в результате которых азотсодержащие продукты распада белков и, в том числе, аммиак преобразуются в мочевины, выделяющуюся почками (рисунок 1). Орнитиновый цикл является важнейшим путем обезвреживания аммиака в организме.

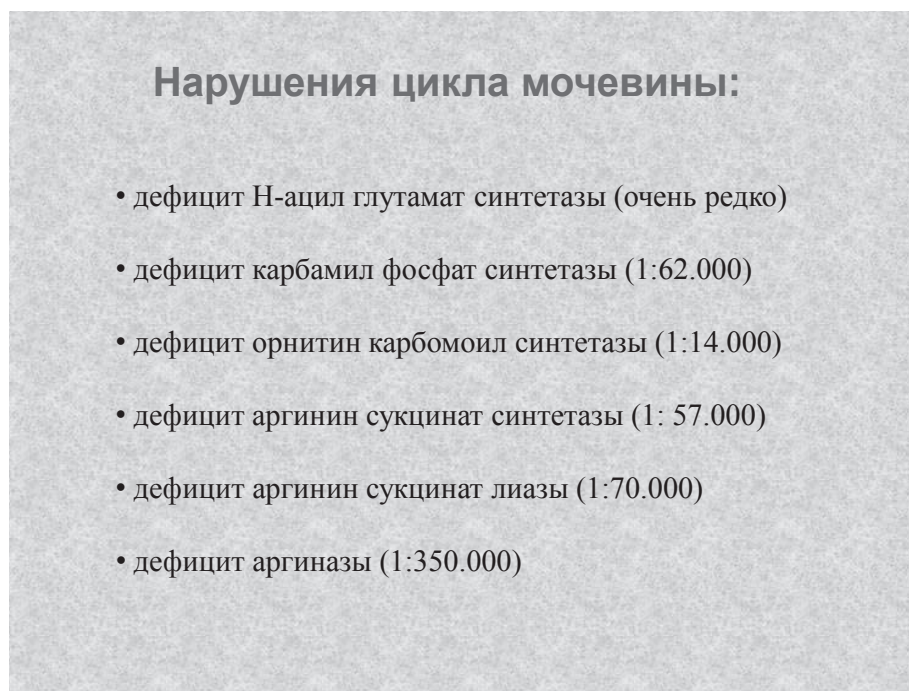
Рисунок 1. Цикл мочевины.



Необходимость в данном цикле реакций возникает вследствие того, что высокие концентрации аммиака, образующиеся в больших количествах в результате деградации белков и нуклеотидов, оказывают повреждающее воздействие на нейроны. Мочевина, являясь нейтральным соединением с небольшими размерами и высокой растворимостью в физиологических жидкостях, способна легко проникать через биологические мембраны, легко переноситься кровью и выделяться с мочой. Реакции цикла мочевины локализованы исключительно в клетках печени, протекают в митохондриях и цитоплазме.

Поскольку многие случаи нарушения цикла мочевины остаются не выявленными, дети, родившиеся с данными заболеваниями, часто умирают без окончательного диагноза, точная частота их встречаемости не установлена. Считается, что до 20% всех случаев синдрома внезапной смерти может быть связано с врожденными метаболическими нарушениями и, в том числе, нарушениями цикла мочевины. Суммарная частота встречаемости составляет 1 случай на 10.000-20.000 живорожденных новорожденных. Ведущее место в структуре занимает дефицит орнитин карбоамила синтетазы, составляющий 1: 14.000 детей (рисунок 2). Это заболевание сцеплено с полом – развивается только у мальчиков.

Рисунок 2. Нарушения цикла мочевины и частота их встречаемости



Патогенез патологических изменений связан с накоплением аммиака и других промежуточных продуктов метаболизма белков, обладающих нейротоксическим эффектом. Нарушения цикла мочевины могут манифестировать в любом возрасте, наиболее ранние случаи описаны в течение первых суток жизни, наиболее поздние – в возрасте 50-60 лет.

Неонатальная манифестация:

- Дети, как правило, рождаются доношенными в удовлетворительном состоянии, с нормальными показателями веса и роста
- Характерен светлый промежуток в состоянии ребенка от нескольких часов до нескольких суток
- Наиболее ранними клиническими симптомами является вялость, отказ от еды, срыгивания, рвота, тахипное, повышенная возбудимость или синдром угнетения ЦНС.
- Постепенно состояние ухудшается за счет нарастания симптомов угнетения, могут появиться судороги и в дальнейшем развивается кома.
- Характерно развитие метаболического алкалоза и низкий уровень мочевины в крови.
- При визуализации головного мозга (НСГ, МРТ) отмечаются неспецифические изменения в виде отека.

Диагностика.

1. Аминокислотный спектр крови и мочи показывает характерные изменения (таблица 1).

Заболевание	Аминокислотный спектр крови	Концентрация оротовой кислоты в моче
Дефицит Н-ацил глутамат синтетазы	Глутамин, аланин-повышены	Норма
Дефицит карбамил фосфат синтетазы	Глутамин, аланин-повышены Цитрулин, аргинин-снижены	Норма
Дефицит орнитин карбомиол синтетазы	Глутамин, аланин-повышены Цитрулин, аргинин-снижены	Значительно повышена
Дефицит аргинин сукцинат синтетазы	Цитрулин –повышен Аргинин-понижен	Повышена
Дефицит аргинин сукцинат лиазаы	Цитрулин –повышен Аргинин-понижен	Повышена
Дефицит аргиназы	Аргинин - снижен	Повышена

2. Высокий уровень аммиака в крови
3. Молекулярно-генетическое исследование позволяет выявить характерные мутации и подтвердить диагноз.

Лечение Исключение белка из диеты (острый период), далее низкобелковая диета

1. Парентеральное введение растворов глюкозы и жировых эмульсий, по показаниям – инсулина.
2. Бензоат натрия – 250 мг/кг – при повышении уровня аммиака в крови
3. Фенилбутират натрия – 250 мг/кг - при повышении уровня аммиака в крови
4. Карнитин 100 мг/кг/день
5. Цитрулин – 50 мг/кг/день
6. Аргинин – 50 мг/кг/день
7. При развитии комы – гемофильтрация

Необходимо избегать использования вальпроатов, т.к. при данных нарушениях существует высокий риск токсического поражения печени.

Радикальный метод лечения - трансплантация гепатоцитов или печени, показанием к которой является неэффективность консервативных методов лечения.

Клинический пример.



Семейный анамнез: два предыдущих ребенка (мальчики) умерли в возрасте 4 и 6 дней жизни, соответственно. Оба ребенка родились в срок в удовлетворительном состоянии, с нормальными показателями веса и роста. В обоих случаях заболевание развивалось по одному сценарию: состояние детей ухудшалось в возрасте 3 дней жизни, отмечалась вялость, отказ от еды, мышечная гипотония с развитием в дальнейшем выраженного синдрома угнетения ЦНС, судорожного синдрома и комы, что расценивалось

как проявление вирусного энцефалита в одном случае и церебральной ишемии – во втором.

Во время третьей беременности на сроке 38 недель, при генетическом консультировании семьи заподозрено наследственное нарушение обмена веществ (нарушение цикла мочевины, аминоацидопатии, органические ацидурии) и установлен высокий риск рождения ребенка с этим же заболеванием. Рекомендовано исследование аминокислотного спектра крови и мочи после рождения и превентивное назначение безбелковой диеты до получения результата обследования.

Ребенок (мальчик) родился в срок в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Вес при рождении 3620, рост 52 см. В течение первых 10 дней жизни проводилось парентеральное питание, не содержащее белка.

В возрасте 3 суток жизни выявлено снижение цитрулина и мочевины в крови, повышение оротовой кислоты в моче. При молекулярно генетическом исследовании обнаружена мутация Pro225Leu в 7 экзоне гена, характерная для дефицита орнитин карбоамила синтетазы.

На фоне проводимого парентерального питания состояние ребенка оставалось удовлетворительным, кислотно-щелочное состояние крови и уровень аммиака были в пределах нормы.

С 10 суток жизни начато энтеральное питание с использованием лечебной смеси, не содержащей белок (Energyvit), с 12 суток добавлено небольшое количество белка из расчета 0,3 г/кг с постепенным увеличением до 0,8 г/кг к концу первого месяца жизни. Однако, несмотря на достаточно низкий уровень белка, отмечалось нарастание аммиака в крови, который в течение 5 дней увеличился с 81 мкМ/л до 146 мкМ/л. Полученные результаты явились основанием для перехода на безбелковую диету. Для коррекции гипераммониемии ребенок получал бензоат натрия, с заместительной целью аргинин, цитрулин и карнитин. В возрасте 1,5 месяцев жизни в рацион питания введена смесь незаменимых аминокислот из расчета 0,3 г/кг/сут с постепенным увеличением до 0,5 г/кг/сут под контролем уровня аммиака в крови. В дальнейшем диета ребенка была несколько расширена, однако несмотря на соответствующую возрасту калорийность питания, отмечались низкие показатели физического развития, частые диспепсические нарушения, эпизоды ухудшения состояния с повышением уровня аммиака в крови на фоне интеркуррентных заболеваний.

В возрасте 2 лет жизни в связи с неэффективностью проводимой терапии, частыми эпизодами ухудшения состояния и отсутствием на российском рынке лечебного питания, выполнена родственная трансплантация печени. Послеоперационный период протекал без осложнений. К моменту написания данной статьи послеоперационный катамнез составил 2 года, функциональное состояние трансплантата печени в пределах нормы, физическое и нервно-психическое развитие соответствует возрасту.