



INFLUENCE OF UREA CYCLE TO THE SYNTHESIS OF GLUCOSE AND EFFECTIVENESS OF UREA CYCLE TO THE HUMAN ORGANISM

B.R. Abdumuminov

Abdumuminovbobur10@gmail.com

Teacher of Ferghana medical Institute of public health.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11371566>

ARTICLE INFO

Received: 20th May 2024

Accepted: 27th May 2024

Online: 28th May 2024

KEYWORDS

Metabolism, amino acids, ammonium, tri-carbocyl acid cycle, NADH, GTP, ATP, oxaloacetate, creatinine, nephrons, "malate shuttle", gluconeogenesis, hyperammonemia.

ABSTRACT

Urea cycle is one of the main filter part in the human body. Urea is the waste products of the metabolism, urea is product of end amino acids, carbon monoxide and ammonium. Urea accumulates in the human liver as a urea cycle and it stands out with creatinine from nephrons of kidneys. As noticed above, urea is waste products of amino acids and etc., but urea cycle also have advantage positions as a creators of "fumarate" that one of the main elements of the tri-carbocyl acid cycle that produces NADH, GTP and ATP incide of the human cells mitochondrium. Fumarate helps to create oxaloacetate and open "malate shuttle" which helps to provide gluconeogenesis during human fasting thereby provide daily energy, all this processes happen in hepatic cells (hepatocytes). Excess of the urea in the human body provides the destruction of urea metabolism thereby developing intoxication and hyperammonemia (cause of irreversible brain damage). Disorder of urea cycle metabolism and ammonia detoxification is a genetic disorder that results in a deficiency of one of the six enzymes in the urea cycle. These enzymes are responsible for removing ammonia from the blood stream. The urea cycle involves a series of biochemical steps in which nitrogen, a waste product of protein metabolism, is changed to a compound called urea and removed from the blood. Normally, the urea is removed from the body through the urine. In Disorder of urea cycle metabolism and ammonia detoxification, nitrogen builds up in the blood in the form of ammonia, a highly toxic substance, resulting in hyperammonemia (elevated blood ammonia).

**ВЛИЯНИЕ ЦИКЛА МОЧЕВИНЫ НА СИНТЕЗ ГЛЮКОЗЫ И
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛА МОЧЕВИНЫ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА**



Б.Р.Абдумунинов

Abdumuminovbobur10@gmail.com

Преподаватель Ферганского медицинского института общественного здоровья.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11371566>

ARTICLE INFO

Received: 20th May 2024

Accepted: 27th May 2024

Online: 28th May 2024

KEYWORDS

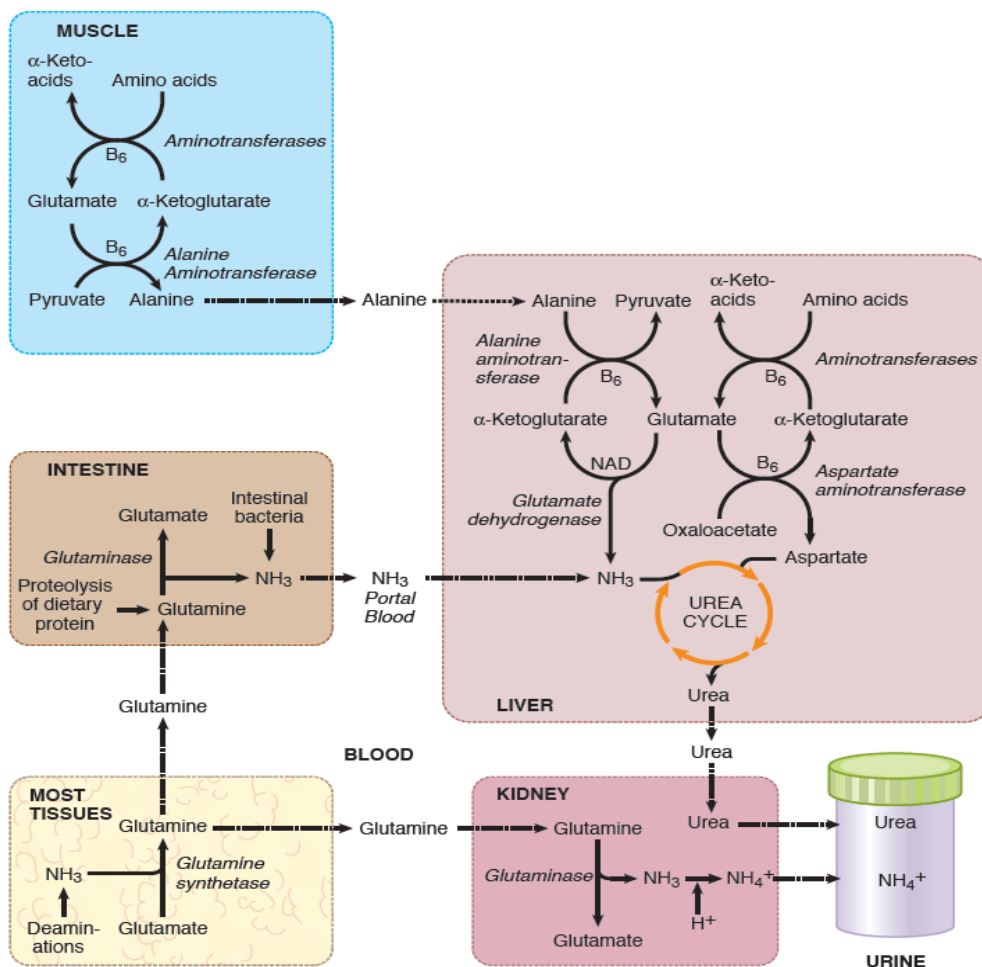
Обмен веществ, аминокислоты, аммоний, цикл трикарбоновых кислот, НАДН, ГТФ, АТФ, оксалоацетат, креатинин, нефроны, «малатный челнок», глюконеогенез, гипераммониемия.

ABSTRACT

Цикл мочевины является одним из основных фильтрующих элементов в организме человека. Мочевина — это отходы обмена веществ, мочевины — продукт образования конечных аминокислот, оксида углерода и аммония. Мочевина накапливается в печени человека в виде цикла мочевины и выделяется вместе с креатинином из нефронов почек. Как отмечалось выше, мочевины является продуктом жизнедеятельности аминокислот и т. д., но цикл мочевины также имеет преимущество в качестве создателя «фумарата», который является одним из основных элементов цикла трикарбоновых кислот, образующих НАДН, ГТФ и АТФ. митохондрий клеток человека. Фумарат помогает создавать оксалоацетат и открывать «малатный челнок», который помогает обеспечить глюконеогенез во время голодания человека, тем самым обеспечивая ежедневную энергию, все эти процессы происходят в клетках печени (гепатоцитах). Избыток мочевины в организме человека приводит к нарушению обмена мочевины, вследствие чего развиваются интоксикация и гипераммониемия (причина необратимого поражения головного мозга). Нарушение метаболизма цикла мочевины и детоксикации аммиака — генетическое заболевание, приводящее к дефициту одного из шести ферментов цикла мочевины. Эти ферменты отвечают за удаление аммиака из кровотока. Цикл мочевины включает в себя ряд биохимических стадий, в ходе которых азот, побочный продукт белкового обмена, превращается в соединение, называемое мочевиной, и удаляется из крови. В норме мочевины выводится из организма через мочу. При нарушении цикла обмена мочевины и детоксикации аммиака азот накапливается в крови в виде аммиака, высокотоксичного вещества, что приводит к гипераммониемии (повышению содержания аммиака в крови).

Введение.

Организм человека обычно поддерживает гомеостаз белков и аминокислот посредством таких процессов, как синтез белка, деградация белка, окисление аминокислот и выработка мочевины. Белки из нашего питания или из эндогенных источников постоянно разлагаются обратно до аминокислот и используются для восстановления белков с очень небольшими потерями (<10%). Суточная скорость обмена белка у человека (250–400 г/сут) во многом превышает уровень потребления белка (50–80 г/сут) [1]. Обмен аминокислот в организме приводит к чрезмерному производству аммиака. Кроме того, аммиак вырабатывается кишечными уреазоположительными бактериями, а также постоянно в процессе метаболизма аминокислот. Следовательно, аммиак необходимо соответствующим образом обезвреживать, а цикл мочевины выполняет важнейшую функцию преобразования аммиака в мочевину. Если этот цикл нарушен, у пациентов развиваются заболевания, проявляющиеся тяжелой гипераммониемией, обычно в неонатальном периоде, вызванные врожденными или вторичными дефектами метаболических ферментов или транспортеров, которые включают цикл мочевины (путь синтеза мочевины) (рис. 1). Гипераммониемия приводит к отеку мозга, летаргии, анорексии, рвоте, гипервентиляции (или гиповентиляции), гипотермии, неврологическому позу и коме. Предотвращение токсичности аммиака для нервной системы является основной целью лечения как первичной, так и вторичной гипераммониемии. (рис. 1)



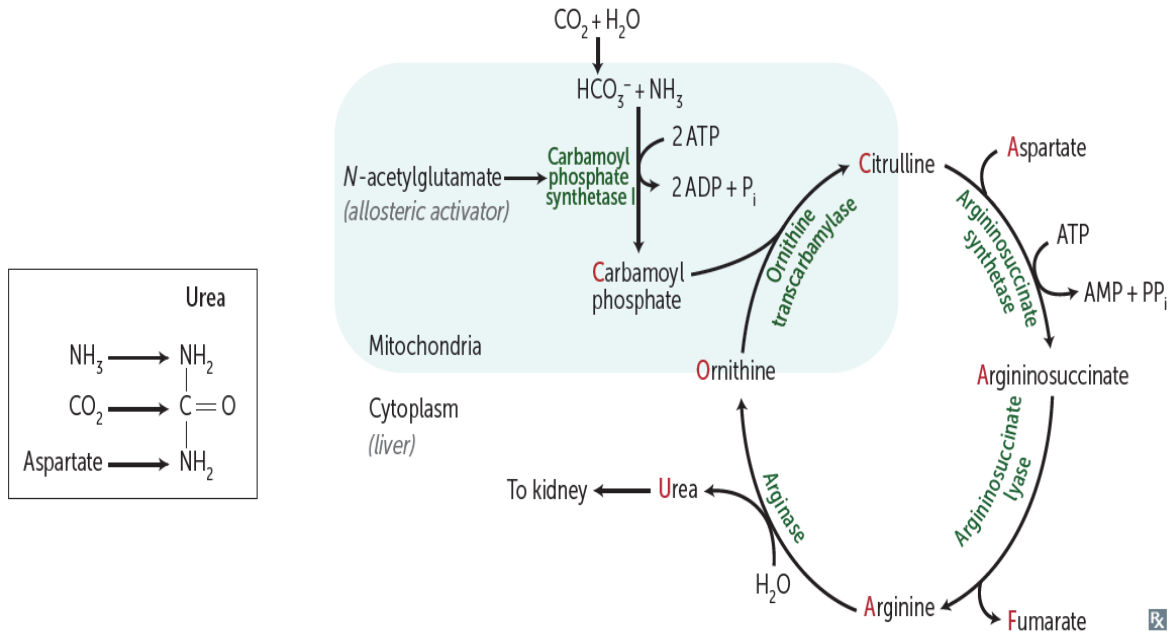


Метаболический каскад цикла мочевины в печени. NH₃ входит в цикл мочевины в форме карбамоилфосфата, и реакция приводит к образованию мочевины, которая может выводиться с мочой. В случае дефицита ОТК избыток карбамоилфосфата попадает в цитозоль и метаболизируется до оротовой кислоты. ASL лиаза аргининоянтарной кислоты, ASS синтетаза аргининоянтарной кислоты, АТФ-аденозинтрифосфат, АсСоА ацетил-КоА, кофермент А СоASH, карбамоилфосфатсинтетаза CPS1, N-ацетилглутаматсинтаза NAGS, митохондриальный орнитинный транспортер 1 ORNT1, орнитинтранскарбамилаза OTC.

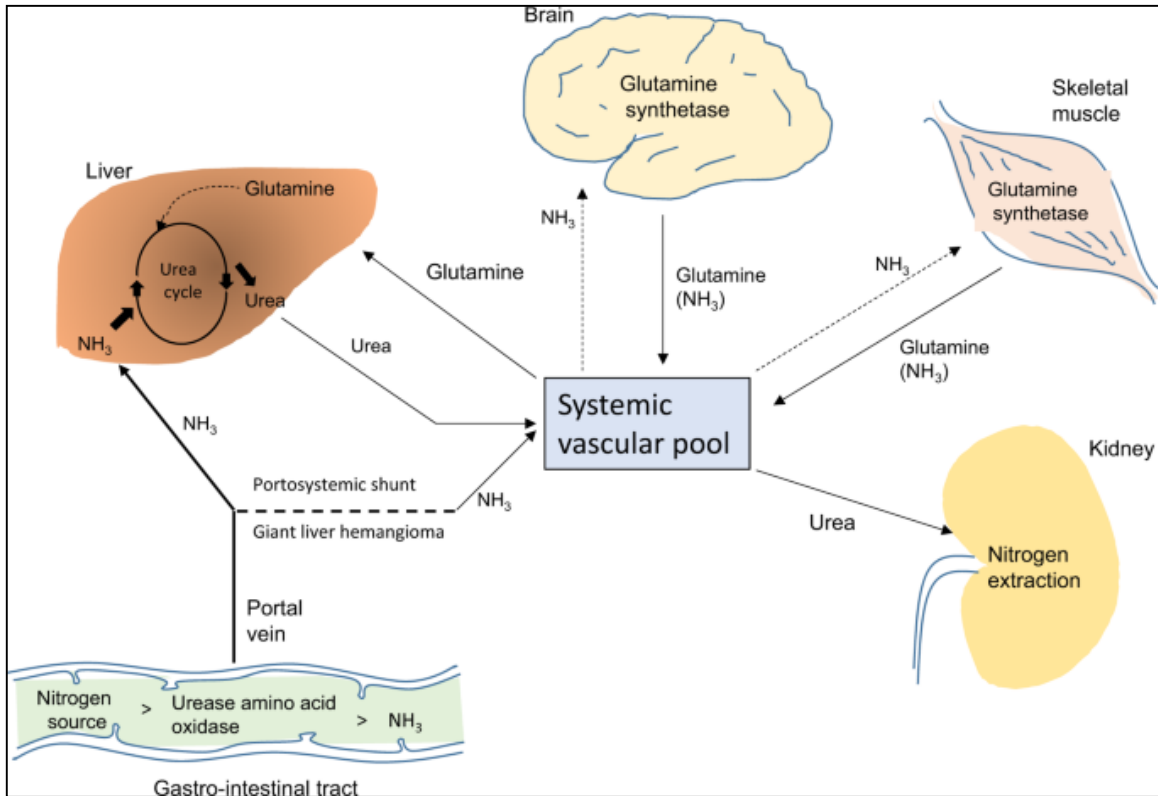
Ферменты, связанные с производством аммиака.

Аммиак образуется с помощью следующих ферментов и путей (рис. 2, 3). В исходных условиях аммиак образуется в результате катаболизма глутамина под действием глутаминазы (эпителиальные клетки слизистой оболочки), глутаматдегидрогеназы (ГДГ; тонкий кишечник) и бактериальной деаминазы (толстый кишечник). Кроме того, мочевина метаболизируется до аммиака бактериальной уреазой (толстый кишечник). Аммиак, образующийся в желудочно-кишечном тракте, накапливается в воротной вене, где концентрация в 2-5 раз выше, чем в большом круге кровообращения, что объясняет гипераммониемию, вызванную портосистемными шунтами. Второй путь продукции аммиака — азотистый обмен, связанный с катаболизмом аминокислот (преимущественно в головном мозге и скелетных мышцах). Важной реакцией выделения аммиака является ГДГ, которая действует как окислительное дезаминирование. Поскольку выделение аммиака имеет решающее значение, GDH регулируется многими веществами. Например, аденозиндифосфат и L-лейцин хорошо известны как аллостерические активаторы, тогда как гуанозинтрифосфат, аденозинтрифосфат (АТФ), длинноцепочечные жирные кислоты, эстрогены, галлат эпигаллокатехина и никотинамидадениндинуклеотид действуют как аллостерические ингибиторы. В нормальных условиях GDH преимущественно катаболизирует глутамат с образованием α-кетоглутарата и аммиака, вероятно, из-за относительно высокой концентрации глутамата и низкой концентрации аммиака, присутствующего в митохондриях; напротив, считается, что в катаболических условиях высокая концентрация α-кетоглутарата и аммиака внутри митохондрий запускает биосинтез глутамата с помощью GDH. Кроме того, высокие концентрации α-кетоглутарата и аммиака способствуют выработке глутамина из глутамата глутаминсинтетазой (GS). Аммиак, вырабатываемый в различных тканях организма, транспортируется в виде глутамина в печень, где эти аминокислоты превращаются в глутамат посредством процесса, называемого трансаминированием, а высвободившийся аммиак метаболизируется до мочевины в цикле мочевины. Глутамин расщепляется на аммиак и глутамат под действием глутаминазы, что особенно важно в печени и почках. Если катаболизм ускоряется при нарушениях функции печени, таких как цирроз или UCD, эта реакция усиливается, и уровень аммиака может повыситься до уровней, способных вызвать повреждение головного мозга. Следовательно, основой лечения пациентов с ЯКД является предотвращение катаболизма и контроль уровня глутамина в плазме, который можно рассматривать как

важный биомаркер общего азотистого метаболизма, а в случае его повышения - как индикатор слишком высокого уровня потребления белка. (рис. 2).



Метаболический фермент и пути поступления аммиака в организм. А Глутаминсинтетазная реакция. Б Глутаминазная реакция. С Аспарагиназная реакция. Д Глутаматдегидрогеназная реакция. (рис. 3).



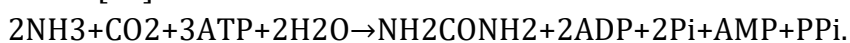
Образование и метаболизм аммиака у человека. В желудочно-кишечном тракте аммиак продуцируется глутаминой слизистой оболочки (кишечник), аденозиндезаминазой слизистой оболочки, глутаматдегидрогеназой (кишечник),



бактериальной деаминазой (толстая кишка) и бактериальной уреазой (толстая кишка). Аммиак из воротной вены и системной крови метаболизируется в мочевины в ходе цикла мочевины. Аммиак также метаболизируется в глутамин под действием глутаминсинтетазы в мозге и скелетных мышцах. Синтезированный глутамин катализируется до аммиака и глутамата глутаминазой в печени.

Ферменты, связанные с циклом мочевины и его нарушениями

Кребс и Хенселейт [10] сообщили в 1932 году, что орнитин активирует синтез мочевины, и описали цикл мочевины как путь, который превращает аммиак в мочевины перед выведением через почки. Биохимическая реакция, приводящая к образованию мочевины из аммиака, осуществляется главным образом в печени и в гораздо меньшей степени в почках. Общий поток энергии цикла мочевины показан в следующем уравнении [10].



Для превращения двух молекул аммиака в мочевины требуется 3 АТФ, а ~10% АТФ, вырабатываемого в митохондриях, расходуется на цикл мочевины. В организме млекопитающих аммиак выделяется в виде фиксированного азота в виде мочевины.

Карбамоилфосфатсинтетаза 1 (CPS1: EC 6.3.5.5)

CPS1 — первый фермент цикла мочевины, ген которого расположен в 2q25. CPS1 катализирует конденсацию аммиака и бикарбоната в карбамоилфосфат в митохондриальном матриксе, для чего необходим аллостерический активатор – N-ацетилглутамат (NAG), магний (Mg^{2+}) и АТФ (рис. 1). CPS1 является ферментом, лимитирующим скорость цикла мочевины. Дефицит CPS1 является аутосомно-рецессивным заболеванием и одним из наиболее тяжелых UCD. По оценкам, распространенность составляет 1/975 000 в США [11] и 1/800 000 в Японии [12]. Обычно клинические симптомы наблюдаются в неонатальном периоде уже через несколько дней после рождения наряду с гипераммониемией, иногда приводящей к смерти, или неврологическим повреждениям, если пациенты выживают. Лабораторные данные демонстрируют гипераммониемию, повышенные концентрации глутамина и аланина в плазме без увеличения оротовой кислоты в моче. Однако в случае подозрительного биохимического профиля необходимо молекулярное тестирование, чтобы отличить дефицит CPS1 от дефицита NAG-синтазы (NAGS).

N-ацетилглутаматсинтаза (NAGS: EC 2.3.1.1)

NAGS катализирует превращение глутамата и ацетил-КоА в NAG, который является аллостерическим активатором CPS1 (рис.1). Мутации гена NAGS, расположенного на 17q21.3, приводят к дефициту NAG и дефекту CPS1, который не может превращать аммиак в карбамоилфосфат в отсутствие NAG. Следовательно, дефицит NAGS приводит к функциональной недостаточности CPS1. Лабораторные исследования и клинические данные не могут отличить NAGS от дефицита CPS1, поэтому требуется молекулярное тестирование. Дефицит NAGS является ультраредким аутосомно-рецессивным заболеванием, точная распространенность которого неизвестна. Поскольку существует эффективное лечение — препарат, который является аналогом НАГС (N-карбамоилглутамат), очень важно быстро и надежно диагностировать дефицит НАГС с помощью анализа генов для раннего вмешательства.



Орнитинтранскарбамилаза (ОТС: EC 2.1.3.3)

ОТС катализирует синтез цитруллина из карбамоилфосфата и орнитина (рис.1). Ген *OTC* расположен на Xp21.1. Таким образом, дефицит ОТС является, как единственное UCD, X-сцепленным генетическим заболеванием [12]. Дефицит безрецептурного препарата является наиболее распространенным заболеванием НЗК с распространенностью 1/63 000 в США [7] и 1/80 000 в Японии [12]. Мутации, которые отменяют активность ОТС, приводят к тяжелой форме заболевания с неонатальным началом, что обычно наблюдается у гемизиготных пациентов мужского пола. Напротив, мутации, которые снижают активность ОТС, но допускают некоторую остаточную функцию фермента, приводят к позднему началу формы, что часто наблюдается у гетерозиготных женщин. Фактически, женщины-носители могут поражаться редко, в зависимости от уровня X-инактивации. Клинические симптомы, наблюдаемые у новорожденных мужского пола, включают тяжелую гипераммониемию, которая обычно проявляется уже через несколько дней после рождения. У пациентов с дефицитом безрецептурных препаратов с поздним началом часто наблюдаются эпизодические симптомы, однако острая гипераммониемия может проявиться в любом возрасте. Лабораторные данные во время эпизода гипераммониемии включают повышенные концентрации глутамина и аланина в плазме, а также особенно повышенный уровень оротовой кислоты в моче (рис. 1). Окончательный диагноз может быть поставлен с помощью генетического анализа или, по крайней мере, у мужчин, измерения активности безрецептурных ферментов в печени.

Аргининосукцинатсинтетаза 1 (ASS1: EC 6.3.4.5)

ASS1 конъюгирует цитруллин и аспартат в цитозоле гепатоцитов с образованием аргининосукцината (рис.1). Цитруллин и аспартат транспортируются в цитоплазму из митохондриального матрикса через орнитинный транспортер *ORNT1* и аспартат-глутаматный переносчик (называемый цитрин) соответственно. Ген *ASS1* расположен на 9q34, а дефицит *ASS1* (называемый цитруллинемией типа I) представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание с широкой фенотипической вариабельностью: от тяжело пораженных пациентов с неонатальной гипераммониемией до бессимптомных детей или взрослых с только биохимическими проявлениями заболевания. Лабораторные данные включают заметное повышение концентрации цитруллина в плазме, повышение концентрации глутамина и аланина в плазме и умеренное повышение уровня оротовой кислоты в моче.

Цитрин (аспартат-глутаматный носитель)

Цитрин действует как переносчик аспартат-глутамата митохондриальной мембраны, кодируемый *SLC25A15*, геном, локализованным на 7q21.3. Мутации в этом гене приводят к нарушению активности цитрина, снижая экспорт аспартата из митохондрий в цитозоль, что приводит к состоянию, при котором аспартат становится недоступным в качестве субстрата *ASS* для генерации аргининосукцината в печени [13]. В неонатальном периоде у пораженных людей уровни различных аминокислот в крови высоки, включая цитруллин, фенилаланин, треонин, тирозин и метионин, а у пациентов также отмечается повышенное содержание галактозы в крови и моче. В неонатальном периоде и младенчестве у пациентов обычно наблюдается внутривнутрипеченочный холестаз,



который часто в некоторой степени проходит спонтанно. После часто бессимптомного периода в детстве у некоторых пациентов симптомы снова появляются в подростковом или взрослом возрасте, проявляясь в основном нейропсихиатрическими симптомами, рецидивирующей гипераммониемией и повышением уровня цитруллина в плазме (поэтому это состояние называется цитруллинемией типа 2), хотя об этом преимущественно сообщается в Азии.

Аргининосукцинатлиаза (ASL; EC: 4.3.2.1)

АСЛ представляет собой цитозольный фермент, который катализирует превращение аргининосукцината в аргинин и фумарат. Ген ASL расположен на 7cen-q11.2 [14]. Мутации этого гена приводят к аргининосукциновой ацидурии, которая является аутосомно-рецессивным заболеванием, и накоплению аргининосукцината в тканях. Существует широкий диапазон тяжести дефицита ASL, при этом клинические и биохимические данные, вероятно, вызваны сочетанием тканеспецифического дефицита аргинина и/или повышения уровня аргининосукцината [15,16]. В случаях неонатального дебюта уже через несколько дней после рождения появляется тяжелая гипераммониемия, высока смертность. Форма с поздним началом связана с когнитивными нарушениями, задержкой роста и дисфункцией печени с гепатомегалией и фиброзом/циррозом печени. Наблюдаются аномалии волос (так называемые узловатый трихорексис), специфичные для этого заболевания. Кроме того, последствия, часто наблюдаемые при дефиците ASL, включают хроническую гепатопатию со склонностью к кровотечениям, вызванную легким повышением уровня трансаминаз и аномалиями факторов свертывания крови. Острые эпизоды тяжелой гипераммониемии возникают, когда пациент находится в катаболическом состоянии, например, во время инфекции. Лабораторные данные включают гипераммониемию, небольшое повышение уровня трансаминаз, неспецифическое повышение концентрации глутамина и аланина в плазме, умеренное повышение концентрации цитруллина в плазме и заметное повышение аргининосукцината в плазме (таблица 1). Аргининосукцинат также обнаруживается в моче и спинномозговой жидкости, причем его концентрации в спинномозговой жидкости выше, чем в плазме.

Аргиназа 1 (ARG1; EC: 3.5.3.1)

Аргиназа 1 (ARG1) катализирует гидролиз аргинина до орнитина и мочевины на заключительном этапе цикла мочевины. Ген ARG1 расположен на участке 6q23. Мутации этого гена вызывают дефектную активность ARG1 и представляют собой аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющее фенотипическую изменчивость. Дефицит ARG1 обычно не характеризуется острой гипераммониемией. Вместо этого у пациентов часто наблюдается задержка развития и прогрессирующая спастичность. У них часто развиваются судороги, гепатомегалия и постепенно утрачиваются прежние интеллектуальные способности. Лабораторные данные включают заметное повышение уровня аргинина в плазме и спинномозговой жидкости и умеренное повышение уровня оротовой кислоты в моче. Концентрация аммиака в плазме либо нормальная, либо незначительно повышена. Экскреция аргинина, лизина, цистина и орнитина с мочой может быть повышенной, но может быть и нормальной. Уровень гуанидиновых соединений в моче (α -кетогуанидиновалерат и альгинат) значительно повышен.



Митохондриальный транспортер орнитина (ORNT1)

Транспорт орнитина из цитозоля в митохондриальный матрикс и экспорт цитруллина из митохондрии в цитозоль осуществляется с помощью ORNT1, который кодируется SLC25A15, расположенным на 13q1. Мутации этого гена вызывают дефицит орнитинтранслоказы (также называемый гиперорнитинемией, гипераммониемией и синдромом гомоцитруллинурии, синдромом ГГГ). Концентрация орнитина в плазме в этом состоянии становится чрезвычайно высокой. Считается, что гомоцитруллин образуется в результате карбамилирования лизина. У большинства больных отмечается интермиттирующая гипераммониемия, сопровождающаяся нарушениями свертываемости крови, признаками спастичности, рвотой, летаргией и комой. Рост аномален, и это отрицательно влияет на интеллектуальное развитие.

Токсичность аммиака.

Аммиак легко проникает через гематоэнцефалический барьер в неионизированной форме. При развитии метаболического кризиса большое количество аммиака может накапливаться в крови, а также в мозге. Гипераммониемия вызывает неврологические дисфункции, такие как тремор, атаксия, судороги, кома и смерть. Однако механизмы поражения головного мозга, вызванные гипераммониемией, до сих пор полностью не выяснены. В нормальном состоянии аммиак быстро метаболизируется до глутамина под действием ГС, преимущественно в астроцитах, печени и скелетных мышцах. Следовательно, концентрацию глутамина в плазме можно рассматривать как индикатор общей азотистой нагрузки организма. Сообщалось, что у пациентов с дефицитом безрецептурного препарата уровень глутамина в мозге повышался в два раза [17]. Считается, что накопление внутриклеточного глутамина в астроцитах является основной причиной повреждения головного мозга, поскольку глутамин осмотически активен и, таким образом, приводит к набуханию астроцитов [18]. Кроме того, гипераммониемия нарушает глутаматергическую нейротрансмиссию и влияет на другие нейромедиаторные системы [19, 20]. Сообщалось, что острая гипераммониемия вызывает эксайтотоксическую гибель клеток, уменьшение количества переносчиков астроцитов, увеличение внеклеточного глутамата, снижение уровня глутамата в мозге и потерю рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) [19,20]. ,21]. Известно, что избыток внеклеточного глутамата является эксайтотоксическим агентом, активирующим N-метил-D-аспарататные (NMDA) рецепторы, что приводит к нарушению метаболизма оксида азота (NO), Na^+/K^+ -АТФазы, дефициту АТФ, митохондриальной дисфункции, накоплению свободных радикалов. и окислительный стресс [22]. Дисбаланс аминокислот также может способствовать повреждению головного мозга, возникающему при UCD. У мышей Spf, имеющих единственную точечную мутацию в гене Otc, в мозгу наблюдалось накопление некоторого количества нейтральных аминокислот (т.е. триптофана, тирозина, фенилаланина, метионина и гистидина), и было высказано предположение, что накопление триптофана может вызывать нарушение серотонинергической нейротрансмиссии. Кроме того, было показано, что в мозге мышей spf снижается содержание АТФ. Недавно сообщалось, что острая гипераммониемия *in vivo* вызывает повышение внеклеточной концентрации калия в



нейронах и активирует изоформу 1 Na⁺-K⁺-2Cl⁻-котранспортера (NKCC1) в нейронах без отека головного мозга, что может быть основной патофизиологией, вызывающей растормаживание нейронов и судороги. .

Симптомы.

Симптомы UCD в некоторой степени коррелируют с уровнем аммиака в организме. Как правило, в неонатальном периоде у пациентов с первичными НКБ наблюдаются неврологические нарушения, такие как аномальная поза, рвота, атаксия, спутанность сознания и раздражительность. Гипервентиляция является распространенным симптомом и вызывает респираторный алкалоз, который усугубляет отек мозга. Если не провести соответствующее вмешательство, у больных развиваются судороги, они впадают в кому и умирают. В более легких случаях клинические симптомы можно распознать по потере аппетита, циклической рвоте, летаргии, поведенческим отклонениям, нарушениям сна, бреду, галлюцинациям и психозу. Вовлечение печени является частой находкой при НЗК. Поражение печени может привести к острой печеночной недостаточности, а также к долгосрочным осложнениям, таким как цирроз печени (описанный в NICCD, CTLN2, OTCD и ASLD) и гепатоцеллюлярная карцинома (описанная в CTLN2, цитруллинемии типа 1 и ASLD).

НЗК можно классифицировать по форме начала.

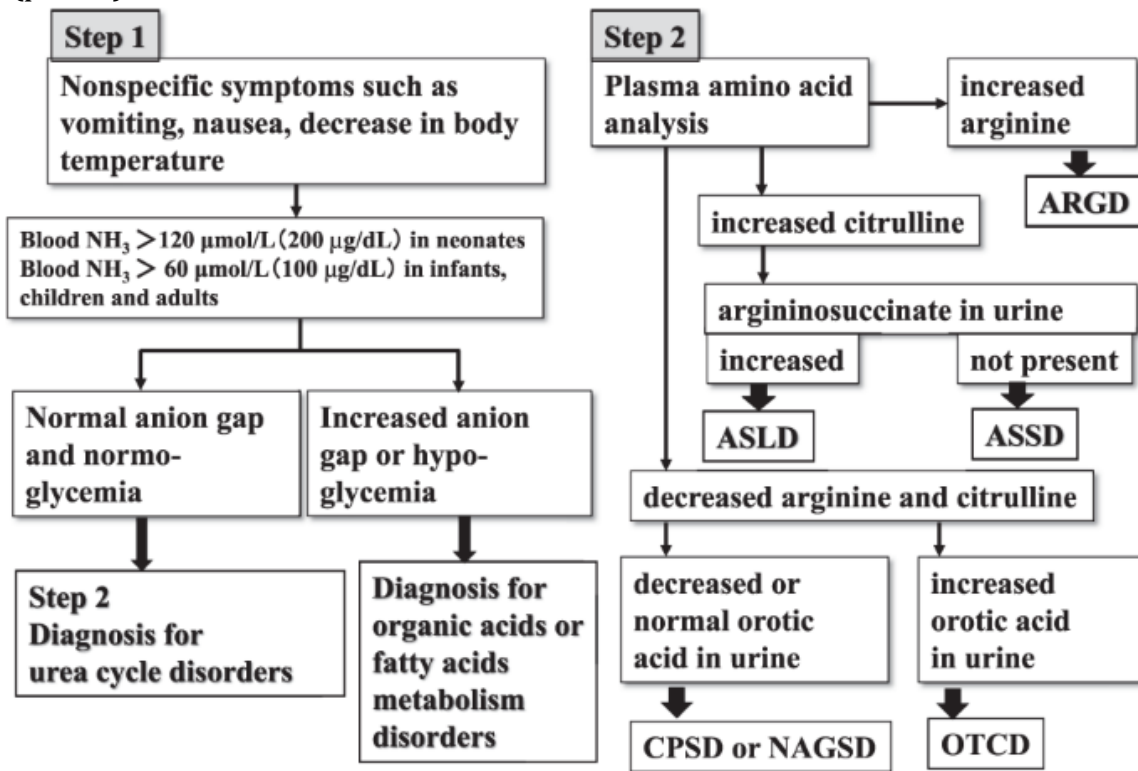
1. Предсимптомная форма: выявляется путем предродовой диагностики (см. «Пренатальное тестирование») или неонатальных скрининговых тестов (см. «Неонатальные скрининговые тесты»).
2. Неонатальная форма: неврологические симптомы (написаны выше), связанные с гипераммониемией в период новорожденности.
3. Форма с поздним началом: неврологические симптомы с гипераммониемией сохраняются с младенчества до взрослого возраста и вызываются несколькими триггерами, приводящими к катаболическим состояниям.

Клиническое исследование и лабораторные исследования для диагностики.

UCD следует в первую очередь подозревать, когда у пациента наблюдается гипераммониемия без метаболического ацидоза и нормальный уровень глюкозы в крови. Консорциумы по UCD в ЕС, США и Японии опубликовали рекомендации, а диагностическая схема показана на рис. 4. В большинстве случаев дисфункция печени не проявляется. Однако были случаи нарушения функции печени, о которых сообщалось и обобщено в обзоре 2017 года [26]. Дефицит ARG и ASL отличается повышенными концентрациями аргинина и аргининоянтарной кислоты соответственно. Гиперцитруллинемия без увеличения аргининоянтарной кислоты указывает на дефицит ASS. У пациента, у которого наблюдается мочевиная оротовая кислота наряду с низкими концентрациями цитруллина и аргинина в плазме, скорее всего, будет диагностирован дефицит безрецептурных препаратов. Если оротовая кислота в моче понижена до нормы или даже снижена в случаях с низкими концентрациями цитруллина и аргинина в плазме, подозревается дефицит CPS1 или NAGS. Синдром ГГГ следует заподозрить в случаях гипераммониемии, связанной с высоким содержанием орнитина в крови и гомоцитруллина в моче. С целью дифференциальной диагностики следует учитывать другие важные заболевания, такие как митохондриальные

нарушения, нарушения окисления жирных кислот, системный сепсис, печеночная недостаточность и портосистемный шунт.

(рис. 4.)



Диагностическая схема диагностики нарушений цикла мочевины (измененная с разрешения N.C.R. Rähä, в «Цикле мочевины», 1976 г.)

Тестирование уровня аммиака в плазме.

Уровни аммиака в плазме следует измерять у пациентов любого возраста при наличии (1) необъяснимого изменения сознания; (2) необычное или необъяснимое неврологическое заболевание; (3) печеночная недостаточность; и (4) подозрение на интоксикацию.

Нормальные уровни, по данным Ассоциации клинической биохимии, написаны ниже:

Недоношенные новорожденные: <150 мкмоль/л (255 мкг/дл)

Доношенные новорожденные: <100 мкмоль/л (170 мкг/дл)

Младенцы и дети: <40 мкмоль/л (68 мкг/дл)

Подростки и взрослые: 11–32 мкмоль/л (19–54 мкг/дл).

Дифференциальный диагноз следует проводить в случае повышения уровня аммиака в плазме и любых симптомов, связанных с гипераммониемией (см. «Симптомы»). Уровни аммиака, превышающие 300 мкмоль/л, являются признаком тяжести заболевания и часто приводят к плохому прогнозу.

Аминокислотный анализ.

Аминокислотный профиль плазмы и мочи у пациентов с UCD может демонстрировать специфические изменения. В частности, анализ аминокислот может выявить накопление аминокислоты-предшественника или уменьшение



промежуточных аминокислот цикла мочевины, возникающее в результате дефектного фермента и тем самым определяющее его. Следовательно, аминокислотный анализ используется для первоначальной биохимической диагностики UCD. Например, у пациентов с дефицитом безрецептурных препаратов уровни глутамина, аланина и глицина в плазме повышаются при снижении уровней цитруллина и аргинина. Типичные примеры профилей аминокислот в UCD представлены в таблице 1.

Мочевая оротовая кислота.

Оротовая кислота является промежуточным продуктом биосинтеза пиримидинов. Экскреция оротовой кислоты с мочой увеличивается при многих UCD, включая дефекты OTC, ASS, ASL, ARG1 и ORNT1 (таблица 1), из-за накопления карбамоилфосфата. При НЗК оротовая кислота является преимущественно маркером дефицита OTC, отличающего ее от дефицита CPS1 (табл. 1 и рис. 1). Биохимически оротовая кислота представляет собой промежуточный продукт биосинтеза пиримидиновых оснований, который образуется дигидрооротатдегидрогеназой из дигидрооротата и превращается в оротидинмонофосфат под действием оротатфосфорибозилтрансферазы. Уровень оротовой кислоты не повышается при дефиците CPS1 или NAGS. Примечательно, что содержание оротовой кислоты в моче коррелирует с клиническим течением и метаболическим статусом в организме. В частности, экскреция оротовой кислоты с мочой увеличивается при нагрузочных тестах с аллопуринолом, которые проводятся для выявления «бессимптомных» женщин-носителей безрецептурного дефицита или для отбора живых доноров для трансплантации печени (ТП). Однако низкая чувствительность этого теста является проблемой, о которой клиницисты должны знать.

Анализ активности ферментов.

Хотя генетический анализ является методом выбора для подтверждения диагноза и пренатального тестирования, анализ активности ферментов может помочь подтвердить диагноз и остаточную активность, если генетический тест не дает четкого результата. Ткань печени, слизистая оболочка кишечника, эритроциты и фибробласты могут быть использованы для анализа активности ферментов в некоторых UCD. В частности, цикл мочевины полностью экспрессируется только в печени, при этом CPS1, OTC и NAGS экспрессируются преимущественно в клетках печени. Следует отметить, что при дефиците OTC, поскольку он представляет собой X-сцепленное заболевание, активность ферментов у пациенток женского пола может в значительной степени варьировать в печени в соответствии с принципом лионизации (т. е. она будет варьировать в зависимости от доли диких -типа к мутантным X-хромосомам, подвергшимся X-инактивации в месте образца).

Генетический анализ.

В настоящее время генетическое тестирование является методом выбора для подтверждения диагноза UCD. Чувствительность генетического анализа варьируется в зависимости от различных заболеваний, но составляет не менее 80%. Подтверждение причинной мутации необходимо для проведения пренатальной диагностики и семейного консультирования. Анализ генов также необходим для различения



дефицитов CPS1 и NAGS, поскольку их невозможно различить только по биохимическим данным (если не проводится ферментный анализ на основе биопсии печени).

Пренатальное тестирование.

Пренатальное тестирование при UCD доступно в нескольких странах для прерывания беременности в тяжелых случаях. Это также может быть показано при более легких UCD или дефиците NAGS (который поддается лечению) по психологическим причинам и для подготовки к перинатальному лечению [30,31,32]. Генетические методы отслеживания мутаций или аллелей заболеваний с использованием образцов ворсин хориона, клеток или культур околоплодных вод [33, 34] полезны, поскольку они дают быстрые и четкие результаты в короткие сроки с небольшим риском для плода. Пренатальные тесты с использованием цитруллина околоплодных вод и АСК также подходят для выявления соответствующих дефицитов ASS и ASL [34,35,36]. Во всех этих случаях пренатальное тестирование требует совместного тщательного консультирования клинических генетиков и специалистов по метаболизму.

Скрининг новорожденных (NBS).

Дефицит NAGS, CPS1 и OTC, как правило, еще не проверяют в большинстве стран из-за низкой специфичности и чувствительности выявления снижения уровня цитруллина с помощью тандемного массового скрининга с высушенными пятнами крови [37]. Скрининг дефицита ASS, ASL и ARG1 проводится в большинстве штатов США, Тайване и Австралии путем оценки уровней цитруллина, ASA и аргинина соответственно в высушенных пятнах крови. Хотя ложноположительных результатов и ложноотрицательных результатов при тяжелых нарушениях ASS и ASL немного [38,39,40], скрининг на дефицит ASL был остановлен в Австрии, поскольку было выявлено много новорожденных, у которых симптомы оставались бессимптомными [41]. Во всех юрисдикциях США, проводящих скрининг гипераргининемии, аргинин считается индикатором начального действия. Несколько программ сообщили об использовании отношения Arg/Orn в качестве вторичного дискриминатора.

Уход.

При выявлении гипераммониемии необходимо срочно снизить уровень аммиака в плазме и защитить от поражения головного мозга. Читателю предлагается ознакомиться с легкодоступными рекомендациями по диагностике и лечению НИЗ в США, Европе и Японии. Каждое руководство (в Европе и США) доступно онлайн [42, 43]. Сотрудничество со специализированными метаболическими центрами имеет важное значение (таблицы 2, 3). В следующих разделах описаны основы лечения UCD.

Клиническое лечение.

В острой фазе гемодиализ или гемодиафильтрация являются наиболее эффективными методами снижения концентрации аммиака в плазме. Метод диализа зависит от состояния больного пациента, имеющегося оборудования и опыта диализной бригады. Например, непрерывную гемодиафильтрацию часто применяют у новорожденных из-за большей безопасности и переносимости. Однако для удаления аммиака рекомендуется любой из методов гемодиализа, тогда как перитонеальный диализ неэффективен и не рекомендуется ни в одном из руководств. Также важно, что



подготовка к гемодиализу занимает несколько часов, а потеря времени коррелирует с повреждением головного мозга. Следовательно, другие варианты обработки должны выполняться параллельно, чтобы добиться быстрого снижения содержания аммиака. Снижения выработки аммиака можно добиться путем внутривенного введения гидрохлорида L-аргинина и средств, удаляющих азот (например, фенилацетата натрия и бензоата натрия). После нагрузочной дозы последнего пациент получает внутривенную поддерживающую дозу, которую переключают на пероральный прием после стабилизации состояния. В острой фазе прием белка следует прекратить. Однако полное удаление белка на срок более 24–48 часов не рекомендуется, поскольку может произойти эндогенный катаболизм белка. Таким образом, важно вводить небольшие количества белка (0,1–0,3 г/кг/день), начиная с ранней стадии (2–3 дня после постановки диагноза). Диетическое управление во время острой декомпенсации показано в Таблице 4. Углеводы и липиды могут использоваться в качестве калорий во время острой фазы, например, путем внутривенного введения глюкозы (используйте не менее 10% растворы) и липидов и/или введения безбелковых препаратов. Молоко через желудочный зонд. Считается, что передовой практикой является как можно более ранний переход от парентерального введения к энтеральному.

References:

1. Шютц Ю. Белковый оборот, уреагенез и глюконеогенез. *Int J Vitam Nutr Res.* 2011;81:101–7.
2. Хаберле Дж., Горг Б., Рутч Ф. и др. Врожденный дефицит глутамина с мутациями глутаминсинтетазы. *N Engl J Med.* 2005;353:1926–33.
3. Джеймс Л.А., Ланн П.Г., Миддлтон С. и Элия М. Распределение активности глутаминазы и глутаминсинтетазы в желудочно-кишечном тракте человека. *Клин Науч.* 1998;94:313–9.
4. Левитт Д.Г. и Левитт М.Д. Желудочно-кишечная уреазы у человека. I Активность уреазы слизистой оболочки. *Гут.* 1966;7:631–5.
5. Левитт Д.Г., Левитт М.Д. Модель гомеостаза аммиака в крови, основанная на количественном анализе азотистого обмена во многих органах, участвующих в производстве, катаболизме и выведении аммиака у человека. *Клин Эксп Гастроэнтерол.* 2018;11:193–215.
6. Мария Мадеваа, Хема Сутоб, Наталья Бланкок, Кристоаль Донапетра. Обмен аммония у человека. *Метаболизм.* 2012;61:1495–511.
7. Плайтакис А., Заганас И. Регуляция глутаматдегидрогеназ человека: значение для глутамата, аммиака и энергетического метаболизма в мозге. *J Neurosci Res.* 2001;66:899–908.
8. Стэнли К.А., Лю Ю.К., Сюй Б.Я., Бурлина А.Б., Гринберг С.Р., Хопвуд, Нью-Джерси, и др. Гиперинсулинизм и гипераммониемия у детей раннего возраста с регуляторными мутациями гена глутаматдегидрогеназы. *N Engl J Med.* 1998;338:1352–7.
9. Купер А.Дж., Джейтнер Т.М. Противоположная роль метаболизма глутамата в поддержании азотистого гомеостаза в нормальном и гипераммониемическом мозге. *Биомолекулы.* 2016;6:1–33. 16



10. Кребс Х.А., Хенселяйт К. Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper.
Клин Воче. 1932; номер 11 (выпуск 18): 757–9. пп