

Аргининоянтарная ацидурия

Редкое генетическое нарушение цикла метаболизма мочевины, которое может проявляться тяжелой неонатальной форме, характеризующейся гипераммониемией в сочетании со рвотой, гипотермией, сонливостью и плохим аппетитом в первые дни жизни, или в поздней форме в виде провоцируемой стрессом или инфекцией эпизодической гипераммониемией либо, в отдельных случаях, нарушения поведения и/или плохой обучаемости или хронической болезни печени. Часто поражение функции печени является первым симптомом заболевания.

Распространенность аргининоянтарной ацидурии (АЯА) составляет 1/70 000- 218 000 во всем мире.

АЯА может иметь различную клиническую картину с ранней неонатальной манифестацией или с поздней манифестацией (в любом возрасте после периода новорожденности). Новорожденные с тяжелым неонатальным началом АЯА обычно выглядят нормальными первые 24-48 часов после рождения, но в течение нескольких дней может развиваться тяжелая гипераммониемия, проявляющаяся летаргией, сонливостью, отказом от еды, рвотой, тахипноэ и респираторным алкалозом. В отсутствии лечения может развиваться вялость, судороги, кома и смерть. Пусковым механизмом позднего начала АЯА может быть острая инфекция, стресс или высокое потребление белка. Сообщалось также о развитии поздних когнитивных нарушений или трудностей в обучении в отсутствии эпизодов гипераммониемии. У некоторых пациентов заболевание может протекать бессимптомно, несмотря на наличие четких биохимических признаков заболевания. Долгосрочные осложнения, ассоциированные с обеими формами АЯА, включают хроническую гепатомегалию, дисфункцию печени (фиброз или цирроз), нейрокогнитивный дефицит (т.е когнитивные нарушения, судороги и задержку развития), ломкость волос (т.е узловый трихорекс), гипокалиемию и артериальную гипертензию.

Развитие АЯА связано с мутациями в гене *ASL* (7q11.21), который кодирует фермент аргининосукцинатлиазу. Этот фермент катализирует превращение аргининоянтарной кислоты в аргинин и фумарат на четвертом этапе цикла мочевины. Дефекты на этом этапе цикла мочевины приводят к накоплению в плазме аммиака, аргининоянтарной кислоты, цитруллина и оротовой кислоты в моче, а также к дефициту аргинина в плазме.

Диагноз ставится на основании клинических данных и результатов лабораторных исследований. Отмечается повышение концентрации аммиака (> 150 мкмоль / л) и цитруллина (200-300 мкмоль / л) в плазме. Важным диагностическим критерием является повышение уровня аргинино-янтарной кислоты (5-110 мкмоль / л) в плазме или моче. Молекулярно-генетическое тестирование подтверждает диагноз. Скрининг новорожденных на АЯА доступен в США и некоторых частях Австралии, а также рассматривается в нескольких Европейских странах.

Для определения степени выраженности заболевания и потребностей пациента с нарушением цикла образования мочевины рекомендуются следующие обследования:

- Неврологическое обследование для оценки общего состояния функции нервной системы
- МРТ для оценки степени поражения головного мозга, выявляемого по результатам визуализирующих исследований
- Определение концентрации аммиака в сыворотке крови и анализ аминокислот в плазме крови для мониторинга терапии
- Определение показателей функции печени, включая коагулограмму, для оценки общего состояния печени
- Консультация клинического генетика

Степень выраженности заболевания у пациента с диагнозом нарушения цикла образования мочевины можно оценить по скорости возникновения неврологической симптоматики, степени вовлечения в патологический

процесс головного мозга и, в меньшей степени, по концентрации аммиака в сыворотке крови.

Дифференциальный диагноз проводят между другими нарушениями цикла мочевины, включая дефицит карбамоилфосфатсинтетазы 1, дефицит орнитин-транскарбамилазы, цитруллинемию типа I и дефицит аргиназы, хотя при любом из этих нарушений не обнаруживается классического маркера аргинино-янтарной кислоты.

Проведение пренатальной диагностики возможно в семьях с известной мутацией в обоих аллелях, ассоциированной с развитием этого заболевания.

АЯА имеет аутосомно-рецессивный тип наследования; если оба родителя являются здоровыми носителями, риск развития заболевания в потомстве составляет 25%.

Целесообразно обследовать родственников пациента с нарушениями старшего и младшего возраста с целью как можно более раннего (до появления симптомов) выявления тех, кому может помочь своевременное вмешательство в виде диетотерапии и других мер профилактики гипераммониемии.

- Если известен патогенный вариант в семье, для уточнения генетического статуса родственников из группы риска можно выполнить молекулярно-генетическое исследование
- Если патогенный вариант в семье не известен, для уточнения генетического статуса родственников из группы риска может помочь соответствующее биохимическое исследование.

Во время острого эпизода гипераммониемии следует избегать перорального приема белков (максимум 24-48 часов) и осуществить внутривенное введение липидов, глюкозы и инсулина (при необходимости) для усиления процессов анаболизма. Внутривенная терапия, связывающая аммиак (бензоат натрия и / или фенилацетат/ фенилбутират натрия), должна нормализовывать уровень аммиака, но в случае отсутствия эффекта или в случае тяжелой гипоаммониемической энцефалопатии рекомендуется

проведение гемодиализа. Длительная терапия включает диетическое ограничение белка, а также добавление аргинина. Назначение ежедневной пероральной терапии средствами, связывающими аммиак (бензоат натрия и/или фенилбутират натрия или глицерол фенилбутират) у пациентов с частыми эпизодами метаболической декомпенсации или гипераммониемии, даже при соблюдении диеты с ограничением содержания белка может оказаться успешным. Ортотопическая трансплантация печени обеспечивает долгосрочное снижение гипераммониемии, но, по-видимому, недостаточно исправляет неврологические нарушения. Артериальную гипертензию можно лечить путем восстановления дефицита оксида азота.

У пациентов с тяжелыми типами нарушений цикла образования мочевины трансплантация печени остается наиболее эффективным методом профилактики дальнейших эпизодов гипераммониемии. На принятие решения о трансплантации печени влияют степень повреждения нервной системы и степень повреждения печени (при дефиците ASS) [Perito et al 2014].

- После трансплантации печени по поводу дефицита ASS или дефицита ASS уменьшаются эпизоды гипераммониемии и улучшается переносимость пищевого белка, однако в то же время не совсем ясно, могут ли в результате взаимодействий в других каскадах реакций, таких как система продукции оксида азота, возникнуть другие отдаленные физиологические проблемы, поскольку ферменты ASS и ASS экспрессируются повсеместно.

Пациентам необходима коррекция катаболического состояния с восполнением калорий за счет глюкозы, жиров и незаменимых аминокислот. Включение в схему лечения питательной поддержки описанным ниже образом необходимо для пациентов, получающих процедуры диализа или гемофильтрации, с целью коррекции катаболического состояния, при условии исключения избыточного использования энтерального питания.

- Период полного исключения белка не должен превышать 12-24 часов, поскольку истощение запасов незаменимых аминокислот приводит к

катаболизму белка и высвобождению азота. Частая (даже ежедневная) количественная оценка концентраций аминокислот в плазме крови может помочь оптимизировать питательную поддержку, поскольку врач имеет возможность, основываясь на результатах этой оценки, поддерживать достаточные уровни незаменимых аминокислот, не допуская при этом образования избыточного азота. Поддержание необходимых уровней незаменимых аминокислот необходимо также для обратного развития типичного катаболического состояния, поскольку у пациентов с наиболее острыми формами патологии наблюдается дефицит незаменимых аминокислот, или этот дефицит может быстро развиваться.

- Предпочтительно энтеральное питание, однако внутривенное (полное парентеральное питание) введение питательных веществ является вариантом для пациентов с нестабильным клиническим состоянием, у которых адекватное энтеральное питание оказывается невозможным. При этом невозможность адекватно переносить энтеральное кормление не должна приводить к истощению запасов незаменимых аминокислот.
- Для медленного капельного введения растворов незаменимых аминокислот и молочных смесей, а также применения кофакторов, таких как карбамилглутамат (аналог n-ацетилглутамата), необходимо введение назогастрального/назоюнального зонда.
- Для борьбы с катаболизмом можно использовать множество других стратегий, включая непрерывную инфузию низких доз инсулина при условии поддержания достаточного поступления глюкозы за счет непрерывного введения содержащих углеводы жидкостей, однако, следует соблюдать осторожность, поскольку такие пациенты часто чрезвычайно чувствительны к глюкозе или инсулину.

При ранней диагностике и должной терапии можно избежать развитие эпизодов гипераммониемии, но долгосрочные осложнения (нейрокогнитивные нарушения, заболевания печени и артериальная

гипертензия) встречаются часто и отрицательно влияют на продолжительность и качество жизни.

Пациентам с данным диагнозом необходимо избегать следующих ситуаций (или своевременно оповещать о них).

- Применение вальпроевой кислоты (препарата Депакот®), поскольку она оказывает влияние на функцию фермента CPS1
- Длительное голодание или истощение
- Внутривенное введение стероидов
- Употребление больших количеств белка или аминокислот
- Чрезмерное ограничение потребления белка
- Заболевания
- Переломы костей или обширные гематомы
- Обезвоживание
- Любые физиологические или психологические стрессы (например, дни рождения, выпускной, свадьба, экзамены).

Источники информации:

- 1.Nicholas Ah Mew, MD, Kara L Simpson, MS, CGC, Andrea L Gropman, MD, Brendan C Lanpher, MD, Kimberly A Chapman, MD, PhD, and Marshall L Summar, MD/ «Urea circle disorders overview»/ National library of medicine/ 22.06.2017.
- 2.Бугун О.В., Мартынович Н.Н., Богоносова Г.П., Астахова Т.А., Рычкова Л.В. Наследственные болезни обмена: аминокислородопатии, органические ацидемии, дефекты митохондриального β -окисления. Краткий обзор. Acta biomedica scientifica. 2021; 6(5): 112-125. Doi: 10.29413/ABS.2021-6.5
- 3.https://www.orpha.net/data/patho/Pro/ru/Argininosuccinic_aciduria_KZ_kz_PR_O_ORPHA23.pdf