

УДК 612.398.194:616-06-053.4

**В.С. Березенко^{1,2}, Х.З. Михайлюк^{1,2}, Я.В. Кречко^{1,2},
О.М. Ткалик¹, М.Б. Диба^{1,2}, А.В. Безпала^{1,2}**

Дефіцит орнітин-транскарбамілази — мало відоме орфанне захворювання в дитячій гепатології (клінічний випадок)

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 111-116. doi 10.15574/SP.2022.127.111

For citation: Berezenko VS, Mykhailiuk KhZ, Krechko YaV, Tkalyk OM, Dyba MB, Bezpala AV. (2022). Ornithine transcarbamylase deficiency is a little-known rare disease in pediatric hepatology (clinical case). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 111-116. doi 10.15574/SP.2022.127.111.

Наведено літературні дані та власне спостереження за пацієнтом дошкільного віку з дефіцитом орнітин-транскарбамілази. Це захворювання характеризується надмірним накопиченням аміаку в організмі, що призводить до ураження нервової системи, шлунково-кишкового тракту та порушення функції печінки. Має генетично обумовлений механізм розвитку, пов'язаний з мутаціями гена ОТС.

Мета — вивчити особливості маніфестації, клінічних проявів, перебігу та діагностики дефіциту орнітин-транскарбамілази.

Клінічний випадок. Дівчинка У. госпіталізована до відділення дитячої гепатології зі скаргами на біль у животі, періодичне блювання, яке супроводжувалося підвищенням рівня ацетону в сечі, а також зі скаргами на дратівливість, плаксивість, емоційну лабільність і підвищення рівня печінкових проб. Під час обстеження виявлено гепатоспленомегалію, за даними лабораторних тестів — коливання рівня трансаміназ крові в межах 4–20 норм, гіперамоніємію, підвищення концентрації оротової кислоти в сечі. Проведено молекулярно-генетичне дослідження та виявлено ген невизначеного носійства ОТС, асоційований з Х-зчепленим дефіцитом орнітин-транскарбамілази. Призначено метаболічну терапію та харчування з обмеженням вмістом білка, для попередження гіперамоніємії.

Висновок. Дефіцит транскарбамілази — рідкісне генетичне захворювання, що характеризується надмірним накопиченням аміаку в організмі з типовою клінічною та лабораторною симптоматикою. Визначення концентрації аміаку та молекулярно-генетичне дослідження є важливою діагностичною складовою в дітей із захворюваннями печінки, поєднаною з ураженням інших органів та систем. Несвоєчасна діагностика та лікування корелюють із тяжкістю захворювання, розвитком непоправних змін, інвалідизації та можливої смерті в ранньому віці.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: дефіцит орнітин-транскарбамілази, аміак, діти.

Ornithine transcarbamylase deficiency is a little-known rare disease in pediatric hepatology (clinical case)

V.S. Berezenko^{1,2}, Kh.Z. Mykhailiuk^{1,2}, Ya.V. Krechko^{1,2}, O.M. Tkalyk¹, M.B. Dyba^{1,2}, A.V. Bezpala^{1,2}

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article reviews literature and demonstrates personal observation of a preschool patient with ornithine transcarbamylase deficiency. This disease is characterized by an excessive accumulation of ammonia in the body, which leads to damage of the nervous system, gastrointestinal tract, and impaired liver function. It has a genetically determined mechanism of development associated with mutations in the OTC gene.

Purpose — to study specific aspects of manifestation, clinical picture, course and diagnosis of ornithine transcarbamylase deficiency.

Clinical case. Girl U. was admitted to the pediatric hepatology department with complaints of abdominal pain, periodic vomiting, accompanied by high ketones in urine test, irritability, tearfulness, emotional lability, and increased liver enzyme levels. Physical exam revealed hepatosplenomegaly. Bloodwork series showed transaminase levels 4–20 times ULN, hyperammonemia, and increased orotic acid in urine. A molecular genetic study was performed, and identified a variant of uncertain significance in the OTC gene associated with X-linked ornithine transcarbamylase deficiency. Metabolic therapy and protein-restricted nutrition were prescribed to prevent hyperammonemia.

Conclusions. Transcarbamylase deficiency is a rare genetic disease characterized by excessive accumulation of ammonia in the body with typical clinical and laboratory symptoms. Detection of ammonia concentration and molecular genetic testing are crucial diagnostic components in children with liver diseases associated with other organs and systems damage. Untimely diagnosis and treatment correlates with the severity of the disease, the development of irreversible changes, disability and possible death in young age.

The study was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki. The informed consent of the child's parents was obtained for the conducted research.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: ornithine transcarbamylase deficiency, ammonia, children.

Дефіцит орнітин-транскарбамілази (ornithine transcarbamylase deficiency — OTCD) є рідкісним Х-зчепленим генетичним захворюванням, з автосомно-рецесивним типом успадкування, характеризується

надмірним накопиченням аміаку в крові та є найпоширенішим спадковим дефектом циклу синтезу сечовини (UCD). Частота поширення OTCD становить 1 випадок на 14–70 000 новонароджених та пов'язаний з мутацією

гена OTC, тоді як загальна частота порушень циклу сечовини становить приблизно 1 випадок на 8 000 новонароджених [2,8]. Ген OTC людини розташований на Xp21.1 хромосомі з довжиною 73 kb, що містить 10 екзонів і 9 інтронів [10]. Мутації гена OTC є дуже гетерогенними, а повторювані варіанти послідовності змінюються залежно від етнічної приналежності. На цей час ідентифіковано понад 400 мутацій та продовжують виявляти мутації *de novo*. Із 341 виявленої мутації 149 — були пов'язані з неонатальним початком гіперамоніємії (протягом першого тижня життя), 70 — спостерігалися в пацієнтів чоловічої статі з більш пізнім початком гіперамоніємії, 121 — були виявлені в гетерозиготних носіїв жіночої статі [18]. За даними літератури, найпоширенішими мутаціями в Японії є R40N і R227 W, а в Іспанії — R129H, R40N і G195R [12,13,20].

Процес експресії гена OTC відбувається як у печінці, так і в кишечнику, але повний цикл експресії — лише в печінці. Орнітин-транскарбамаза (OTC) каталізує утворення цитруліну з орнітину та карбамаїл фосфату. Дефіцит цього ферменту призводить до надлишкової продукції карбамаїлфосфату, який у подальшому зв'язується з аспаратом, утворюючи надлишок оротової кислоти. Діагностично захворювання характеризується підвищенням вмісту оротової кислоти в сечі в умовах підвищеного вмісту аміаку та аланіну в сироватці крові. Аміак, який утворюється при розщепленні білків в організмі, є токсичним, якщо його рівень стає занадто високим. Особливо чутлива до впливу надлишку аміаку нервова система.

Прояви OTCD фенотипово можна поділити на дві групи залежно від часу появи клінічної симптоматики. Можливий ранній (вік початку — ≤ 30 діб після народження) і пізній початок (вік початку — > 30 діб). Найчастіше захворювання реєструється в осіб чоловічої статі та найтяжче перебігає в перші доби життя. Немовлята з неонатальною формою дефіциту OTC є млявими, відмовляються від їжі, порушується регуляція центру дихання та терморегуляції, можливий розвиток судом, коми та ранньої неонатальної смерті. Прогресування захворювання призводить до затримки нервово-психічного розвитку, інтелектуальної недостатності та прогресуючого ураження печінки. У деяких осіб ознаки та симптоми дефіциту OTC можуть бути менш виразними та з'являтися пізніше. Пізня форма захворювання зустрічається як

у чоловіків, так і в жінок. Особи з пізнім початком дефіциту OTC можуть відчувати епізоди зміни психічного статусу, такі як марення, перепади настрою або знижений рівень свідомості, головний біль, періодичне блювання, відраза до білкової їжі та судом. За результатами проведеного дослідження з встановленим діагнозом OTCD, в Японії смертність становить 48,5% серед чоловіків і 25,0% у жінок. У дітей з раннім початком захворювання смертність становить 80,0%, а в осіб із пізнім початком — 24,5% [5]. Переважну більшість гіперамоніємічних кризів провокує посилене споживання білка [16].

Основні симптоми поділяються на дві групи. Для першої характерними є прояви ураження шлунково-кишкового тракту: блювання, відмова від їжі, біль у животі, порушення функції печінки. Другу групу становлять неврологічні прояви: швидка втомлюваність, млявість, дратівливість, судом, затримка нервово-психічного розвитку, порушення сну, головний біль, м'язова гіпотонія, акроанестезія, порушення дихання, різного рівня порушення свідомості з розвитком коми. Симптоматика посилюється після вживання їжі з високим вмістом білка, при голодуванні, інфекціях, травмах, операціях, застосуванні кортикостероїдів та вальпроєвої кислоти [2,8].

Для діагностування різних типів гіперамоніємії визначають вміст аміаку в крові, метаболітів орнітинового циклу в крові та сечі, активність ферменту в біоптатах печінки. Основна діагностична ознака — підвищення аміаку в крові. Вміст аміаку в крові може сягати 6 000 мкмоль/л (у нормі — 60 мкмоль/л). Проте в більшості хронічних випадків рівень аміаку може підвищуватися лише після білкового навантаження або протягом гострих ускладнень захворювання.

Прогноз залежить від тяжкості захворювання та є несприятливим у пацієнтів із ранньою неонатальною формою захворювання.

Профілактика первинних проявів захворювання і гіперамоніємії включає обмеження споживання білка ентерально, призначення спеціальних молочних сумішей і лікарських препаратів, які захоплюють азот (скванджери), а також коферментів і дефіцитних субстратів для стимуляції реакцій орнітинового циклу (аргініну гідрохлорид, цитрулін, орнітин, L-карнітин) за умови збалансованого додаткового вживання незамінних амінокислот [7,9,15].

Незалежно від віку інтенсивну детоксикаційну терапію починають при рівні амонію

понад 200 мкмоль/л (350 мкг/дл). Лікування гострої гіпреамоніємії полягає в повному обмеженні надходження білка на 24–48 год, у тому числі ентерально, при одночасному забезпеченні адекватної гідратації з високим вмістом глюкози. Рекомендують довенне введення 10% розчину глюкози (25–35 мл/кг упродовж 90–120 хв), у якому містяться скванджери — бензоат натрію та фенілацетат натрію. Для стимуляції ферменту N-ацетилглютамат синтетази (NAGS — N-acetylglutamate synthase), який відповідає за весь орнітиновий цикл і виведення сечовини, використовують 10% розчин аргініну гідрохлориду. За необхідності вводять інсулін для підтримки рівня глікемії в межах норми. Для забезпечення енергетичного балансу рекомендують довенне введення ліпідів. Введення білків розпочинають лише при зниженні концентрації аміаку нижче 100 мкмоль/л. Показаннями до гемодіалізу в новонароджених є рівень амонію вище 400 мкмоль/л (700 мкг/дл) або відсутність ефекту від медикаментозної терапії впродовж 4 год [6,19].

Трансплантація печінки є альтернативою медикаментозному лікуванню тяжкої форми OTCD у новонароджених або в разі частих епізодів повторної гіперамоніємії [3,4]. Крім того, трансплантація печінки є варіантом лікування пацієнтів із тяжкими порушеннями циклу сечовини, зокрема, пацієнтів із неонатальною формою захворювання, або в тих, у кого реєструються часті епізоди декомпенсації, незважаючи на оптимальне медикаментозне лікування. Альтернативною терапією розладів циклу сечовини може бути трансплантація гепатоцитів. Проте всі біохімічні та клінічні корекції, описані на сьогодні, є тимчасовими, і після трансплантації гепатоцитів необхідно проводити трансплантацію печінки [14]. Трансплантація гепатоцитів може бути використана разом із допоміжною частковою ортотопічною трансплантацією як ефективне лікування тяжких пацієнтів з OTCD і, ймовірно, поліпшує стан центральної нервової системи [11,14,17].

Мета роботи — дослідити літературні джерела; вивчити особливості маніфестації, клінічних проявів, перебігу та діагностики OTCD.

Клінічний випадок

Дівчинка У., віком 4 роки, госпіталізована до відділення дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

(ДУ «ІПАГ НАМН України») зі скаргами на біль у животі, не пов'язаний з вживанням їжі, періодичне блювання (один раз на 2–3 місяці), яке супроводжувалася підвищенням рівня ацетону в сечі, а також зі скаргами на дратівливість, плаксивість, емоційну лабільність. З анамнезу: дитина — від I вагітності, I пологів, народилася з масою тіла 4050 г шляхом кесаревого розтину (слабкість пологової діяльності) на 42-му тижні. Росла та розвивалася відповідно до віку, від однолітків не відставала, щеплення — за календарем. На думку батьків, перші симптоми захворювання у вигляді блювання, на тлі ацетонемії після вживання молока та молочних продуктів, з'явилися у віці 1 рік. У 3-річному віці з'явилися скарги на біль у животі, почастишали епізоди блювання, періодичне посіпування нижньої щелепи та короткочасне завмирання, дитина стала більш дратівливою, плаксивою.

У 2020 р. в дитини вперше діагностовано підвищення рівня трансаміназ крові: аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 812 Од/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 678 Од/л, гепатомегалію. За результатами обстеження виключено вірусні гепатити: А, В, С; маркери автоімунного гепатиту — ANA (антинуклеарні антитіла), AMA (антимітохондріальні антитіла), LKM-1 (антитіла до мікросом печінки та нирок I типу), ASMA (антитіла до гладких м'язів) — відсутні, встановлено зниження концентрації церулоплазміну в сироватці крові — 0,13 г/л (норма — 0,16–0,45 г/л), за нормальної добової екскреції міді із сечею. Для уточнення діагнозу та визначення тактики лікування хвору госпіталізовано до відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ НАМН України» з попереднім діагнозом «Криптогенний гепатит, метаболічне захворювання печінки? Хвороба Вільсона? Автоімунний гепатит?».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дитини.

На момент госпіталізації на шкірі кистей рук, ліктювих і підколінних ямках та сідничних складках виявлено поодинокі рожеві, папульозне висипання. Відмічено збільшення розмірів печінки за рахунок правої частки, щільно еластичної консистенції. Селезінка на 1,5 см виступає з-під краю лівої реберної дуги. Фізіологічні відправлення — у нормі.

За результатами параклінічного обстеження: лейкоцитоз — $11,17 \times 10^9$ /л, незначне підвищен-

Результати молекулярно-генетичного дослідження У., 4 роки

Ген	Поліморфізм	Зиготність	Варіант
FTCD	c.763C>T (p.Arg255*)	гетерозигота	Патогенний
LARGE1	c.265C>T (p.Arg89*)	Гетерозигота	Патогенний
ACAD8	c.964A>G (p.Met322Val)	Гетерозигота	Невизначеного значення
OTC	c.188T>C (p.Leu63Pro)	Гетерозигота	Невизначеного значення
PAH	c.65C>A (p.Thr22Lys)	Гетерозигота	Невизначеного значення
PHKG2	c.556+5G>T (Intronic)	Гетерозигота	Невизначеного значення
CHIT1	c.1049_1072dup (p.Trp358*)	Гетерозигота	Доброякісний
CHIT1	c.304G>A (p.Gly102Ser)	Гетерозигота	Доброякісний
FAH	c.1021C>T (p.Arg341Trp)	Гетерозигота	Доброякісний (псевдодефіцитна алель)
GALC	c.1685T>C (p.Ile562Thr)	Гомозигота	Доброякісний (псевдодефіцитна алель)
GLA	c.937G>T (p.Asp313Tyr)	Гетерозигота	Доброякісний (псевдодефіцитна алель)

ня вмісту тромбоцитів – 428×10^9 /л, швидкість осідання еритроцитів – 37 мм/год, підвищення рівня трансаміназ: АЛТ – 699 Од/л (норма – нижче 40 Од/л), АСТ – 514 Од/л (норма – нижче 41 Од/л), гамма-глутаміл-транспептидаза – 23 U/l (норма – 3–22 U/l), антифосфоліпідні антитіла та антитіла до тканинної трансглутамінази й дезамінованого пептиду гліадину – негативні. Концентрація 25(OH)D₃ в сироватці крові – 70,7 нмоль/л (недостатність). Лабораторних ознак порушень кальцій-фосфорного обміну та заліза не виявлено. У пацієнтки відмічено біохімічні прояви коагулопатії: зниження протромбінового індексу за Квіком – до 38,4% (норма – 70–130%), подовження протромбінового часу – 26,3 с (норма – 9–13 с), міжнародне нормалізоване відношення – 2,05 с (норма – 0,82–1,22 с). Інші показники – у межах норми. Проведено поглиблене дослідження системи гемостазу і діагностовано певні порушення: зниження факторів II, V, IX, X, підвищення рівня VIII та фактора Вілебранда (фактор II – 74,3 (норма – 79–131), фактор V – 34,1 (норма – 62–139), фактор VIII – 290 (норма – 50–150), фактор IX – 27,4 (норма – 65–150), фактор X – 49,7 (норма – 77–131), фактор Вілебранда (актив.) – 294,0 (норма 49–169), за оцінкою гематолога, отримані результати не вказують на захворювання системи крові, а є свідченням порушення синтетичної функції печінки. За результатами подальшого поглибленого дослідження на предмет метаболічних захворювань показано, що у хворій підвищена концентрація лактату – 4,21 ммоль/л (норма – 0,5–2,2 ммоль/л) та аміаку – 238,2 мкмоль/л (норма – 21–50 мкмоль/л) у сироватці крові, а також незначне зниження концентрації сечовини – 2,6 ммоль/л (норма – 2,76–8,07 ммоль/л), холінстерази – 4839 МОд/л

(норма – 5320–12920 МОд/л). Концентрація оротової кислоти в сечі – у межах норми.

Проведено в динаміці спостереження біохімічних показників крові і виявлено суттєве коливання показників трансаміназ, не пов'язане з лікуванням, АЛТ: 196→699→377→208 Од/л, АСТ 79→514→297→247 Од/л.

За даними ультразвукового дослідження структурних змін із боку паренхіми печінки не виявлено, а встановлено збільшення розмірів печінки: передньо-задній розмір правої частки – 105 мм (норма – 70–75 мм), передньо-задній розмір лівої частки – 43 мм (норма – 35–40 мм). За результатами ендоскопічного дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту діагностовано рефлюкс-езофагіт, еритематозну гастропатію, дуоденогастральний рефлюкс.

Враховуючи гіпертрансаміназемію, зниження концентрації церулоплазміну в сироватці крові, лабораторні прояви коагулопатії, гіперамоніємію, проведено молекулярно-генетичне обстеження в лабораторії «Invitae» (США). Хворій виконано панель лізосомальних розладів накопичення – 53 гени (для виключення хвороби Вільсона) і метаболічну панель – 415 генів. За результатами проведеного дослідження виключено хворобу Вільсона.

У хворій виявлено патогенний ген FTCD, асоційований з автосомно-рецесивним дефіцитом глутамат формамінотрансферази (дане порушення метаболізму фолатів має спектр клінічної неоднорідності від легкої когнітивної затримки до мегалобласної анемії зі значною затримкою розвитку). Патогенний ген LARGE1 (раніше відомий як LARGE) асоційований з автосомно-рецесивною м'язовою дистрофією-дистрогліканопатією тип А6 (дисгліканопатії включають вади розвитку мозку та очей і/або інтелектуальних вад і/або м'язової дистрофії). Жодних характерних з

описаних вище клінічних ознак у пацієнтки не виявлено.

Після виписки з відділення дитячої гепатології дівчинці за кордоном виконано повторне визначення концентрації оротової кислоти в сечі та встановлено підвищення її концентрації — 796 ммоль/моль (норма — 0–4,41 ммоль/моль).

За результатами проведеного обстеження: клінічні симптоми (підвищена збудливість, емоційна лабільність, біль у животі, рецидивне блювання, кетонемія), параклінічного обстеження: гіпертрансаміназемія (до 20 норм), гіперамоніємія (до 5 норм), підвищення концентрації оротової кислоти в сечі (до 160 норм), молекулярно-генетичне дослідження (виявлено ген невизначеного носійства ОТС, асоційований з Х-зчепленим ОТСД), у хворої діагностовано спадковий ОТСД.

Дівчинці призначено дієту з обмеженням білків рослинного і тваринного походження (20 г білка на добу), препарати, які сприяють перетворенню аміаку в сечовину та виведенню — гліцерол фенілбутират, цитрулін, комплекс мікроелементів, вітамінів і заліза. За 4 тижні від початку терапії у хворої нор-

малізувалися показники печінкових проб, знизився рівень аміаку, лактату в крові та оротової кислоти в сечі. Дитина перебуває під спостереженням в місті Гайдельберг (Німеччина) і що 3 місяці проходить планове обстеження.

Висновки

Дефіцит орнітин-транскарбамілази є рідкісним, генетично зумовленим прогресуючим захворюванням із мультисистемними клінічними проявами. Дебют захворювання залежить від клінічної форми та може маніфестувати в будь-якому віці. ОТСД може перебігати під «маскою» інших патологічних станів, а клінічна картина є різноманітною та корелює з вживанням продуктів із високим вмістом білка. Несвоечасність діагностики і терапії призводить до розвитку непоправних змін центральної нервової системи та печінки. Для своєчасної діагностики ОТСД і попередження інвалідизації дітей з гіпертрансаміназемією невстановленого генезу до переліку обстежень доцільно додати визначення в сироватці крові концентрації аміаку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Berezenko VS, Krat VV, Zadoroznaja TD, Andrusishina IM. (2021). Peculiarities of clinical course of Wilson's disease in children. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 4 (116): 6–12. [Березенко ВС, Крат ВВ, Задорожня ТД, Андрусишина ІМ. (2021). Особливості клінічного перебігу хвороби Вільсона в дітей. *Сучасна педіатрія. Україна.* 4 (116): 6–12]. doi: 10.15574/SP.2021.116.6.
- Brusilow SW, Maestri NE. (1996). Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr.* 43: 127–170.
- Darwish AA, Mc Kiernan P, Chardot C. (2011). Paediatric liver transplantation for metabolic disorders. Part 2: metabolic disorders with liver lesions. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 35: 271–280.
- Darwish AA, McKiernan P, Chardot C. (2011). Paediatric liver transplantation for metabolic disorders. Part 1: liver-based metabolic disorders without liver lesions. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 35: 194–203.
- Deyun Lu, Feng Han, Wenjuan Qiu, Huiwen Zhang, Jun Ye, Lili Liang, Yu Wang, Wenjun Ji, Xia Zhan, Xuefan Gu and Lianshu Han. (2020). Clinical and molecular characteristics of 69 Chinese patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 15: 340. doi: 10.1186/s13023-020-01606-2.
- Emergency Regimen for MSUD. (2012). Bristol: British Inherited Metabolic Diseases Group. URL: http://www.bimdg.org.uk/store/enbs//Paper_2_MSUD_ER_959896_6_7_2012_812652_07022015.pdf.
- Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. (2007, May 31). Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med.* 356 (22): 2282–2292.
- Gordon N. (2003). Ornithine transcarbamylase deficiency: a urea cycle defect. *Eur J Paediatr Neurol EJPEN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 7: 115–121.
- Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M et al. (2012). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 7: 32.
- Horwich AL, Fenton WA, Williams KR, Kalousek F, Kraus JP, Doolittle RF et al. (1984). Structure and expression of a complementary DNA for the nuclear coded precursor of human mitochondrial ornithine transcarbamylase. *Science.* 224: 1068–1074.
- Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M et al. (2012). Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis.* 35: 777–785.
- Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, PedrónGiner C, Couce ML, Serrano-Nieto J et al. (2014). Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 9: 187.
- Matsuda I, Tanase S. (1997). The Ornithine Transcarbamylase (OTC) Gene: mutations in 50 Japanese families with OTC deficiency. *Am J Med Genet.* 71: 378–383.

14. Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Shirouzu Y, Taira K, Sakamoto S et al. (2005). Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 11: 1332–1342.
15. Nicolaidis P, Liebsch D, Dale N, Leonard J, Surtees R. (2002). Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child.* 86 (1): 54–56.
16. Pizzi MA, Alejos D, Hasan TF, Atwal PS, Krishnaiengar SR, Freeman WD. (2020). Adult Presentation of Ornithine Transcarbamylase Deficiency: 2 Illustrative Cases of Phenotypic Variability and Literature Review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 15: 340. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01606-2>.
17. Puppi J, Tan N, Mitry RR, Hughes RD, Lehec S, Mieli-Vergani G et al. (2008). Hepatocyte transplantation followed by auxiliary liver transplantation—a novel treatment for ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Transplant.* 8: 452–457.
18. Saori Yamaguchi, Lisa L Brailey, Hiroki Morizono, Allen E Bale, Mendel Tuchman. (2006). Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Hum Mutat.* 27 (7): 626–632.
19. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH (ed.). (2016). *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment.* 6th Edition. Berlin: Springer. URL: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-662-49771-5?page=2#toc>.
20. Tuchman M, Plante RJ, Garcia-Perez MA, Rubio V. (1996). Relative frequency of mutations causing ornithine transcarbamylase deficiency in 78 families. *Hum Genet.* 97: 274–276.

Відомості про авторів:

Березенко Валентина Сергіївна — д.мед.н., проф., зав. відділення захворювань печінки у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. Зав. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>.

Михайлюк Христина Зиновіївна — к.мед.н., зав. Центру дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. Асистент каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-6720-6674>.

Кречко Ярослава Валеріївна — лікар педіатр педіатричного відділення для дітей старшого віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. Асистент каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-6783-5083>.

Ткалик Олена Миколаївна — к.мед.н., н.с. відділення захворювань печінки у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. <https://orcid.org/0000-0002-5449-8399>.

Диба Марина Борисівна — ст.н.с. відділення захворювань печінки у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. Асистент каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-0463-7867>.

Безпала Анна Віталіївна — мол.н.с. відділення захворювань печінки у дітей ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. Асистент каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-3965-8817>.

Стаття надійшла до редакції 29.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.