

Н.В. Журкова¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.С. Сергиенко¹, А.Н. Дудина¹, М.С. Карасева¹,
Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, А.Ю. Рачкова¹, Ю.Ю. Коталевская³, А.Н. Сурков^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

Наследственные нарушения обмена аминокислот и нарушения цикла образования мочевины: в помощь практическому врачу

Контактная информация:

Журкова Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (903) 118-09-43, e-mail: n1972z@yandex.ru

Статья поступила: 16.10.2023, принята к печати: 18.12.2023

Наследственные нарушения обмена аминокислот (аминоацидопатии) — клинически и генетически гетерогенная группа наследственных болезней обмена веществ, обусловленных недостаточностью ферментов, участвующих в метаболизме аминокислот, что приводит к прогрессирующему поражению центральной нервной системы, печени, почек и других органов и систем. Наследственные нарушения цикла образования мочевины возникают в результате недостаточности ферментов, приводящих к нарушению синтеза мочевины, вследствие чего у пациентов развивается гипераммониемия. Возраст начала заболевания и выраженность клинических проявлений варьируют от более легких, интермиттирующих форм до тяжелых, манифестирующих в первые часы жизни. Расширенный неонатальный скрининг, который введен в Российской Федерации с 01.01.2023, позволяет диагностировать заболевания данных групп в первые дни жизни, своевременно назначить патогенетическую терапию, что поможет предотвратить развитие тяжелых осложнений. Повышение информированности педиатров, неонатологов, неврологов, гастроэнтерологов, офтальмологов о наследственных аминокацидопатиях и нарушениях цикла образования мочевины является актуальной задачей современной педиатрии.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, аминокацидопатии, наследственные нарушения обмена аминокислот, нарушения цикла образования мочевины

Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Сергиенко Н.С., Дудина А.Н., Карасева М.С., Селимзянова Л.Р., Рачкова А.Ю., Коталевская Ю.Ю., Сурков А.Н. Наследственные нарушения обмена аминокислот и нарушения цикла образования мочевины: в помощь практическому врачу. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(6):560–571. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2700>

Nataliya V. Zhurkova¹, Nato V. Vashakmadze^{1, 2}, Nataliya V. Sergienko¹, Anastasiya N. Dudina¹, Mariya S. Karaseva¹,
Liliya R. Selimzyanova^{1, 2}, Anna Yu. Rachkova¹, Yuliya Yu. Kotalevskaya³, Andrey V. Surkov^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russian Federation

Hereditary Amino Acid Metabolism Disorders and Urea Cycle Disorders: to Practicing Physician

Hereditary amino acid metabolism disorders (aminoacidopathies) are clinically and genetically heterogeneous group of hereditary metabolic diseases caused by enzymes deficiency involved in amino acid metabolism, that finally leads to progressive damage of central nervous system, liver, kidneys, and other organs and systems. Hereditary urea cycle disorders occur because of enzyme deficiency leading to impaired urea synthesis and hyperammonemia in patients. The age of disease onset and clinical manifestations severity range from milder, intermittent forms to severe, manifesting in the first hours of life. Expanded neonatal screening (implemented in Russian Federation at 01.01.2023) allows to diagnose diseases from these groups in the first days of life, to prescribe timely pathogenetic therapy. Altogether it helps to prevent the development of disease severe complications. Raising awareness about hereditary aminoacidopathies and urea cycle disorders among pediatricians, neonatologists, neurologists, gastroenterologists, ophthalmologists is a topical issue of modern pediatrics.

Keywords: neonatal screening, aminoacidopathy, hereditary amino acid metabolism disorders, urea cycle disorders

For citation: Zhurkova Nataliya V., Vashakmadze Nato V., Sergienko Nataliya V., Dudina Anastasiya N., Karaseva Mariya S., Selimzyanova Liliya R., Rachkova Anna Yu., Kotalevskaya Yuliya Yu., Surkov Andrey V. Hereditary Amino Acid Metabolism Disorders and Urea Cycle Disorders: to Practicing Physician. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):560–571. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2700>

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные нарушения обмена аминокислот (наследственные аминокислотапатии) — группа наследственных болезней обмена веществ, обусловленных нарушением работы ферментов, участвующих в метаболизме аминокислот, возникающих в результате мутаций в кодирующих данные ферменты генах [1, 2]. Наследственные аминокислотапатии — одна из наиболее часто встречающихся групп наследственных болезней обмена веществ [3]. Распространенность заболеваний данной группы варьирует от 1 на 4,5 тыс. для фенилкетонурии до 1 на 250 тыс. для цитруллинемии, тип 1 [4–6]. Наследственные нарушения цикла образования мочевины возникают по причине мутаций в генах, кодирующих ферменты, участвующие в цикле образования мочевины. Большинство аминокислотапатий, а также нарушений цикла образования мочевины имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, однако недостаточность орнитинтранскарбомилазы наследуется по X-сцепленному типу [4].

Для заболеваний из группы наследственных аминокислотапатий и нарушений цикла образования мочевины характерно прогрессирующее нарушение умственного развития, однако этот процесс можно остановить, а иногда предотвратить, поскольку для заболеваний данных групп разработаны эффективные методы терапии, поэтому ранняя диагностика наследственных нарушений обмена аминокислот в настоящее время является одним из важных направлений современной педиатрии и генетики [7, 8].

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АМИНОКИСЛОПАТИИ И НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ

Классификация наиболее часто встречающихся нарушений обмена аминокислот и нарушений цикла образования мочевины в зависимости от биохимического дефекта представлена в табл. 1.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЗ ГРУППЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ

Спектр клинических проявлений данной группы заболеваний гетерогенен и зависит от тяжести течения и возраста манифестации заболевания [1, 2, 7]. Сбор семейного анамнеза очень важен при подозрении у пациента на наличие заболеваний данных групп: наличие в семье родственников с задержкой психоречевого развития, судорожным синдромом, двигательными нарушениями, прогрессирующим поражением печени, ранние смерти в семье (детей или взрослых в молодом возрасте), близкородственный брак [8].

При манифестации заболевания в первые месяцы / на первом году жизни важными симптомами являются [2, 7, 9]:

- внезапное ухудшение состояния ребенка;
- отказ от еды, рвоты;
- плохая прибавка массы тела или ее потеря;
- угнетение сознания (вплоть до развития комы);
- судорожный синдром;
- гепатомегалия/гепатоспленомегалия;
- прогрессирующее поражение печени;
- поражение почек;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- задержка психомоторного развития, регресс ранее приобретенных навыков, двигательные нарушения, атаксия, снижение мышечного тонуса, мышечная дистония, гипертонус мышц конечностей;

- патология органа зрения (атрофия зрительных нервов, глазоводятельные нарушения, катаракта, подвывих хрусталика, прогрессирующая миопия и др.).

При манифестации в детском и подростковом возрасте [7, 9]:

- отказ от белковой пищи, периодически — приступы вялости, рвоты, часто сопровождающиеся неврологической симптоматикой, нарушением поведения;
- прогрессирующее поражение печени вплоть до развития цирроза;
- прогрессирующее поражение органа зрения;
- прогрессирующее поражение костно-суставной системы, рахитоподобные деформации скелета;
- прогрессирующая задержка психоречевого развития, интеллектуальная недостаточность, нарушения поведения;
- прогрессирующая неврологическая симптоматика, двигательные нарушения, атаксия, судорожный синдром;
- прогрессирующее поражение почек;
- тромбозы, тромбоземболии.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ

Фенилкетонурия (недостаточность фенилаланингидроксилазы)

Заболевание обусловлено недостаточностью фермента фенилаланингидроксилазы, что приводит к накоплению в организме фенилаланина и его токсических метаболитов.

Клиническая картина при отсутствии лечения

Заболевание манифестирует в первые месяцы жизни [5]. У детей отмечаются вялость, повышенная раздражительность, утрата интереса к окружающему. По мере прогрессирования развиваются задержка психомоторного и речевого развития, регресс ранее приобретенных навыков, умственная отсталость тяжелой степени, судорожный синдром, микроцефалия, задержка физического развития [4, 5, 7]. У большинства детей, не получающих терапии, отмечаются светлые волосы и голубые глаза, светлая, сухая кожа и экзематозное поражение кожи. Отличительной особенностью пациентов при отсутствии лечения является выраженный «мышинный» запах от тела [4].

Клиническая картина фенилкетонурии при своевременном назначении терапии

При тяжелых формах заболевания даже при своевременном назначении терапии у пациентов могут отмечаться когнитивные нарушения, нарушения и задержка речевого развития, нарушения поведения, гиперактивность [5]. Уровень фенилаланина при данной форме составляет до лечения более 1200 мкмоль/л (более 20 мг/дл) [5].

При более легких формах на фоне диетотерапии выраженных интеллектуальных и поведенческих нарушений не развивается, однако при отсутствии диеты у данных пациентов риск развития нейрокогнитивных и нейропсихологических изменений выше, чем у здоровых детей [4, 6]. Уровень фенилаланина составляет более 120 мкмоль/л (2 мг/дл), соотношение фенилаланин/тирозин — более 3 мг/дл (норма — менее 1 мг/дл) [5].

У пациентов, получающих диетотерапию, может развиваться недостаточность витаминов и микроэлементов (В₆, В₁₂, фолиевой кислоты, цинка, селена, железа, меди и магния), у части выявляется остеопения [5].

У пациентов, которые в подростковом или взрослом возрасте прекратили диету, отмечаются нейропсихологические нарушения, депрессии, высокий уровень тревожности, панические атаки [5].

Таблица 1. Классификация наиболее часто встречающихся наследственных нарушений обмена аминокислот и нарушений цикла образования мочевины [1, 3, 6]

Table 1. Classification of the most common hereditary amino acid metabolism disorders and urea cycle disorders [1, 3, 6]

Наследственные нарушения обмена аминокислот	Ген	Фермент	Тип наследования	OMIM
Нарушения обмена ароматических аминокислот (фенилкетонурия, тирозинемия, тип I, тип II, тип III и др.)				
Фенилкетонурия классическая	<i>PAH</i>	Фенилаланингидроксилаза	AP	261600
Гиперфенилаланинемия BH4-дефицитная	Тип A — <i>PTS</i> Тип B — <i>GCH1</i> Тип C — <i>QDPR</i> Тип D — <i>PCBD1</i>	Тип A — 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтаза Тип B — гуанозинтрифосфатциклогидролаза 1 Тип C — дигидроптеридинредуктаза Тип D — птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратаза	AP	261640 233910 261630 264070
Тирозинемия, тип I	<i>FAH</i>	Фумарилацетоацетаза (фумарилацетогидролаза)	AP	276700
Тирозинемия, тип II	<i>TAT</i>	Тирозинаминотрансфераза	AP	276600
Тирозинемия, тип III	<i>HPD</i>	4-гидроксифенилпируватоксидаза	AP	276710
Алкаптонурия	<i>HGD</i>	Оксидаза гомогентизиновой кислоты	AP	203500
Нарушение обмена аминокислот с разветвленной цепью (болезнь «кленового сиропа», гипервалинемия и др.)				
Болезнь «кленового сиропа»	Тип 1A — <i>BCKDHA</i> Тип 1B — <i>BCKDHB</i> Тип 2 — <i>DBT</i> Тип 3 — <i>DLD</i>	Тип 1A — E1α-субъединица дегидрогеназного комплекса альфа-кетокислот с разветвленной цепью Тип 1B — E1β-субъединица Тип 2 — E2-протеин Тип 3 — E3-протеин	AP	248600 246900
Нарушения обмена серосодержащих аминокислот (классическая гомоцистинурия, другие формы гомоцистинурии и др.)				
Гомоцистинурия классическая	<i>CBS</i>	Цистатион-бета-синтаза	AP	236200
Гомоцистинурия, обусловленная тяжелым дефицитом метилентетрагидрофолатредуктазы	<i>MTHFR</i>	Метилентетрагидрофолатредуктаза	AP	236250
Нарушения обмена глицина (некетотическая гиперглицинемия)				
Некетотическая гиперглицинемия (глициновая энцефалопатия, тип 1)	<i>GLDC</i>	P-белок глицин-расщепляющей системы митохондрий	AP	605899
Нарушения цикла мочевинообразования				
Недостаточность N-ацетилглутаматсинтетазы	<i>NAGS</i>	N-ацетилглутаматсинтаза	AP	608300
Недостаточность карбоамилфосфатсинтетазы 1	<i>CPS1</i>	Карбамоилфосфатсинтаза 1	AP	237300
Недостаточность орнитинтранскарбамилазы	<i>OTC</i>	Орнитинкарбоамилтрансфераза	X-сцепленный	300461
Цитруллинемия, тип 1 (недостаточность аргининсукцинатсинтетазы)	<i>ASS1</i>	Аргининсукцинатсинтаза 1	AP	603470
Аргининянтарная ацидурия (недостаточность аргининсукцинатлиазы)	<i>ASL</i>	Аргининсукцинатлиаза	AP	608310
Аргининемия (недостаточность аргиназы)	<i>ARG1</i>	Аргиназа	AP	207800
Синдром гиперорнитинемии, гипераммониемии, гомoцитруллинурии (HHN)	<i>ORNT1</i>	Митохондриальный транспортер орнитина	AP	238970
Цитруллинемия, тип 2 (неонатальная форма)	<i>SLC25A13</i>	Дефицит цитрина	AP	605814

Примечание. BH4 — тетрагидробиоптерин; AP — аутомно-рецессивный тип наследования; HHH — hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome.

Note. BH4 — tetrahydrobiopterin; AR (AP) — autosomal recessive inheritance; HHH — hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome.

«Материнская фенилкетонурия» возникает вследствие воздействия на внутриутробного ребенка высокого содержания фенилаланина и его метаболитов. При уровне фенилаланина более 360 мкмоль/л у матери во время беременности у ребенка развиваются задержка внутриутробного развития, микроцефалия, врожденные пороки развития, интеллектуальный дефицит [4, 5].

Гиперфенилаланинемия ВН4-дефицитная

Данная группа заболеваний обусловлена нарушением синтеза или метаболизма биоптерина, который является кофактором фенилаланингидроксилазы, а также тирозингидроксилазы и триптофангидроксилазы. У пациентов отмечаются не только нарушение обмена фенилаланина и повышение его содержания, но и понижение синтеза нейромедиаторов (дофамина, серотонина), что приводит к неврологическим нарушениям [1, 2]. Различают 4 типа ВН4-дефицитной гиперфенилаланинемии: тип А обусловлен недостаточностью 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы, тип В — недостаточностью гуанозинтрифосфатциклогидролазы 1, тип С — недостаточностью дигидроптеридинредуктазы, тип D — недостаточностью птерин-4-альфа-карбиноламиндегидратазы.

Основные клинические проявления заболевания

Заболевания данной группы манифестируют в первые 3 мес, в части случаев — на первом месяце жизни. При тяжелом течении у пациентов отмечаются повышенная возбудимость, прогрессирующая задержка психомоторного развития, судорожный синдром, мышечная дистония (гипотония мышц туловища, гипертонус мышц конечностей), спастический тетрапарез, экстрапирамидная симптоматика, гиперкинезы, атаксия, тремор, псевдобульбарные нарушения, окулогирные кризы, нарушение походки, нарушение терморегуляции [1, 5]. В части случаев ухудшение состояния пациента происходит во второй половине дня, а после сна дети чувствуют себя лучше [5]. При ВН4-дефицитной гиперфенилаланинемии, тип А и тип С у пациентов зачастую наблюдается микроцефалия. При данной группе заболеваний описаны легкие формы, которые протекают с минимальной клинической симптоматикой, наиболее часто это встречается при ВН4-дефицитной гиперфенилаланинемии, тип D [5]. При лабораторном обследовании у пациентов с ВН4-дефицитными формами гиперфенилаланинемии концентрация фенилаланина варьирует от 360–600 до 2500 мкмоль/л [5].

Тирозинемия, тип I

Заболевание обусловлено недостаточностью фумарил-ацетонацетатазы, приводящей к нарушению метаболизма тирозина и накоплению в клетках токсических метаболитов — сукцинилацетона и сукцинилацетонацетата.

По тяжести течения заболевания различают острую и хроническую формы [10, 11].

При острой форме заболевание манифестирует в первые дни / на первом месяце жизни [10]. У пациентов выявляются задержка физического развития, рвота, диарея, обезвоживание, фебрильная лихорадка, иктеричность склер, кожных покровов, увеличение размеров живота, гепатоспленомегалия, прогрессирующее поражение печени, асцит, желудочно-кишечные кровотечения, динамическая непроходимость кишечника, безбелковые отеки, анасарка, гипергидроз [11]. Со стороны центральной нервной системы (ЦНС) отмечаются прогрессирующая задержка психомоторного развития, периферическая полинейропатия. Для заболевания характерно развитие кризов, сопровождающихся лихорадкой,

метаболической декомпенсацией [9, 10]. При отсутствии терапии возможен летальный исход вследствие тяжелой печеночной недостаточности, кровотечений, поэтому очень важно диагностировать заболевание в первые дни жизни [11]. Одно из характерных клинических проявлений заболевания — развитие вторичного синдрома Фанкони [5]. При тирозинемии, тип I от тела и мочи пациентов, особенно во время кризов, исходит резкий запах, напоминающий запах тушеной капусты.

При хронической форме заболевание манифестирует на первом году жизни. Основные клинические проявления: задержка физического развития, гепатомегалия, прогрессирующее поражение печени (вплоть до цирроза), гепатоцеллюлярная карцинома [7, 11]. У пациентов часто выявляются тубулопатия, рахитоподобные деформации скелета, периферическая полинейропатия, острые абдоминальные симптомы (сходные с кризами при порфирии), кардиомиопатия [11]. При приеме белковой пищи развиваются эпизоды метаболической декомпенсации, сопровождающиеся рвотой, интоксикацией, лихорадкой [11].

У детей первых лет жизни, которые отказываются от употребления белковой пищи, заболевание может иметь более благоприятное, хроническое течение и проявляться гепатомегалией, нарушением функции печени, клиническими и биохимическими признаками витамин-D-резистентного рахита, полиурией, гипогликемическими состояниями [10].

Тирозинемия, тип II (синдром Рихнера – Ханхарта)

Заболевание обусловлено недостаточностью тирозинаминотрансферазы, что приводит к нарушению метаболизма тирозина.

Тирозинемия, тип II манифестирует на первом году жизни [12]. Основные клинические проявления заболевания: светобоязнь, склерит, изъязвления роговицы, ладонно-подошвенный гиперкератоз, задержка психоречевого развития, которая без назначения терапии прогрессирует и приводит к развитию интеллектуальной недостаточности [12].

Тирозинемия, тип III

Заболевание обусловлено недостаточностью 4-гидроксифенилпируватоксидазы.

Возраст манифестации — на первом-третьем году жизни. Основные клинические проявления: микроцефалия, задержка психоречевого развития, нарушение поведения, судорожный синдром, атаксия, тремор, мышечная гипотония, отсутствие глубоких сухожильных рефлексов [13].

Алкаптонурия

Заболевание обусловлено недостаточностью оксидазы гомогентизиновой кислоты (1,2-диоксигеназы гомогентизиновой кислоты) [14].

Основные клинические проявления: в младенческом возрасте отмечается потемнение (почернение) пеленок; по мере взросления у пациентов выявляются нарушения пигментации ушного хряща и склер, охроноз, боли в суставах, артропатия, кифоз, дегенерация позвоночных дисков, ограничения сгибания в пояснице, мочекаменная болезнь, кальцификация аортального, митрального клапанов, коронарной артерии, дилатация аорты [14].

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЕННОЙ ЦЕПЬЮ

Болезнь «кленового сиропа»

К развитию заболевания приводит недостаточность дегидрогеназ кетокислот с разветвленной цепью, что

вызывает нарушение метаболизма лейцина, изолейцина, валина [1, 3, 5].

В зависимости от тяжести клинических проявлений, возраста начала заболевания и эффективности лечения тиаминотерапия различают [7, 15]:

- классическую (неонатальную) форму (встречается наиболее часто);
- промежуточную форму;
- интермиттирующую форму;
- тиамин-зависимую форму;
- форму, обусловленную дефицитом ЕЗ-протеина и сопровождающуюся лактатацидозом.

Классическая форма

Заболевание манифестирует в первые дни/недели жизни внезапным ухудшением состояния пациента, отказом от еды, срыгиваниями, многократной рвотой, резким криком, повышенной возбудимостью, судорожным синдромом [9, 15]. По мере прогрессирования симптоматики возникают признаки обезвоживания [15], ребенок становится вялым, развивается симптоматика угнетения ЦНС вплоть до комы. У пациентов выявляются как гипертенус мышц конечностей, так и диффузная мышечная гипотония [15]. Отмечается появление сладкого, карамельного запаха от тела, мочи [15]. Заболевание имеет тяжелое течение и при отсутствии терапии часто приводит к летальному исходу [8, 13]. У пациентов старше 1 года выявляются грубая задержка психомоторного и речевого развития, судорожный синдром, двигательные нарушения, атаксия, мышечная слабость, нарушения поведения, эритематозные изменения на коже, частые инфекционные заболевания [15]. Для данной формы болезни «кленового сиропа» характерны эпизоды ухудшения состояния на фоне метаболической декомпенсации, обусловленные лихорадкой, интеркуррентными инфекциями, повышенной физической нагрузкой, оперативными вмешательствами, травмами [15].

Промежуточная форма

Промежуточная форма заболевания манифестирует на первом году жизни [15, 16]. Основные клинические проявления: срыгивания, отказ от приема пищи, рвота, задержка физического и психоречевого развития, периодически — атаксия, тремор, нарушения мышечного тонуса, судорожный синдром, инсультоподобные состояния, специфический сладковатый запах, напоминающий запах кленового сиропа, от тела, мочи, особенно после приема высокобелковой пищи [13, 14].

Интермиттирующая форма

Интермиттирующая форма манифестирует в возрасте 1–2 лет кризами метаболической декомпенсации на фоне интеркуррентных инфекций, приема высокобелковой пищи, физической нагрузки, которые приводят к усилению эндогенного катаболизма белка [15, 16]. У пациентов наблюдаются эпизоды слабости, вялости, нарушения сознания, атаксии, судорожного синдрома, психиатрической симптоматики [15, 16]. Во время кризов отмечается сладковатый запах от мочи, тела [15].

Тиамин-зависимая форма

При тиамин-зависимой форме течение заболевания аналогично промежуточной форме, при этом у пациентов происходит стабилизация состояния на фоне терапии тиаминотерапией в сочетании с диетотерапией [15].

Форма с недостаточностью ЕЗ-протеина

При форме с недостаточностью ЕЗ-протеина клиническая картина сходна с промежуточной формой, у пациентов также выявляются лактатацидоз, гепатомегалия, нарушение функции печени [15].

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ

Классическая гомоцистинурия

(недостаточность цистатион-бета-синтазы)

Заболевание обусловлено недостаточностью цистатион-бета-синтазы, которая участвует в метаболизме метионина в цистеин.

В зависимости от тяжести клинических проявлений, возраста начала заболевания и чувствительности к терапии витамином В₆ различают [17]:

- В₆-резистентную форму (имеет более раннее начало и тяжелое течение);
- В₆-чувствительную форму (имеет более мягкое течение).

Заболевание манифестирует на первом-третьем году жизни, очень часто первыми симптомами являются эктопия хрусталика и задержка психоречевого развития [17, 18].

Особенности фенотипа и поражение костно-суставной системы: большинство пациентов имеет марфаноподобный фенотип — высокий рост, диспропорциональное телосложение, удлинение конечностей (долихостеномиелия), арахнодактилию, деформацию грудной клетки, кифосколиоз, гипермобильный синдром, высокое небо, неровный зубной ряд [7]. По мере прогрессирования заболевания выявляются остеопения или остеопороз, приводящие к переломам [7].

Кожные проявления включают в себя гипопигментацию кожных покровов, ливедо, тонкие и часто гипопигментированные волосы [17].

Поражение органа зрения — в большинстве случаев первый признак заболевания. Для классической гомоцистинурии характерны эктопия хрусталика (*ectopia lentis*), миопия высокой степени, сферофакция, глаукома, атрофия зрительных нервов [17, 18].

Поражение сердечно-сосудистой системы включает в себя пролапс митрального клапана, инфаркты, инсульты [4, 17]. Поражение сосудов встречается у пациентов достаточно часто, тромбоэмболии могут развиваться в любом возрасте, хотя преимущественно это подростковый и взрослый возраст [4, 17]. Нередко у пациентов в подростковом и взрослом возрасте также возникают венозные и артериальные тромбозы [17].

При гомоцистинурии часто развиваются поражение печени, панкреатиты [17].

Патология ЦНС является характерным и одним из основных клинических проявлений классической гомоцистинурии. Наиболее часто у пациентов выявляются интеллектуальные нарушения различной степени тяжести, которые прогрессируют при отсутствии терапии, изменения поведения, психиатрическая симптоматика, которая особенно характерна для подросткового возраста [17]. У пациентов с гомоцистинурией наблюдается снижение интеллекта, коэффициент интеллектуального развития варьирует от 10 до 138, в среднем — 78 [17]. При В₆-зависимой гомоцистинурии интеллект у пациентов может быть сохранен. На втором десятилетии жизни, особенно при нарушениях диеты, развиваются психиатрическая симптоматика, расстройства личности, агрессия, депрессии и др. [17]. При тяжелом течении заболевания у пациентов выявляется судорожный синдром.

При лабораторном обследовании у новорожденных пациентов отмечается повышение гомоцистеина до 50–100 мкмоль/л, у нелеченых пациентов старше года — выше 100 мкмоль/л.

Гомоцистинурия, обусловленная дефицитом метилентетрагидрофолатредуктазы

Возраст манифестации заболевания — первый год жизни, однако описаны формы с более поздним началом. Основные клинические проявления: дистресс-синдром при рождении, микроцефалия, диффузная мышечная гипотония, задержка психоречевого развития, судорожный синдром, нарушение походки, атаксия, инсульты, нарушения поведения, психиатрическая симптоматика [1, 7, 17].

Некетотическая гиперглицинемия (глициновая энцефалопатия, тип 1)

В зависимости от возраста манифестации различают три клинические формы заболевания:

- тяжелая неонатальная;
- глициновая энцефалопатия с более легким течением и поздним началом;
- транзиторная неонатальная гиперглицинемия [19, 20].

Неонатальная форма

Неонатальная форма манифестирует в первые часы жизни судорожным синдромом, часто резистентным к противосудорожной терапии, икотой (как проявление судорожных приступов), выраженной диффузной мышечной гипотонией, а по мере прогрессирования симптоматики развиваются кома, летаргия [19]. При электроэнцефалографии часто выявляется паттерн «вспышка — подавление» [19, 20]. У пациентов, переживших неонатальный период, развиваются спастический тетрапарез, грубая задержка психомоторного развития, нарушения поведения [19, 20].

Легкая форма

При более легкой форме заболевание манифестирует в первые месяцы, иногда — годы жизни; у пациентов отмечаются судорожный синдром, мышечная гипотония, двигательные нарушения, хореоатетоз, атаксия, которые могут эпизодически ухудшаться, особенно на фоне интеркуррентных инфекций [19, 20].

Транзиторная некетотическая форма

При транзиторной некетотической гиперглицинемии отмечаются повышенные уровни глицина в плазме и спинномозговой жидкости при рождении [19], которые нормализуются к возрасту 2–8 нед. У части пациентов развивается клиническая картина, сходная с неонатальной формой, у части неврологическая симптоматика не развивается [19].

НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ

Данная группа заболеваний возникает вследствие недостаточности ферментов или транспортных белков, приводящих к нарушению синтеза мочевины, что влечет за собой развитие гипераммониемии. При нарушениях цикла образования мочевины концентрация аммиака в крови варьирует от 200 до 1000 мкмоль/л. В зависимости от тяжести течения и возраста манифестации заболевания данной группы имеют острые и хронические формы [21].

При **острых формах** большая часть заболеваний манифестирует в первые дни, месяцы жизни [19, 20]. Основные клинические проявления: рвота, отказ от еды,

сонливость, вялость, прогрессирующая вплоть до развития комы, отек головного мозга вследствие гипераммониемии, нарушения мышечного тонуса, терморегуляции, дыхательная недостаточность, судорожный синдром, атаксия, прогрессирующее поражение печени, печеночная недостаточность, инсультподобные состояния, а в более старшем возрасте — потеря зрения, психиатрическая симптоматика [21]. У новорожденных детей клинические проявления часто бывают очень сходными с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, сепсисом, острым нарушением мозгового кровообращения [21].

При **хронической форме** возраст начала заболевания данной группы — первые годы жизни [21, 22].

Основные клинические проявления: отказ от приема белковой пищи, периодически — эпизоды слабости, вялости, мигреноподобные головные боли, тремор, атаксия, нарушения сознания вплоть до развития комы, особенно на фоне высокобелковой еды, инфекций [21]. У пациентов также отмечаются гепатомегалия, повышение сывороточных концентраций печеночных трансаминаз, когнитивные и поведенческие нарушения, психиатрическая симптоматика [19].

При гипераммониемии выше 500 мкмоль/л у новорожденных и пациентов детского возраста, а также выше 200 мкмоль/л у взрослых в связи с риском развития отека головного мозга, тяжелых неврологических осложнений рекомендуется назначение вено-венозной гемофильтрации либо гемодиализа — в зависимости от возраста и клинического состояния пациента [19, 20, 21].

ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ АМИНОЦИДОПАТИЙ И НАРУШЕНИЙ ЦИКЛА ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ

При подозрении на наличие у пациента заболевания из группы наследственных нарушений обмена аминокислот проводится определение спектра аминокислот и ацилкарнитинов в высушенных пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии и спектра органических кислот мочи методом газовой хроматографии, аминокислот венозной крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [1, 4, 22]. Изменения профиля аминокислот крови и органических кислот мочи, которые характерны для пациентов с наследственными нарушениями обмена аминокислот и наследственными нарушениями цикла мочевины, представлены в табл. 2.

Одним из важных биохимических показателей, патогномоничных для нарушений цикла образования мочевины, является определение аммония (аммиака) крови [18, 19]. Повышение уровня аммония в крови выше 100 мкМ/л у доношенных новорожденных и выше 50 мкМ/л у детей более старшего возраста может привести к развитию тяжелых состояний [21, 22]. При нарушениях цикла образования мочевины, в зависимости от нозологической единицы, концентрация аммония может повышаться до 200–1000 мкмоль/л.

Гипераммониемия подразделяется на первичную, возникающую вследствие нарушений цикла образования мочевины, и вторичную, которая может возникать при других наследственных болезнях обмена веществ, поражении печени различной этиологии, портальной гипертензии, почечной недостаточности, инфекциях, отравлениях [21]. Повышение аммония у новорожденных также может отмечаться при тяжелой гипоксии, асфиксии, судорожном синдроме [21]. У недоношенных новорожденных с массой тела менее 1,5 кг может развиваться транзиторная гипераммониемия вследствие незрелости ферментных систем [21].

Таблица 2. Лабораторные данные при наиболее часто встречающихся наследственных нарушениях обмена аминокислот и нарушениях цикла мочевинообразования [1, 2, 22]

Table 2. Laboratory data of the most common hereditary amino acid metabolism disorders and urea cycle disorders [1, 2, 22]

Заболевание	Лабораторные исследования	
	Кровь	Моча
Фенилкетонурия классическая	↑ фенилаланина (более 120 мкмоль/л (2 мг/дл), соотношение фенилаланин/тирозин более 3 (норма до 1) ↑ тирозина	↑ фенилпировата ↑ фениллактата ↑ фенилацетоацетата
Гиперфенилаланинемия BH4-дефицитная	Тип А	
	↑ фенилаланина ↑ тирозина ЦСЖ* ↓ гомовалиновой кислоты ↓ 5-гидроксииндолуксусной кислоты	↓ биоптерина ↑ неоптерина
	Тип В	
	↑ фенилаланина ЦСЖ ↓ гомовалиновой кислоты ↓ 5-гидроксииндолуксусной кислоты	↓ биоптерина ↓ неоптерина
	Тип С	
	↑ фенилаланина ЦСЖ ↓ гомовалиновой кислоты ↓ 5-гидроксииндолуксусной кислоты	↑ биоптерина
	Тип D	
	↑ фенилаланина ЦСЖ ↓ гомовалиновой кислоты ↓ 5-гидроксииндолуксусной кислоты	↑ неоптерина ↑ 7-биоптерина (примаптерина)
Тирозинемия, тип I	↑ тирозина (более 200 мкмоль/л, у детей с тяжелой белково-энергетической недостаточностью тирозин может быть в норме) ↑ метионина ↑ сукцинилацетона	↑ сукцинилацетона ($\geq 10-100$ раз выше нормы (норма 0–2 мМ/моль креатинина)) ↑ 4-гидроксифенилпировата ↑ 4-гидроксифениллактата
Тирозинемия, тип II	↑ тирозина	↑ 4-гидроксифенилпировата ↑ 4-гидроксифениллактата
Тирозинемия, тип III	↑ тирозина	↑ 4-гидроксифенилпировата ↑ 4-гидроксифениллактата ↑ 4-гидроксифенилацетоацетата
Алкаптонурия	↑ гомогентизиновой кислоты	↑ гомогентизиновой кислоты
Болезнь «кленового сиропа»	↑ лейцина (500–5000 мкмоль/л) ↑ изолейцина (200–12000 мкмоль/л) ↑ валина (500–1800 мкмоль/л) ↑ аллоизолейцина (72–220 мкмоль/л)	↑ 2-оксоизокапроновой кислоты ↑ 2-гидроксиизокапроновой кислоты ↑ 2-оксо-3-метилвалериановой кислоты ↑ 2-оксоизовалериановой кислоты ↑ 2-гидроксиизовалериановой кислоты ↑ 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислоты
Гомоцистинурия классическая	↑ гомоцистеина (новорожденные — 50–100 мкмоль/л, пациенты старше 1 года без терапии — выше 100 мкмоль/л) ↑ метионина (у новорожденных — 200–1500 мкмоль/л, пациенты старше 1 года — более 50 мкмоль/л)	↑ гомоцистеина ↑ метионина
Гомоцистинурия, обусловленная тяжелым дефицитом метилентетрагидрофолатредуктазы	↑ гомоцистеина метионин — ↓ или норма	↑ гомоцистеина
Некетотическая гиперглицинемия (глициновая энцефалопатия, тип 1)	↑ глицина ЦСЖ повышение соотношения глицина ЦСЖ/плазма	↑ глицина
Недостаточность N-ацетилглютаматсинтетазы	↓ аргинина (умеренно или норма)	оротовая кислота в пределах нормы

Таблица 2. Продолжение

Table 2. Continuation

Заболевание	Лабораторные исследования	
	Кровь	Моча
Недостаточность карбоамилфосфатсинтетазы 1	↑ глутамина ↑ аланина ↓ аргинина ↓ цитруллина	↓ оротовой кислоты (умеренно)
Недостаточность орнитинтранскарбамилазы	↓ аргинина ↓ цитруллина	↑ оротовой кислоты (выраженно)
Цитруллинемия, тип 1 (недостаточность аргининсукцинатсинтетазы)	↑ цитруллина (выраженно) ↑ аргинина (умеренно)	оротовая кислота в пределах нормы
Аргининянтарная ацидурия (недостаточность аргининсукцинатлиазы)	↑ цитруллина (умеренно) ↑ глутамина (умеренно) ↑ аланина (умеренно) аргинин в большинстве случаев N	↑ аргининянтарной кислоты (выраженное) ↑ оротовой кислоты (незначительное)
Аргининемия (недостаточность аргиназы)	↑ аргинина (выраженно)	оротовая кислота в пределах нормы
Синдром гиперорнитинемии, гипераммониемии, гомоцитруллинурии (HHN)	↑ орнитина (выраженно)	↑ оротовой кислоты (незначительно)
Цитруллинемия, тип 2	↑ цитруллина ↑ метионина ↑ галактозы	оротовая кислота в пределах нормы

Примечание. ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; AP — аутосомно-рецессивный тип наследования; HHN — hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome.

Note. CSF (ЦСЖ) — cerebrospinal fluid; AR (AP) — autosomal recessive inheritance; HHN — hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome.

Пациентам с подозрением на наследственные нарушения обмена аминокислот проводится определение в сыворотке крови концентраций глюкозы, лактата, аммония, калия, натрия, хлора, общего белка, альбумина, билирубина (общего, прямого, непрямого), аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы, кальция общего, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, неорганического фосфора, холестерина, триглицеридов, гомоцистеина, а также показателей кислотно-основного равновесия для оценки функции печени, почек, углеводного, липидного и минерального обмена, системы свертываемости крови и возможности развития метаболического криза [11, 15, 21].

Молекулярно-генетическое обследование для точного подтверждения диагноза проводится всем пациентам с подозрением на заболевания из группы наследственных аминокислотопатий и нарушений цикла образования мочевины с выявленными изменениями спектра аминокислот крови и органических кислот мочи [7, 22].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика заболеваний из группы наследственных аминокислотопатий и нарушений обмена мочевины, в зависимости от нозологической единицы и возраста манифестации, проводится как между заболеваниями данных групп, так и с другими наследственными заболеваниями обмена веществ: органическими ацидуриями [7, 11, 15], нарушениями митохондриального бета-окисления жирных кислот [7, 11, 15], болезнями дыхательной цепи митохондрий [7, 11, 15], врожденными нарушениями гликозилирования [7, 15, 21], нарушениями биогенеза пероксисом [11, 15], лизосомными болезнями накопления [7, 21], эпилептическими энцефа-

лопатиями [5, 20] и синдромальными формами задержки психоречевого развития [5, 17], нервно-мышечными заболеваниями [15, 21]. Дифференциальная диагностика хронической формы тирозинемии, тип I (тип IB) проводится с рахитоподобными заболеваниями [11], тип II и тип III — с наследственными нарушениями обмена нейромедиаторов [13], классической гомоцистинурии — с наследственными заболеваниями соединительной ткани, синдромом Марфана [17].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АМИНОКИСЛОПАТИЙ И НАРУШЕНИЙ ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ

Основные принципы лечения наследственных нарушений обмена аминокислот заключаются во введении низкобелковой диеты, которая формируется в зависимости от заболевания, возраста, массо-ростовых показателей, физической активности, стабильности состояния или наличия метаболической декомпенсации пациента с учетом энергетической потребности, получения необходимого количества жиров, углеводов, белков, витаминов и минеральных веществ [7, 23]. Перечень специализированных продуктов, которые применяются для диетотерапии наследственных нарушений обмена аминокислот, представлен в табл. 3.

Пациентам с тиамин-зависимой формой болезни «кленового сиропа» необходимо назначение тиамина, при B_6 -чувствительной классической гомоцистинурии — витамина B_6 (пиридоксина), при классической гомоцистинурии — препаратов бетаина (биологически активная добавка) [14, 17, 21]. Режим дозирования и определение чувствительности к витамину B_6 при классической гомоцистинурии приведены в клинических рекомендациях «Нарушение обмена серосодержащих аминокислот (гомоцистинурия)» (2022) [17].

Таблица 3. Специализированные продукты, применяемые при диетотерапии наиболее часто встречающихся наследственных нарушений обмена аминокислот [1, 6, 24]

Table 3. Specialized products used in nutrition therapy of the most common hereditary amino acid metabolism disorders [1, 6, 24]

Специализированные продукты	Фирма-производитель	Страна-производитель
Гиперфенилаланинемия (фенилкетонурия)		
Афенилак 13	Инфаприм	Российская Федерация
Афенилак 15	Инфаприм	Российская Федерация
Афенилак 20	Инфаприм	Российская Федерация
Афенилак 40	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 14-phe PREMIUM	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген PREMIUM 20-phe	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген PREMIUM40-phe	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген PREMIUM 70-phe	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 30	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 70	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 75	Инфаприм	Российская Федерация
PKU Анамикс Инфант+	Нутриция	Германия
XP Максимум	Нутриция	Германия
PKU Лофлекс LQ Juicy Berries жидкий	Нутриция	Великобритания
PKU Nutri 2 Energy	Нутриция	Великобритания
PKU Nutri 3 Energy	Нутриция	Великобритания
PKU Nutri 2 Concentrated	Нутриция	Великобритания
PKU Nutri 3 Concentrated	Нутриция	Великобритания
COMIDA-PKU A формула + LCP	Комида	Германия
COMIDA-PKU B	Комида	Германия
COMIDA-PKU B формула	Комида	Германия
COMIDA-PKU C	Комида	Германия
COMIDA-PKU C формула	Комида	Германия
MD мил ФКУ-0	Медимпорт	Российская Федерация
MD мил ФКУ-1	Медимпорт	Российская Федерация
MD мил ФКУ-2	Медимпорт	Российская Федерация
MD мил ФКУ-3	Медимпорт	Российская Федерация
MD мил ФКУ Премиум	Медимпорт	Российская Федерация
MD мил ФКУ MAXI	Медимпорт	Российская Федерация
Тирозинемия		
Нутриген 14-tyr, -phe	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 20-tyr, -phe	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 40-tyr, -phe	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 70-tyr, -phe	Инфаприм	Российская Федерация
TYR Анамикс Инфант	Нутриция	Великобритания
XPHEN, TYR Тирозидон	Нутриция	Великобритания
Болезнь «кленового сиропа»		
Нутриген 14-val, - ile, -leu	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 20-val, - ile, -leu	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 40-val, - ile, -leu	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 70-val, - ile, -leu	Инфаприм	Российская Федерация
MSUD Anamix infant	Нутриция	Великобритания

Таблица 3. Продолжение

Table 3. Continuation

Специализированные продукты	Фирма-производитель	Страна-производитель
Milupa MSUD 2 Prima	Нутриция	Великобритания
Milupa UCD 2 Secunda	Нутриция	Великобритания
Milupa MSUD 3 Advanta	Нутриция	Великобритания
Гомоцистинурия		
Нутриген 14-met	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 20-met	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 40-met	Инфаприм	Российская Федерация
Нутриген 70-met	Инфаприм	Российская Федерация
HCU Анамикс Инфант	Нутриция	Великобритания
XMET Хомидон	Нутриция	Великобритания
Глициновая энцефалопатия, тип 1		
NKH Анамикс инфант*	Нутриция	Германия
Нарушения цикла образования мочевины		
UCD Анамикс Инфант*	Нутриция	Германия
Milupa UCD 2 Prima*	Нутриция	Великобритания
Milupa UCD 2 Secunda*	Нутриция	Великобритания
Milupa UCD 3 Advanta*	Нутриция	Великобритания
Milupa Basic-P*	Нутриция	Великобритания
Maltodextrin 6 Pulver*	Нутриция	Германия

Примечание. <*> — не зарегистрирован в Российской Федерации.

Note. <*> — not registered in Russian Federation.

Коррекция гипераммониемии при наследственных нарушениях обмена цикла мочевины проводится препаратами, связывающими аммоний. Подробная тактика ведения пациентов с данной группой заболеваний представлена в методических рекомендациях «Нарушения цикла образования мочевины» (2022) [21].

При тяжелом течении и ухудшении состояния при наследственных нарушениях цикла образования мочевины, болезни «кленового сиропа», гомоцистинурии рекомендовано применение гемодиализа и/или перитонеального диализа, очень редко — трансплантация печени [14, 17, 25].

Патогенетическая терапия

В настоящее время для ряда заболеваний из группы наследственных нарушений обмена аминокислот разработаны эффективные методы патогенетической терапии:

- при ВН4-дефицитной гиперфенилаланинемии проводится лечение сапроптерином (активатор фенилаланингидроксилазы, синтетический аналог природного тетрагидробиоптерина) [5];
- для лечения фенилкетонурии, обусловленной недостаточностью фенилаланингидроксилазы, разработана терапия препаратом пэгвалиаза (рекомбинантный фермент, который метаболизирует фенилаланин) [5, 25];
- для лечения пациентов с тирозинемией, тип I применяется патогенетическая терапия препаратом нитизинон (NTBC, 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогексанедион), конкурентным ингибитором 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы, что способствует предотвращению накопления токсических метаболитов — сукцинилацетона и сукцинилацетоацетата [11].

В настоящее время для классической гомоцистинурии разрабатывается ферментозаместительная терапия пегтибатиназой (OT-58, TBT-058) [18]. Первые результаты показали снижение у пациентов, принимавших участие в исследовании, гомоцистеина на 55% и хорошую переносимость терапии через 12 нед с начала ее инициации [18].

В заключение следует отметить, что выбор оптимальной тактики ведения и терапии пациентов с наследственными нарушениями обмена аминокислот осуществляется индивидуально для каждого пациента мультидисциплинарной командой врачей, исходя из особенностей течения и тяжести клинической картины, возраста, наличия метаболической декомпенсации, судорожного синдрома, данных исследования спектра аминокислот крови, органических кислот мочи в динамике, результатов инструментальных и лабораторных исследований [6, 22, 25]. Алгоритм терапии и наблюдения пациентов представлен в клинических рекомендациях, разработанных для каждого конкретного заболевания: фенилкетонурии [5], гиперфенилаланинемии ВН4-дефицитной [5], тирозинемии, тип I [11], болезни «кленового сиропа» [15], классической гомоцистинурии [17], нарушений цикла образования мочевины [21].

ПРОФИЛАКТИКА

Медико-генетическое консультирование и использование современных репродуктивных технологий позволяет провести планирование деторождений в отягощенных семьях, поскольку риск повторного рождения ребенка у такой семейной пары является высоким. Медико-генетическое консультирование также показано пациентам с наследственными заболеваниями из группы

наследственных аминокислотнопатий, нарушениями цикла образования мочевины. Одна из важных задач медико-генетического консультирования — выявление членов семьи, у которых диагноз не установлен, но которые могут иметь заболевания данной группы, — особенно младших братьев и сестер [1, 2, 8].

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

Согласно приказу Минздрава России от 21 апреля 2022 г. № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями», с 01 января 2023 г. на всей территории Российской Федерации неонатальный скрининг расширен до 36 групп нозологий и включает в себя наследственные заболевания из группы наследственных нарушений обмена аминокислот [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика заболеваний из групп наследственных нарушений обмена аминокислот и нарушений цикла образования мочевины, своевременное назначение патогенетической терапии, особенно в первые дни жизни, до появления тяжелой клинической симптоматики, позволит сохранить здоровье и жизнь ребенка, предотвратить развитие тяжелых осложнений [1, 4, 6].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «АстраЗенека», «Къези», «Нутриция».

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези», «Нутриция».

Л.Р. Селимзянова — чтение лекций для компаний «АстраЗенека», «Бионорика».

А.Н. Сурков — чтение лекций для компаний «ПитиСи Терапьютикс», ООО «Свикс Биофарма», «Санофи», «АстраЗенека», АО «Отисифарм».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nataliya V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia.

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, Biomarin, Nanolek, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia.

Liliya R. Selimzyanova — lecturing for pharmaceutical companies AstraZeneca, Bionorica.

Andrey V. Surkov — lecturing for pharmaceutical companies PTC Therapeutics, Swixx BioPharma, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, OTCPharm.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Н.С. Сергиенко

<https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

А.Н. Дудина

<https://orcid.org/0000-0003-3778-4067>

М.С. Карасева

<https://orcid.org/0000-0002-9883-0445>

Л.Р. Селимзянова

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

А.Ю. Рачкова

<https://orcid.org/0000-0003-4832-7451>

Ю.Ю. Коталевская

<https://orcid.org/0000-0001-8405-8223>

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dalili S, Talea A, Aghajany-Nasab M, et al. Clinical Features and Laboratory Diagnosis of Aminoacidopathies: A Narrative Review. *Arch Neurosci*. 2023;10(3):e136721. doi: <https://doi.org/10.5812/ans-136721>
2. Aliu E, Kanungo S, Arnold GL. Amino acid disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6(24):471–476. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.12.12>
3. Приказ Минздрава России № 274н от 21 апреля 2022 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и/или наследственными заболеваниями». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No 274n dated April 21, 2022 "Ob utverzhdenii poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi patsientam s vrozhdennymi i/ili nasledstvennymi zabolevaniyami". (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/404987183>. Ссылка активна на 03.12.2023.
4. Lee N, Kim D. Toxic Metabolites and Inborn Errors of Amino Acid Metabolism: What One Informs about the Other. *Metabolites*. 2022;12(6):527–532. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo12060527>
5. Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланинемии: клинические рекомендации / Ассоциация медицинских генетиков; Инициатива специалистов педиатрии и неонатологии в развитии клинических практик; Союз педиатров России. — 2020. — 112 с. [Klassicheskaya fenilketonuriya i drugie vidy giperfenilalaninemii: Clinical guidelines. Association of Medical Genetics; Initiative of pediatrics and neonatology

- specialists in the development of clinical practices; Union of Pediatricians of Russia. 2020. 112 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%9A%D0%A0%20%D0%A4%D0%9A%D0%A3_%D0%93%D0%A4%D0%90%20%D0%B2%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%A4.pdf. Ссылка активна на: 03.12.2023.
6. Zielonka M, Kölker S, Gleich F, et al. Early Prediction of Phenotypic Severity in Citrullinemia Type 1. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(9):1858–1871. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.50886>
 7. Amino acid: Part 8. In: *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, et al., eds. McGraw Hill; 2019. Available online: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709§ionid=225069235>. Accessed on December 03, 2023.
 8. Carter MT, Srour M, Au PB, et al. Genetic and metabolic investigations for neurodevelopmental disorders: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists (CCMG). *J Med Genet*. 2023;60(6):523–532. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg-2022-108962>
 9. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. *Нейро-метаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению*. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Литтерра; 2019. — 368 с. [Mikhailova SV, Zakharova EYu, Petrukhin AS. *Neirometabolicheskie zabolevaniya u detei i podrostkov: diagnostika i podkhody k lecheniyu*. 2nd ed. Moscow: Litterra; 2019. 368 p. (In Russ).]

10. Hajji H, Imbard A, Spraul A, et al. Initial presentation, management and follow-up data of 33 treated patients with hereditary tyrosinemia type 1 in the absence of newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* 2022;8(33):1009–1033. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymgmr.2022.100933>
11. Наследственная тирозинемия I типа: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков. — 2021. — 62 с. [Nasledstvennaya tirozinemiya I tipa: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Genetics. 2021. 62 p. (In Russ).] Доступно по: https://pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/KP%20тирозинемия%20_финал.pdf. Ссылка активна на 03.12.2023.
12. Čulic V, Betz RC, Refke M, et al. Tyrosinemia type II (Richner–Hanhart syndrome): A new mutation in the TAT gene. *Eur J Med Genet.* 2011;54(3):205–208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmg.2010.11.013>
13. Najafi R, Mostofizadeh N, Hashemipour MA. Case of Tyrosinemia Type III with Status Epilepticus and Mental Retardation. *Adv Biomed Res.* 2018;7:7. doi: <https://doi.org/10.4103/2277-9175.223740>
14. Roopnarinesingh RC, Donlon NE, Reynolds JV. Alkaptonuria: clinical manifestations and an updated approach to treatment of a rare disease. *BMJ Case Rep.* 2021;14(12):e244240. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244240>
15. Болезнь «кленового сиропа» у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России. — Минздрав России; 2018. — 35 с. [Bolezni' "klenovogo siropa" u detei: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia. Ministry of Health of Russia; 2018. 35 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%D0%20%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B3%D0%BE%D0%20%D1%81%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D0%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v2_2018.pdf. Ссылка активна на 03.12.2023.
16. Pode-Shakked N. Clues and challenges in the diagnosis of intermittent maple syrup urine disease. *Eur J Med Genet.* 2020;63(6):103–109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmg.2020.103901>
17. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот (гомостинурия): клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков. — 2022. — 44 с. [Naruszenie obmena serosoderzhashchikh aminokislot (gomotsistinuriya): Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Genetics. 2021. — 44 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%93%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BD%D1%83%D1%80%D0%B8%D1%8F_1.06.2021.pdf. Ссылка активна на 03.12.2023.
18. Bittmann S, Villalon G, Moschuring-Alieva E, et al. Current and Novel Therapeutical Approaches of Classical Homocystinuria in Childhood With Special Focus on Enzyme Replacement Therapy, Liver-Directed Therapy and Gene Therapy. *J Clin Med Res.* 2023;15(2):76–83. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr4843>
19. Bayrak H, Yıldız Y, Olgaç A, et al. Genotypic and phenotypic features in Turkish patients with classic nonketotic hyperglycinemia. *Metab Brain Dis.* 2021;36(6):1213–1222. doi: <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00718-3>
20. Huynh MT, Landais E, Agathe JS, et al. Novel homozygous GLDC variant causing late-onset glycine encephalopathy: A case report and updated review of the literature. *Mol Genet Metab Rep.* 2023;6(34):1009–1059. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymgmr>
21. Нарушения цикла образования мочевины: методические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков; Российское общество неонатологов; Национальная ассоциация детских реабилитологов. — 2022. — 72 с. [Narusheniya tsikla obrazovaniya mocheviny: Methodological guidelines. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Genetics; Russian Society of Neonatologists; National Association of Children's Rehabilitologists. 2022. 72 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.pediatr-russia.ru/news/%D0%9C%D0%AO_%D0%BD%D0%B0%D1%80%D1%83%D1%88%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%D0%20%D1%86%D0%B8%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D0%20%D0%BC%D0%BE%D1%87%D0%B5%D0%B2%D0%B8%D0%BD%D1%8B_%D1%80%D0%B5%D0%B4_04.02.22.pdf. Ссылка активна на 03.12.2023.
22. Matsumoto S, Häberle J, Kido J, et al. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet.* 2019;64(9):833–847. doi: <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0614-4>
23. Bernstein L, Rohr F, Van Calcar S. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer; 2015. 277 p. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14621-8>
24. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2019 г. № 2984-р «Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2020 г.». [Order of the Government of the Russian Federation of December 11, 2019 No. 2984-p "Ob utverzhdenii perechnya spetsializirovannykh produktov lechebnogo pitaniya dlya detei-invalidov na 2020 g.". (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73120657>. Ссылка активна на 03.12.2023.
25. Cunningham A, Rohr F, Splett P, et al. Nutrition management of PKU with pegvaliase therapy: update of the web-based PKU nutrition management guideline recommendations. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):155–161. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02751-0>