

Клинический случай аргинин-янтарной ацидурии у новорожденного

Л.Ю. Попова¹, А.А. Альбакасова¹ ✉, Е.А. Злодеева¹, А.М. Масагутова², Н.Н. Усенкова²

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, г. Оренбург

² ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» Минздрава Оренбургской области; Россия, г. Оренбург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Представить клиническое наблюдение развития аргинин-янтарной ацидурии (АЯА) у новорожденного.

Основные положения. Рассмотрены основные аспекты клинической картины, диагностики, а также принципы лечения АЯА. Частота АЯА составляет 1 случай на 70 000 новорожденных. Причиной является дефект фермента аргининосукцинатлиазы, сопровождающийся накоплением токсических метаболитов. Авторы акцентировали внимание на развитии клинической симптоматики у пациента. С использованием специализированных методов диагностики — газовой хроматографии и тандем-масс-спектрометрии, а также метода массового параллельного секвенирования — у новорожденного поставили диагноз АЯА. Однако поздняя диагностика АЯА, несмотря на проводимую терапию, привела к летальному исходу.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует важность ранней постановки диагноза у пациентов с врожденным нарушением обмена веществ. Следует помнить, что АЯА — это наследственная патология, диагностировать которую позволяют клиническая симптоматика и использование газовой хроматографии, тандемной масс-спектрометрии, массового параллельного секвенирования.

Ключевые слова: аргинин-янтарная ацидурия, тандем-масс-спектрометрия, массовое параллельное секвенирование, новорожденный.

Для цитирования: Попова Л.Ю., Альбакасова А.А., Злодеева Е.А., Масагутова А.М., Усенкова Н.Н. Клинический случай аргинин-янтарной ацидурии у новорожденного. Доктор.Ру. 2024;23(6):93–97. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-93-97

A Clinical Case of Arginine-Succinic Aciduria in a Newborn

L.Yu. Popova¹, A.A. Albakasova¹ ✉, E.A. Zlodeeva¹, A.M. Masagutova², N.N. Usenkova²

¹ Orenburg State Medical University; 6 Sovetskaya Str., Orenburg, Russian Federation 460014

² Regional Children's Clinical Hospital; 22 Garankin Str., Orenburg, Russian Federation 460060

ABSTRACT

Aim. To present a clinical case of the development of arginine-succinic aciduria (AYAA) of a newborn.

Key points. The main aspects of the clinical performance, diagnosis, as well as the principles of treatment of AYAA are considered. The incidence of ANA is 1 case per 70 000 newborns. The cause is a defect in the enzyme arginine succinath lyase, accompanied by the accumulation of toxic metabolites. The authors focused on the development of clinical symptoms of the patient. Using specialized diagnostic methods — gas chromatography and tandem mass spectrometry, as well as the method of mass parallel sequencing, despite the therapy, led to death.

Conclusion. This clinical case demonstrates the importance of early diagnosis of patients with congenital metabolic disorders. It should be remembered that AYAA is a congenital defect, which can be diagnosed by clinical symptoms and the use of gas chromatography, tandem mass spectrometry, and mass parallel sequencing.

Keywords: arginine-succinic aciduria, tandem-mass spectrometry, mass parallel sequencing, newborn.

For citation: Popova L.Yu., Albakasova A.A., Zlodeeva E.A., Masagutova A.M., Usenkova N.N. A clinical case of arginine-succinic aciduria in a newborn. Doctor.Ru. 2024;23(6):93–97. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-6-93-97

ВВЕДЕНИЕ

Аргинин-янтарная ацидурия (АЯА) — аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное дефектом фермента аргининосукцинатлиазы (АСЛ). АСЛ является ферментом цикла мочевины, основного пути детоксикации аммиака, благодаря которому аргининосукциновая кислота расщепляется до аргинина и фумарата.

Нарушение функционирования и синтеза этого цитозольного фермента приводит к тому, что в крови и моче накапливаются токсические метаболиты, негативно действующие на различные системы органов: центральную нервную систему (ЦНС), мочевыделительную, дыхательную системы, печень и др. Дефект АСЛ проявляется двумя формами развития АЯА: ранней неонатальной и поздней [1]. В случаях неонатального дебюта тяжелая гипераммониемия возникает через несколько дней после рождения, при этом смертность крайне высока. Поздняя форма связана с когнитивны-

ми нарушениями, задержкой роста и дисфункцией печени с развитием гепатомегалии и циррозом.

Одним из таких нарушений является АЯА, или аргинин-сукцинатная ацидурия. Впервые она была зарегистрирована врачом J.D. Allan в 1958 году у двух братьев и сестры, у которых развилось наследственное заболевание с тяжелой умственной отсталостью и грубым нарушением в обмене аминокислот с выделением «необычной аминокислоты в моче» (аргининосукцината) [1].

Врожденные нарушения обмена веществ представляют собой группу наследственных заболеваний, которые вызваны мутациями в определенных генах, приводящими к дефекту выработки белков и/или ферментов. Несмотря на то что по отдельности каждое заболевание встречается редко, в совокупности они становятся распространенной группой патологий. Частота их варьирует в широких пределах и может достигать 1 случая на 800 новорожденных [2].

✉ Альбакасова Акмер Аманжуловна / Albakasova, A.A. — E-mail: albodkb@yandex.ru

АЯА считается вторым по распространенности нарушением цикла мочевины (1 случай на 70 000 новорожденных), однако эпидемиологически достоверные данные отсутствуют [1, 3].

ПАТОГЕНЕЗ АРГИНИН-ЯНТАРНОЙ АЦИДУРИИ

Цикл мочевины состоит из шести последовательных ферментативных реакций, которые способствуют детоксикации организма и превращению азота в мочевину. Дефицит любого из ферментов приводит к нарушениям цикла мочевины, сопровождающимся повышением уровня аммиака в крови. Одним из важных ферментов является АЛС — цитозольный фермент, который катализирует четвертую реакцию в цикле — расщепление аргининосукциновой кислоты до аргинина и фумарата. При дефиците АСЛ аргининосукциновая кислота накапливается в тканях и выводится с мочой, что приводит к состоянию АЯА [4–6].

АСЛ также участвует в цитруллин–NO цикле, она синтезирует оксид азота через NO-синтазу.

В дополнение к накоплению аргининосукциновой кислоты дефицит АСЛ снижает интенсивность синтеза аргинина, который является не только предшественником для синтеза мочевины и орнитина, но и субстратом для синтеза оксида азота, полиаминов, пролина, глутамата, креатина и агматина. Фермент находится в цитозоле и экспрессируется во многих органах, включая фибробласты кожи, почки, тонкий кишечник, мозг (нейроны и астроглию), и эритроцитах, но самые высокие концентрации обнаруживаются в перипортальных гепатоцитах — единственных клетках, экспрессирующих полный цикл мочевины.

АСЛ кодируется геном *ASL*, локализованным в 7q11.21. Ген состоит из 17 554 оснований, а также имеет рамку считывания, кодирующую 464 аминокислотных белка, которые состоят из 16 кодирующих экзонов. Изначально последовательность аминокислот на длинном плече 22-й хромосомы рассматривалась как псевдоген, поскольку в тот период достоверных данных о роли этой последовательности в развитии ацидурии не было. Однако позже признано, что эти аминокислоты кодируют Ig-λ-подобную матричную РНК [7–12].

ASL кодирует белок, который, в свою очередь, образует цитозольный гомотетрамер, а он несет в себе четыре одинаковых активных участка с общей молекулярной массой 187 кД [13].

Поздняя диагностика дефекта АЛС приводит к ухудшению течения заболевания, судорогам, летальному исходу, в том числе в периоде новорожденности.

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА АРГИНИН-ЯНТАРНОЙ АЦИДУРИИ

Клиническая картина дефицита АСЛ вариабельна. Двумя наиболее распространенными формами являются тяжелая неонатальная и поздняя. Клиническая картина тяжелой неонатальной формы характеризуется гипераммониемией в течение первых нескольких дней после рождения. Новорожденные, как правило, выглядят здоровыми в первые сутки, но в течение следующих дней у них отмечаются рвота, вялость, недомогание и отказ от приема пищи. К ранним признакам АЯА относятся тахипноэ, респираторный алкалоз, гепатомегалия и узловатый трихорексис, которые могут указывать на дефицит АСЛ. Неспособность своевременно распознать и вылечить дефект АСЛ приводит к ухудшению течения заболевания, судорогам, коме и смерти [5].

В отличие от неонатальной, проявления поздней формы варьируют от эпизодической гипераммониемии (вызванной острой инфекцией, стрессом или несоблюдением диетичес-

ких и/или медикаментозных рекомендаций) до когнитивных нарушений, поведенческих аномалий и/или неспособности к обучению при отсутствии каких-либо документально подтвержденных эпизодов гипераммониемии [14].

При АЯА может поражаться сердечно-сосудистая система, что проявляется артериальной гипертензией, нарушением проводимости и возбудимости миокарда. Кроме того, поражается ЦНС: возникают когнитивные нарушения, клонические, тонико-клонические или миоклонические судороги. При визуализации головного мозга могут наблюдаться атрофия белого вещества, очаговые инфаркты, гиперинтенсивность в T2-режиме базальных ганглиев, двусторонняя микрокистозная перивентрикулярная лейкомаляция [15].

Первоначальный скрининг аминокислотных нарушений может быть проведен с помощью простых анализов, например колориметрических анализов на хлорид железа, динитрофенилгидразин и цианид-нитропруссид. Тесты на хлорид железа и динитрофенилгидразин со специфическим зеленым цветом можно использовать для ранней диагностики различных аминокислотных патологий. Цианидно-нитропруссидный тест бывает от розового до свекольно-красного цвета [16].

Поскольку эти колориметрические анализы не обладают высокими специфичностью и чувствительностью, отдается предпочтение другим передовым аналитическим методом, таким как высокоспецифичная жидкостная хроматография, газовая хроматография-масс-спектрометрия, сочетание жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией и генетические анализы (секвенирование ДНК, полимеразная цепная реакция ДНК и др.). Они применяются для скрининга и диагностики АЯА [17].

Однако есть отрицательные стороны данных аналитических методов — высокая цена и сложность их проведения, в особенности в развивающихся странах. Для скрининга и диагностики этих редких заболеваний в каждой стране должна быть программа скрининга новорожденных.

Во многих медицинских учреждениях для предварительной постановки диагноза прибегают к классическим методикам, таким как биохимический анализ крови, газовая хроматография мочи и генетические тесты на дефект фермента АСЛ [2, 18].

При тяжелых формах дефицита АСЛ начальная концентрация аммиака в плазме крови (до лечения) может превышать 1000 мкмоль/л, хотя обычно она увеличивается до нескольких сотен мкмоль/л. При более легких неонатальных и поздних формах дефицита АСЛ повышение концентрации аммиака в плазме крови может быть менее выраженным. Содержание аргинино-янтарной кислоты в общем анализе мочи — более 10 000 мкмоль/г по аминокислотному составу мочи [6].

Клинический диагноз подтверждается измерением уровней аммиака и аргининосукцината в плазме. Сообщается об альтернативном сплайсинге транскриптов *ASL* во всех исследованных клетках и тканях, в основном наблюдается делеция экзонов 2 и 7 [19]. В настоящее время разработана специальная матрица для захвата генов, в том числе шести распознанных генов нарушения цикла мочевины, а также *SLC25A13* и *SLC25A15*, кодирующих цитрин и митохондриальный переносчик орнитина, которые играют важную роль в цикле мочевины.

ЛЕЧЕНИЕ АРГИНИН-ЯНТАРНОЙ АЦИДУРИИ

Немедикаментозная терапия, в частности диета, является одним из основных методов лечения АЯА, поскольку она способствует предотвращению долгосрочных нарушений. Белок начинают давать с 25% от потребности с постепенным увеличением дозы в течение нескольких дней. После

проведения диагностики назначается специальная смесь, состоящая из незаменимых аминокислот, кроме тех, которые расщепляются АСЛ [20].

Добавки с аргинином позволяют восполнить его недостаток и способствуют выведению азота через цикл мочевины в виде аргининосукцината, однако долгосрочные наблюдения за пациентами, выявленными в рамках программ скрининга, не показали разницы между теми, кто получал и не получал аргининосукцинат [20].

Для медикаментозной терапии одними из препаратов выбора являются бензоат натрия и фенилбутират, которые стимулируют выведение азота в виде гиппуровой кислоты и фенилацетилглутамина соответственно. Их применяют при легкой степени гипераммониемии.

Использование экстракорпоральных методов детоксикации необходимо при быстром ухудшении состояния. Они показаны при содержании аммиака 250 мкмоль/л и выше [21].

Существуют перспективные разработки новых методов лечения АЯА. В качестве примера приведем исследование гипотермической терапии гипераммониемической энцефалопатии. Эксперименты на животных позволяют предположить, что терапевтическая гипотермия обеспечивает нейропротекцию при энцефалопатии, связанной с гипераммониемией. Кроме того, разрабатываются методы лечения стволовыми клетками и клетками печени.

Трансплантация печени также является одним из альтернативных методов лечения, обеспечивает достаточную ферментативную активность для коррекции дефицита и снижает риск метаболической декомпенсации при ограничении потребления белка с пищей. Однако пересадка печени новорожденным или маленьким детям (в возрасте до 1 года) по-прежнему остается технически сложной задачей и сопровождается высокими заболеваемостью и смертностью [22].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М. родился от четвертой беременности на фоне анемии легкой степени, кольпита у матери. Масса тела — 3850 г, рост — 53 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. При рождении состояние удовлетворительное, находился на совместном пребывании с матерью, к груди приложен на 1-е сутки. Максимальная потеря в массе — 290 г (7,53%), на момент выписки масса тела — 3560 г. На 3-и сутки жизни выписан домой.

Анамнез заболевания. На 4-е сутки жизни мать обратилась к педиатру районной больницы, с жалобами на отказ ребенка от еды, вялость. Она также отметила, что он сосал грудь плохо, не мочился. У новорожденного зафиксированы желтушный синдром, дыхательная недостаточность. После консультации в реанимационно-консультативном центре новорожденных была рекомендована госпитализация в ГАУЗ «Оренбургский областной перинатальный центр», по дороге нарастало угнетение ЦНС, младенца интубировали и поместили на искусственную вентиляцию легких.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) состояние очень тяжелое из-за интоксикации, неврологической симптоматики, дегидратации. Отмечались субфебрилитет, потеря в массе на 8,4%.

Выставлен предварительный диагноз: *Церебральная ишемия III степени, синдром угнетения ЦНС. Кома (по шкале комы Глазго — 3 балла).*

Проведена нейросонография с доплерометрией (НСГ с ДМ): выраженные ишемически-гипоксические изменения головного мозга, резкое обеднение церебрального кровотока, признаки тромбоза сагитального синуса и внутрен-

ней мозговой вены, окклюзии в области бассейна передней мозговой артерии (ПМА) и средней мозговой артерии (СМА), полнокровные стенки сосудов.

К концу 4-х суток нахождения в ОРИТН наблюдались клонические судороги, клиника легочного кровотечения, по данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ), выявлено нарушение функционального состояния ЦНС выраженной степени тяжести, зарегистрирована патологическая пароксизмальная активность. На 5-е сутки имели место эпизоды гипергликемии, которые купировались введением инсулина.

У ребенка произведена tandem-масс-спектрометрия, в результате обнаружено умеренное повышение концентрации цитруллина. Данные изменения могут наблюдаться при АЯА, цитруллинемии 2 типа.

На 24-е сутки госпитализации — отрицательная динамика в виде нарастания отека синдром. На НСГ с ДМ выраженные диффузные ишемически-гипоксические нарушения в головном мозге, вентрикулодилатация с двух сторон, безкостозная форма лейкомаляции (границы желудочков стерты, визуализация затруднена), резкое обеднение церебрального кровотока, окклюзии в области бассейна ПМА и СМА, изменение стенки сосудов.

Ребенок переведен в отделение анестезиологии и реанимации ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» г. Оренбурга, на момент поступления состояние очень тяжелое из-за основного заболевания, неврологической симптоматики, комы III, вторичной дыхательной недостаточности, гемодинамических нарушений. Температура — 36,8 °C, частота сердечных сокращений — 116–130 уд/мин, частота дыхательных движений — 44 в мин, артериальное давление — 80/40 мм рт. ст., SpO₂ — 96%. Масса тела — 3970 г.

Неврологический статус: сознание угнетено до комы III. На осмотр не реагировал, адинамия, атония, арефлексия, 3 балла по шкале комы Глазго. Глаза не открывал, на свет не зажмуривался, фотореакция на свет отсутствовала. D = S, мидриаз. Голова округлой формы, большой родничок 3 × 3 см, выбухал, не был напряжен, расхождение по сагитальному шву до 5 мм. Судороги отсутствовали.

Оценивая соматический статус, стоит отметить сероватый оттенок кожных покровов, пастозность тканей, выслушивание влажных проводных хрипов с обеих сторон, склонность к брадикардии, систолический шум на верхушке и в точке Боткина.

Диагностика у пациента М.

Были проведены лабораторные и инструментальные исследования. Результаты общего и биохимического анализов крови отражены в *таблице*, анализов мочи на аммиак — на *рисунке*.

Газовая хроматография мочи: в моче пациента повышены уровни ряда метаболитов: лактата — до 234,8 ммоль/л, фумаровой кислоты — до 2,4 мМ/моль/л.

Методом массового параллельного секвенирования на приборе Miseq произведен анализ кодирующей последовательности 587 ядерных генов, ассоциированных с развитием наследственных болезней обмена веществ, в том числе митохондриальных. При анализе данных использовалась версия генома человека hg38. В 10-м экзоне гена *ASL* выявлена нуклеотидная замена chr7-66087779-C-T: NM_000048.4:c.706C>T, p.(Arg236Trp) в гетерозиготном состоянии (глубина покрытия точки х96).

Найденный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках The Genome Aggregation Database, v.2.1.1 (gnomAD). Он описан

Таблица. Результаты лабораторных исследований пациента М.

Table. Patient M.'s laboratory results

Параметр	Значение у пациента	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	97	115–165
Гематокрит, %	29,9	35,0–55,0
Эритроциты	$3,26 \times 10^{12}/л$	$3,50–5,50 \times 10^{12}/л$
Тромбоциты	$644 \times 10^9/л$	$100–400 \times 10^9/л$
Лейкоциты	$5,4 \times 10^9/л$	$3,5–10,0 \times 10^9/л$
Нейтрофилы, %	28	35–80
Лимфоциты, %	63	15–50
Моноциты, %	8	2,0–10
Базофилы, %	1	0–5
Эозинофилы, %	1	0–5
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	30	10–15
Общий белок, г/л	51,8	44,0–66,0
Альбумин, г/л	29,4	35,0–52,0
Общий билирубин, мкмоль/л	25,2	3,4–17,0
Мочевина, ммоль/л	3,7	1,8–6,0
Аспартатамино-трансфераза, ЕД/л	111,5	0–82,0
Аланинамино-трансфераза, ЕД/л	60,8	0–56,0
Креатинин, мкмоль/л	34,4	15,0–37,0
Глюкоза, ммоль/л	3,3	4,1–7,0
Калий, ммоль/л	4,5	3,8–5,5
Натрий, ммоль/л	149,5	135,0–155,0
Хлор, ммоль/л	108,4	95,0–110,0
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	1446	0–975,0

в международной базе данных по мутациям человека HGMD (CM072869) как патогенный.

В 17-м экзоне гена *ASL* обнаружена нуклеотидная замена chr7-66092893-T-G: NM_000048.4:c.1376T>G, p.(Leu459Arg) в гетерозиготном состоянии (глубина покрытия точки x108). Этот вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD. Данная миссенс-замена не описана в международных базах данных по мутациям человека HGMD, ClinVar.

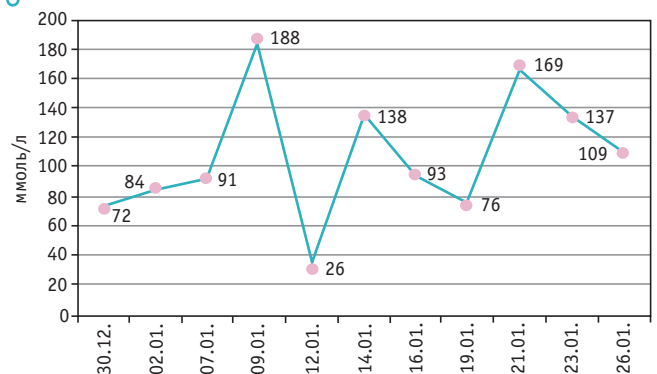
Согласно критериям Американской коллегии медицинской генетики и геномики, выявленный вариант является, вероятно, патогенным. Патогенные варианты в гене *ASL* приводят к нарушению цикла мочевины (АЯА, аутосомно-рецессивный тип наследования, MIM 609310).

НСГ с ДМ: гипоксически-ишемическое поражение паренхимы, дилатация боковых желудочков, признаки вентрикулита.

ЭЭГ: продолженное генерализованное подавление фоновой активности, реактивность на стимулы отсутствовала, эпилептиформная активность не регистрировалась.

Компьютерная томография (КТ) головного мозга: отек головного мозга, не исключается вклинение, КТ-признаки тотального гипоксически-ишемического поражения головного мозга.

Рис. Результат анализа мочи на аммиак в динамике
Fig. Changes in urine ammonia test results



Диагноз

На основе анамнеза заболевания, жалоб, осмотра пациента, а также лабораторных и инструментальных данных был поставлен следующий диагноз: *Врожденное нарушение обмена веществ: аргинин-янтарная ацидурия, подтвержденная молекулярно-генетическими методами.*

Осложнения основного клинического диагноза: *Кома (по шкале комы Глазго — 3 балла). Отек мозга. Судорожный синдром. Полиорганная недостаточность: сердечно-сосудистая, дыхательная, острая печеночная, острое повреждение почек. Вентилятор-ассоциированная двусторонняя очагово-сливная пневмония тяжелой степени, дыхательная недостаточность 3-й степени. Анемия тяжелой степени.*

Сопутствующий диагноз: *Церебральная ишемия 3-й степени, синдром угнетения ЦНС. Синдром ликвородинамических нарушений. Неонатальная пневмония неуточненная.*

Лечение пациента М.

Пациент получал респираторную и инотропную поддержку, частичное или полное парентеральное питание (белок 0,3–0,4 г/кг/сут с постепенным повышением дозы до 1–1,1 г/кг/сут под контролем уровня аммиака в крови; с увеличением калорийности до 110–115% от физиологической потребности за счет растворов), а также антибактериальную, инфузионную, нейротропную терапию (тиопентал натрия 1%, при необходимости с бензодиазепинами), бензоат натрия до 500 мг/кг/сут до нормализации уровня аммиака, карнитин 50 мг/кг/сут.

Однако поздняя диагностика АЯА, несмотря на проводимую терапию, привела к летальному исходу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует важность ранней постановки диагноза у пациентов с врожденным нарушением обмена веществ. Следует помнить, что АЯА — это наследственная патология, диагностировать которую позволяют клиническая симптоматика и использование газовой хроматографии, тандемной масс-спектрометрии, массового параллельного секвенирования.

АЯА — редкая патология с высоким риском летального исхода, что обуславливает актуальность ее дальнейшего изучения.

Благодарности. Авторы выражают благодарность студентам лечебного факультета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России Л.М. Аллахвердиеву и Р.Ю. Колпакову за активное участие в сборе материала и написании рукописи.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Попова Л.Ю. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Альбакасова А.А. — консультирование пациента, анализ и интерпретация данных; Злодеева Е.А. — консультирование пациента, обработка данных, обзор публикаций по теме статьи; Масагутова А.М. — лечение пациента; Усенкова Н.Н. — консультативная и лечебно-организационная помощь в диагностике и лечении пациента.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Popova, L.Yu. — verification of critically important content, approval of the manuscript for publication; Albakasova, A.A. — patient counseling, analysis and interpretation of data; Zlodeeva, E.A. — patient counseling, data processing, review of publications on the topic of the article; Masagutova, A.M. — treatment of the patient; Usenkova, N.N. — advisory and therapeutic organizational assistance in the diagnosis and treatment of the patient.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие / Consent for publication

Родители пациента предоставили письменное информированное согласие на публикацию данных.

The parents of the patient provided written informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Попова Лариса Юрьевна / Popova, L.Yu. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9351-3622. <https://orcid.org/0000-0001-6306-7104>. E-mail: dosropova@vandex.ru

Альбакасова Акмер Аманжуловна / Albakasova, A.A. — к. м. н., старший преподаватель кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9351-3622. E-mail: albodkb@yandex.ru

Злодеева Елена Алексеевна / Zlodeeva, E.A. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460014, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1474-1459. <https://orcid.org/0000-0003-4792-6989>. E-mail: e.a.zlodeeva@orgma.ru

Масагутова Альфия Митхатовна / Masagutova, A.M. — врач-педиатр педиатрического отделения ГАУЗ «ОДКБ». 460060, Россия, г. Оренбург, ул. Гаранькина, д. 22. E-mail: alfyadautova@mail.ru

Усенкова Наталья Николаевна / Usenkova, N.N. — заведующая педиатрическим отделением ГАУЗ «ОДКБ». 460006, Россия, г. Оренбург, ул. Гаранькина, д. 22. E-mail: usenkova72@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Baruteau J., Diez-Fernandez C., Lerner S., Ranucci G. et al. Argininosuccinic aciduria: recent pathophysiological insights and therapeutic prospects. *J. Inher. Metab. Dis.* 2019;42(6):1147–61. DOI: 10.1002/jimd.12047
- Balakrishnan U. Inborn errors of metabolism — approach to diagnosis and management in neonates. *Indian J. Pediatr.* 2021;88:679–89. DOI: 10.1007/s12098-021-03759-9
- Erez A. Argininosuccinic aciduria: from a monogenic to a complex disorder. *Genet. Med.* 2013;15(4):251–7. DOI: 10.1038/gim.2012.166
- Heng T.Y.J., Ow J.R., Koh A.L., Lim J.S.C. et al. To B(enign) or Not to B: functionalisation of variant in a mild form of argininosuccinate lyase deficiency identified through newborn screening. *Clin. Dysmorphol.* 2024;33(1):43–9. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000475
- Hu L., Pandey A.V., Eggmann S., Rüfenacht V. et al. Understanding the role of argininosuccinate lyase transcript variants in the clinical and biochemical variability of the urea cycle disorder argininosuccinic aciduria. *J. Biol. Chem.* 2013;288(48):34599–611. DOI: 10.1074/jbc.M113.503128
- Nagamani S.C.S., Erez A., Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. 2011 Feb 3 [updated 2019 Mar 28]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirza G.M., Pagon R.A. et al., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
- Eisermann M., Ottolenghi C., Lonlay P. Neonatal factors related to survival and intellectual and developmental outcome of patients with early-onset urea cycle disorders. *Mol. Genet. Metab.* 2020;130(2):110–17. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.03.003
- Diez-Fernandez C., Hertig D., Loup M., Diserens G. et al. Argininosuccinate neurotoxicity and prevention by creatine in argininosuccinate lyase deficiency: an in vitro study in rat three-dimensional organotypic brain cell cultures. *J. Inher. Metab. Dis.* 2019;42(6):1077–87. DOI: 10.1002/jimd.12090
- Liu F., Bao L.S., Liang R.J., Zhao X.Y. et al. Identification of rare variants causing urea cycle disorders: a clinical, genetic, and biophysical study. *J. Cell. Mol. Med.* 2021;25(8):4099–109. DOI: 10.1111/jcmm.16379
- Wang Y., Sun Y., Liu M., Zhang X. et al. Functional characterization of argininosuccinate lyase gene variants by mini-gene splicing assay. *Front. Genet.* 2019;10:436. DOI: 10.3389/fgene.2019.00436
- Matsumoto S., Häberle J., Kido J., Mitsubuchi H. et al. Urea cycle disorders — update. 2019;64:833–47. DOI: 10.1038/s10038-019-0614-4
- Balmer C., Pandey A., Rüfenacht V., Nuoffer J.M. et al. Mutations and polymorphisms in the human argininosuccinate lyase (ASL) gene. *Hum. Mutat.* 2014;35(1):27–35. DOI: 10.1002/humu.22469
- Griffin C., Ammous Z., Vance G. Rapid quantification of underivatized allosioleucine and argininosuccinate using mixed-mode chromatography with tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2019;1:121786. DOI: 10.1016/j.jchromb.2019.121786
- Arumugam R., Mani R., Venkatesan A., Sengamalai S. et al. Molecular docking studies of natural compounds of naringin on enzymes involved in the urea cycle pathway in hyperammonemia. *Tropical J. Pharmaceutical Res.* 2020;19(5). DOI: 10.4314/tjpr.v19i5.19
- Zuza M., Gerbaudo G., Molina S., Pereyra M. Aciduria argininosuccinica: informe de un caso de inicio neonatal. *Arch. Argent. Pediatr.* 2021;119(5):508–12. DOI: 10.5546/aap.2021.e508
- Ruoppolo M., Malvagia S., Boenzi S., Carducci C. et al. Expanded newborn screening in Italy using tandem mass spectrometry: two years of national experience. *Int. J. Neonatal Screen.* 2022;8(3):47. DOI: 10.3390/ijns8030047
- Maguolo A., Rodella G., Dianin A., Nurti R. et al. Diagnosis, genetic characterization and clinical follow up of mitochondrial fatty acid oxidation disorders in the new era of expanded newborn screening: a single centre experience. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2020;24:100632. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100632
- Duff C., Alexander I.E., Baruteau J. Gene therapy for urea cycle defects: an update from historical perspectives to future prospects. *J. Inher. Metab. Dis.* 2023;47(1):50–62. DOI: 10.1002/jimd.12609
- Wen W., Yin D., Huang F., Guo M. et al. NGS in argininosuccinic aciduria detects a mutation (D145G) which drives alternative splicing of ASL: a case report study. *BMC Med. Genet.* 2016;17:9. DOI: 10.1186/s12881-016-0273-7
- Hattori A., Okuyama T., So T., Kosuga M. et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 7 underlying argininosuccinic aciduria and Silver-Russell syndrome. *Hum. Genome Var.* 2022;9(1):32. DOI: 10.1038/s41439-022-00211-y
- Fan L., Zhao J., Jiang L., Ma J. et al. Molecular, biochemical, and clinical analyses of five patients with carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020;34(4):e23124. DOI: 10.1002/jcla.23124
- Ediger K., Hicks A., Siriwardena K., Joynt C. Brain-lung-thyroid syndrome in a neonate with argininosuccinate lyase deficiency. *BMJ Case Rep.* 2021;14(3):e241032. DOI: 10.1136/bcr-2020-241032

Поступила / Received: 22.04.2024

Принята к публикации / Accepted: 18.06.2024