

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13561-70>

Научная статья

## ТРАНЗИТОРНАЯ ГИПЕРАММОНИЕМИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ВЛИЯНИЕ НА НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

© А.Н. Колчина, О.В. Халецкая, В.Н. Борисова

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Для цитирования: Колчина А.Н., Халецкая О.В., Борисова В.Н. Транзиторная гипераммониемия новорожденных: клинические проявления и влияние на нервно-психическое развитие детей на первом году жизни // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 61–70.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13561-70>

**Актуальность.** Транзиторная гипераммониемия новорожденных (ТГАН) — опасное состояние неонатального периода, не имеющее специфической клинической картины, что часто затрудняет своевременную диагностику. Недостаточная освещенность в литературе проблемы ТГАН, а также необходимость оценки нервно-психического развития (НПР) пациентов в катамнезе послужили основой для проведения данного исследования.

**Цель работы** — оценить клинико-лабораторные проявления ТГАН и ее влияние на нервно-психическое развитие в течение первого года жизни ребенка.

**Материалы и методы.** В ходе исследования 22 доношенных новорожденных были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ТГАН: основную группу ( $n = 11$ ) и группу сравнения ( $n = 11$ ). Всем пациентам была проведена оценка факторов риска, особенностей клинической манифестации ТГАН и неврологических исходов с использованием шкалы КАТ/КЛАМС (речевые функции КАТ, интеллектуальный уровень КЛАМС, моторика) в возрасте 3, 6, 9 и 12 мес.

**Результаты.** Анализ полученных данных показал, что синдром угнетения — ведущий порок в клинической картине ТГАН (81,8 %). Лабораторные изменения характеризуются развитием дыхательной недостаточности ( $p = 0,039$ ), анемией ( $p = 0,023$ ), гипопроотеинемией ( $p = 0,049$ ), гипоальбуминемией ( $p = 0,048$ ), более низкими уровнями натрия в крови ( $p = 0,019$ ). В построенной прогностической модели определения вероятности наличия ТГАН критический уровень отсечения  $p$  составил 20 % ( $p = 0,012$ ). Оценка нервно-психического развития показала, что 41,6 % детей, имевших ТГАН, сохраняют умеренную задержку развития на первом году жизни с преимущественным нарушением формирования моторных навыков.

**Заключение.** Выделение группы риска по формированию ТГАН, своевременное назначение низкобелковой диеты, коррекция посиндромной терапии и контроль за пациентами на первом году жизни позволит избежать тяжелых неврологических нарушений и сократить необходимость в реабилитационных мероприятиях.

**Ключевые слова:** гипераммониемия; новорожденные; метаболический криз; наследственные болезни обмена веществ; низкобелковая диета; транзиторная гипераммониемия; исходы; неврологический дефицит.

Поступила: 24.08.2022

Одобрена: 21.09.2022

Принята к печати: 28.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13561-70>

Research Article

## TRANSIENT HYPERAMMONEMIA IN NEWBORNS: CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS AND NEUROLOGICAL OUTCOMES IN PATIENTS IN THE FIRST YEAR OF LIFE

© Anastasia N. Kolchina, Olga V. Haletskaya, Vera N. Borisova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia

*For citation:* Kolchina AN, Haletskaya OV, Borisova VN. Transient hyperammonemia in newborns: clinical and laboratory parameters and neurological outcomes in patients in the first year of life. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):61-70. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13561-70>

**BACKGROUND:** Transient hyperammonemia in newborns (THAN) is a dangerous condition of the neonatal period that does not have a specific clinical picture, which often makes timely diagnosis difficult. Insufficient coverage of the problem of THAN in the literature, as well as the need to assess the neuropsychiatric development (NPD) of patients in the follow-up, served as the basis for this study.

**AIM:** To evaluate clinical and laboratory manifestations of THAN and its influence on the neuropsychological development during the first year of life.

**MATERIALS AND METHODS:** During the study, 22 preterm newborn patients were divided into 2 groups depending on the presence or absence of THAN: study group ( $n = 11$ ) and comparison group ( $n = 11$ ). All patients were assessed for risk factors, features of clinical manifestation of THAN, and neurological outcomes using the CAT/CLAMS scale at 3, 6, 9, and 12 months of age.

**RESULTS:** Analysis of the obtained data showed that the depression syndrome was the leading one in the clinical picture of THAN (81.8%). Laboratory changes are characterized by the respiratory failure ( $p = 0.039$ ), anemia ( $p = 0.023$ ), hypoproteinemia ( $p = 0.049$ ), hypoalbuminemia ( $p = 0.048$ ), lower blood sodium levels ( $p = 0.019$ ). In the constructed prognostic model for determining the probability of having THAN, the critical cutoff  $p$  level was 20% ( $p = 0.012$ ). Assessment of the neuropsychiatric development showed that 41.6% of children who had THAN maintained a moderate neuropsychiatric development delay in the first year of life with predominant impairment of motor skill formation.

**CONCLUSIONS:** Allocation of a risk group for THAN formation, timely prescription of a low-protein diet, correction of syndromic therapy, and monitoring of patients in the first year of life will help to avoid severe neurological disorders and reduce the need for rehabilitative measures.

**Keywords:** hyperammonemia; newborns; metabolic crisis; inborn errors of metabolism; low-protein diet; transient hyperammonemia; outcomes; neurological delay.

Received: 24.08.2022

Revised: 21.09.2022

Accepted: 28.10.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром гипераммониемии (ГА) — состояние, характеризующееся повышением уровня аммиака в плазме крови свыше 100 мкмоль/л у новорожденных и 50 мкмоль/л у пациентов более старшего возраста. Повышение уровня аммиака, как правило, приводит к тяжелому поражению центральной нервной системы (ЦНС) [1] вследствие проникновения аммиака через гематоэнцефалический барьер, что проявляется такими неспецифическими синдромами, как судорожный синдром, синдром угнетения различной степени тяжести, синдром рвоты [7, 10]. В настоящее время частота встречаемости синдрома ГА описана только для наследственных болезней обмена (НБО) и в среднем составляет около 1 : 30 000 новорожденных (в зависимости от отдельной нозологии) [6].

Причинами ГА, связанной с НБО, становятся в первую очередь нарушения цикла образования мочевины, органические ацидурии, нарушения  $\beta$ -окисления жирных кислот, ряд митохондриальных заболеваний [3, 6, 7]. Данные заболевания достаточно подробно описаны в современной литературе и имеют четкие алгоритмы по лечению и диагностике [1, 5, 6, 10, 11]. Неврологические исходы также освещены, и их выраженность, как правило, зависит от множества факторов: соблюдение низкобелковой диеты (НБД) и ее необходимость, количество, частота и степень тяжести метаболических кризов, уровни ГА в течение жизни [9, 13].

При ГА, не связанной с НБО, неврологические исходы, в первую очередь, будут зависеть от причин развития ГА. Так, при ГА, сопровождающей генетически детерминированные эпилептические энцефалопатии, впервые выявленный судорожный синдром или тяжелые перинатальные гипоксические поражения ЦНС, исходы будут определяться как тяжестью основного заболевания, так и следствием поражения ЦНС высокими концентрациями аммиака [12].

Наименее изучены исходы у детей с транзиторной ГА новорожденных (ТГАН). ТГАН — состояние неонатального периода, характеризующееся повышением уровня аммиака в плазме крови новорожденного выше 100 мкмоль/л. Согласно литературным данным, причинами развития ТГАН являются функциональная незрелость ферментативных систем печени, гипоксия в родах, склонность новорожденных к гиперкатаболизму, физиологический дефицит карнитина в первые дни жизни [1–3]. При ТГАН уровень аммиака может достигать высоких значений, сопоставимых с ГА при НБО, что является риском поражения ЦНС с развитием неврологического дефицита в анамнезе [12]. Своевременное

выявление и коррекция ТГАН позволит предотвратить необратимые изменения в ЦНС.

Недостаточное количество публикаций и противоречивые данные о течении и исходах ТГАН определило необходимость проведения настоящего исследования [9].

*Цель работы* — оценить клинико-лабораторные проявления ТГАН и ее влияние на нервно-психическое развитие в течение первого года жизни ребенка.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрена Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол № 4 от 18.03.2020). Информированное согласие было получено от родителей пациентов в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011\*.

Исследование выполнено на базе ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» Нижнего Новгорода в период с 2017 по 2022 г. Пациенты с синдромом ТГАН наблюдались в отделениях реанимации и интенсивной терапии, патологии новорожденных и недоношенных детей, неврологическом отделении и отделении детей раннего возраста.

ГА оценивалась по уровню аммиака плазмы. Для новорожденных верхняя граница нормы составляет 100 мкмоль/л [6, 8].

Степень тяжести синдрома ГА оценивалась в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [6]: 100–150 мкмоль/л — легкая форма, 150–250 мкмоль/л — средняя, более 250 мкмоль/л — тяжелая.

*Дизайн исследования.* Исследование характеризуется как проспективное когортное, одноцентровое, квази-рандомизированное контролируемое, типа «случай – контроль».

*Критерии включения.* Наличие синдрома ГА (уровень аммиака выше 100 мкмоль/л); отсутствие изменений по данным тандемной масс-спектрометрии и исследованиям мочи на органические кислоты; новорожденные; гестационный возраст на момент рождения более 37 нед.; наличие информированного согласия родителей на проведение исследования.

*Критерии невключения.* Недоношенность; наличие подтвержденного диагноза НБО (с помощью молекулярно-генетических методов исследования); наличие у пациентов на момент исследования: генерализованных бактериальных и вирусных ин-

\* Федеральный закон № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».



**Рис. 1. Алгоритм отбора пациентов для участия в исследовании. НБО — наследственная болезнь обмена**  
**Fig. 1. Algorithm for selecting patients for participation in the study. IEM — inborn errors of metabolism**

фекций, гепатитов инфекционного и неинфекционного генеза, пороков развития, онкологических заболеваний, терминальной стадии хронического заболевания, диагностированного цирроза печени, проявлений острой респираторной вирусной инфекции, обострений хронических заболеваний; отсутствие информированного согласия родителей на участие пациента в исследовании.

Алгоритм отбора пациентов представлен на рис. 1. Основанием для первичного обследования на синдром ГА были угнетение ЦНС различной степени тяжести, судороги, синдром срыгиваний и рвот при отсутствии очевидной причины. Пациентам с выявленным синдромом ГА для подтверждения/исключения диагноза НБО проводилась tandemная масс-спектрометрия, исследование мочи на органические кислоты. В дальнейшем, при наличии отклонений, выполнялось молекулярно-генетическое исследование (полногеномное секвенирование или секвенирование клинического экзона методом NGS).

Основную группу составили 11 новорожденных с ТГАН, соответствующие критериям включения. Для сравнения клинко-лабораторных показателей и неврологических исходов была сформирована группа сравнения. Пациенты группы сравнения были набраны методом «копия-пара» ( $n = 11$ ), с сопоставимой клинической симптоматикой, анамнезом, течением перинатального периода и отличались от основной группы одним признаком — отсутствием синдрома гипераммониемии. Пациентам

основной группы и группы сравнения был проведен анализ наследственного анамнеза, оценка течения перинатального и неонатального периодов, состояния ребенка до клинической манифестации симптомов и клинко-лабораторных особенностей на протяжении течения заболевания.

**Диагностика гипераммониемии.** Определение уровня аммиака проводилось на портативном аммониметре PocketChem BA, индикаторные полоски Ammonia Test Kit II. Для уточнения уровня, превышающего 283 ммоль/л (лимит анализатора), исследовалась венозная кровь с использованием биохимического анализатора Konelab 2400 Randox Laboratories Ltd (по протоколу производителя).

**Оценка неврологических исходов** у новорожденных основной группы и группы сравнения проводилась с использованием шкалы КАТ/КЛАМС в возрасте 3, 6, 9 и 12 мес. Учитывались речевые функции (КЛАМС), интеллектуальный уровень (решение задач, КАТ) и моторика в балльном эквиваленте. Результаты оценивались относительно коэффициента развития (КР). КР больше 75 соответствует нормальному развитию, КР равный или менее 75 соответствует задержке, а при различии показателей КАТ/КЛАМС и моторики — диссоциации развития [4].

**Методы статистического анализа и определение объема выборки.** Статистическая обработка данных проводилась с применением программного обеспечения SPSS Statistics. Необходимое число включенных в исследование пациентов было

определено по формуле Лера для средних величин (при заданной мощности исследования 90 %) и по формуле расчета размера выборки при сравнении двух средних (метод Бланда). Обоснованность размера выборки, учитывая их малое количество, подтверждалась ретроспективно. Был рассчитан минимальный объем выборки, который составил 9 пациентов для каждой группы.

При определении типа распределения использовался критерий Шапиро – Уилка. В связи с типом распределения, отличным от нормального, описательная статистика представлена в виде  $Me$  и межквартильного интервала  $[Q_1-Q_3]$ , обработку данных проводили с помощью непараметрических методов. О статистической значимости различий двух независимых выборок судили по непараметрическому  $U$ -критерию Манна – Уитни.

С целью оценки влияния факторов на результирующую переменную, использовался корреляцион-

ный анализ (коэффициент корреляции Спирмена,  $\rho$  Спирмана), теснота корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока.

Построение прогностической модели вероятности развития ТГАН выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Для исследований типа «до – после» при оценке НПР у пациентов использовался критерий Фридмана. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,005$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Оценка особенностей течения перинатального периода

Статистически значимых различий в частоте встречаемости факторов, отягощающих течение перинатального периода, в сравниваемых группах выявлено не было, анализируемые факторы представлены в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Факторы, отягощающие течение перинатального периода у пациентов сравниваемых групп  
Characteristics of risk factors in the perinatal period in patients of the compared groups

| Характеристика /<br>Characteristic   | Основная группа /<br>Main group<br>(n = 11) | Группа сравнения /<br>Comparison group<br>(n = 11) | p      |
|--|---|--|--------|
| Возраст матери, лет, $Me [Q_1-Q_3]$ / Mother's age, years, $Me [Q_1-Q_3]$  | 30,0 [26,0–33,0]                            | 29,0 [27,0–32,5]                                   | 0,799  |
| Беременность, $Me [Q_1-Q_3]$ / Pregnancy, $Me [Q_1-Q_3]$   | 3,0 [2,0–4,0]                               | 1,0 [1,0–3,0]                                      | 0,104  |
| Роды, $Me [Q_1-Q_3]$ / Childbirth, $Me [Q_1-Q_3]$  | 2,0 [2,0–3,0]                               | 1,0 [1,0–2,0]                                      | 0,118  |
| Осложнения беременности, родов и экстрагенитальная патология матерей /<br>Complications of pregnancy, childbirth and extragenital pathology of mothers |   |  |        |
| Анемия / Anemia  | 4 (33,3 %)                                  | 3 (25 %)   | 0,438  |
| Гипотиреоз матери / Maternal hypothyroidism  | 1 (8,3 %)                                   | 1 (8,3 %)  | 0,738  |
| Вегетососудистая дистония / Vegetative dystonia  | 1 (8,3 %)                                   | 4 (33,3 %)   | 0,185  |
| Острая респираторно-вирусная инфекция / Acute respiratory viral infection  | 3 (25 %)                                    | 1 (8,3 %)  | 0,256  |
| Гестационный сахарный диабет / Gestational diabetes mellitus   | 0   | 3 (25 %)   | 0,124  |
| Нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока /<br>Violation of the utero-placental-fetal blood flow   | 2 (16,6 %)                                  | 2 (16,6 %)   | 0,669  |
| Мекониальные околоплодные воды / Meconium amniotic fluid   | 2 (16,6 %)                                  | 1 (8,3 %)  | 0,462  |
| Преэклампсия / Preeclampsia  | 0   | 1 (8,3 %)  | 0,524  |
| Кесарево сечение / C-section   | 3 (25 %)                                    | 2 (16,6 %)   | 0,450  |
| Состояние новорожденного в раннем неонатальном периоде /<br>The state of the newborn in the early neonatal period                                      |   |  |        |
| АПГАР 1-я минута, $Me [Q_1-Q_3]$ / APGAR1 minute, $Me [Q_1-Q_3]$   | 7,0 [6,0–8,0]                               | 8,0 [7,0–8,0]                                      | 0,349  |
| АПГАР 5-я минута, $Me [Q_1-Q_3]$ / APGAR5 minutes, $Me [Q_1-Q_3]$  | 8,0 [8,0–9,0]                               | 8,0 [8,0–9,0]                                      | 0,557  |
| Острая гипоксия плода / Acute fetal hypoxia  | 4 (33,3 %)                                  | 4 (33,3 %)   | 0,608  |
| Дыхательная недостаточность III степени / Respiratory failure III grade  | 3 (25 %)                                    | 0  | 0,039* |
| Малые аномалии развития / Dysmorphias  | 5 (41,6 %)                                  | 2 (16,6 %)   | 0,175  |

\* Значение статистически значимое. *Примечание.* АПГАР — шкала оценки новорожденного в родовом зале на 1-й и 5-й минутах;  $Me$  — медиана;  $[Q_1-Q_3]$  — межквартильный интервал. \* Values are statistically significant. *Note.* APGAR — Newborn Birth Hall Score Scale for 1 and 5 minutes;  $Me$  — median;  $[Q_1-Q_3]$  — interquartile interval.



Наследственный фактор в 100 % случаев не имел каких-либо особенностей.

Однако обращает на себя внимание, что острая гипоксия плода имела место в обеих группах, но развитие дыхательной недостаточности (ДН) с последующим применением искусственной вентиляции легких, не связанной с респираторным дистресс-синдромом новорожденных, статистически значимо чаще встречалось в группе пациентов с ТГАН ( $p = 0,039$ ). Корреляционных связей между степенью дыхательной недостаточности и уровнем аммиака выявлено не было.

### Клинико-лабораторные особенности пациентов с ТГАН

Медиана возраста дебюта ТГАН у пациентов основной группы составила 12 [8,0; 14,5] дней. Наиболее часто в клинической картине встречался синдром угнетения — диагностирован в 81,8 % ( $n = 9/11$ ). Судорожный синдром выявлялся в 45,5 % ( $n = 5/11$ ), синдром срыгиваний и рвот — в 9,1 % ( $n = 1/11$ ).

При оценке отдельных физиологических параметров и лабораторных показателей было выявлено, что новорожденные с ТГАН имеют склонность к развитию анемии ( $p = 0,023$ ), гипопроотеинемии (0,049) и гипоальбуминемии (0,048). Электролитные нарушения представлены статистически значимыми различиями в уровне натрия, который имеет более низкие значения у пациентов основной группы ( $p = 0,019$ ) (табл. 2).

Была выявлена обратная, статистически значимая корреляционная связь между уровнем аммиака и уровнем гемоглобина ( $\rho = -0,409$ ;  $p = 0,049$ ), общего белка ( $\rho = -0,380$ ;  $p = 0,035$ ) и альбумина ( $\rho = -0,510$ ;  $p = 0,026$ ). Статистически значимых корреляционных связей между уровнем натрия и уровнем аммиака у пациентов основной группы выявлено не было ( $p = 0,288$ ).

На основании полученных данных с помощью метода бинарной логистической регрессии была построена прогностическая модель для определения вероятности наличия ТГАН:

$$p = 1/(1 + e^{-z}) \cdot 100 \%,$$

$$z = 113,089 - 0,001 \cdot X_1 - 0,834 \cdot X_2 - 0,003 \cdot X_3 + 21,98 \cdot X_4,$$

где  $p$  — вероятность возникновения ТГАН, %;  $X_1$  — уровень гемоглобина, г/л;  $X_2$  — уровень натрия, ммоль/л;  $X_3$  — уровень общего белка, г/л;  $X_4$  — наличие ДН, требующей искусственной вентиляции легких (0 — не был применен, 1 — был применен).

Исходя из полученных коэффициентов регрессии, вероятность наличия ТГАН увеличивалась при снижении уровня гемоглобина, общего белка, натрия и альбуминов, а также при развитии ДН, требующей искусственной вентиляции легких. Разделяющее значение логистической функции (критический уровень отсечения)  $p$  составило 20 %. При  $p > 20$  % прогнозировалась высокая вероятность наличия ТГАН, при  $p < 20$  % — низкая вероятность.

Таблица 2 / Table 2

Характеристики отдельных физиологических параметров и лабораторных показателей у пациентов сравниваемых групп,  $Me [Q_1-Q_3]$

Characteristics of selected physiological parameters and laboratory parameters in patients of the compared groups,  $Me [Q_1-Q_3]$

| Характеристика / Characteristic              | Основная группа / Main group ( $n = 11$ ) | Группа сравнения / Comparison group ( $n = 11$ ) | $p$    |
|--|---|--|--------|
| Масса тела при рождении, г / Birth weight, g | 3020 [2715–3230]                          | 3400 [3025–3490]                                 | 0,512  |
| Убыль массы тела, % / Weight loss, %         | 7,0 [5,0–8,1]                             | 7,0 [4,7–7,1]                                    | 0,590  |
| Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l            | 185,5 [144,0–192,0]                       | 192,0 [180,0–196,0]                              | 0,023* |
| Тромбоциты, $10^9$ /л / Platelets, $10^9$ /l | 297,0 [253,0–306,0]                       | 236,0 [211,5–311,0]                              | 0,151  |
| pH   | 7,39 [7,34–7,5]                           | 7,40 [7,37–7,42]                                 | 0,436  |
| Дефицит оснований / Anion gap                | –2,25 [–5,9... –0,7]                      | –3,0 [–4,7... –2,4]                              | 0,079  |
| Лактат, ммоль/л / Lactate, mmol/l            | 2,1 [1,1–5,1]                             | 2,5 [2,0–3,2]                                    | 0,503  |
| Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l           | 3,6 [2,9–4,2]                             | 4,2 [3,6–4,6]                                    | 0,566  |
| Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol/l             | 135,5 [133,0–136,0]                       | 137,0 [136,5–140,5]                              | 0,019* |
| Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/l           | 3,9 [3,7–4,3]                             | 3,7 [3,3–4,6]                                    | 0,423  |
| Кальций, ммоль/л / Calcium, mmol/l           | 0,56 [0,53–0,94]                          | 0,54 [0,47–0,67]                                 | 0,382  |
| Хлор, ммоль/л / Chlorine, mmol/l             | 110,5 [101,5–113,0]                       | 105,0 [102,5–109,5]                              | 0,730  |
| Общий белок, г/л / Total protein, g/l        | 48,2 [43,0–49,0]                          | 55,0 [52,1–56,0]                                 | 0,049* |
| Альбумин, г/л / Albumin, g/l                 | 31,7 [25,8–34,2]                          | 36,5 [35,4–38,2]                                 | 0,048* |
| Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/l      | 48,0 [40,1–58,0]                          | 59,0 [45,0–77,0]                                 | 0,180  |
| Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l             | 4,4 [2,0–4,7]                             | 3,3 [2,7–4,5]                                    | 0,381  |

\*Значения статистически значимые / \*Values are statistically significant.

Снижение уровня гемоглобина, общего белка и его фракций может быть обусловлено процессами гиперкатаболизма в неонатальном периоде, что также приводит к развитию ГА. Более низкие показатели уровня натрия в крови у пациентов с ТГАН могут быть связаны с гипоксией и, как следствие, возможным развитием синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона, печеночной дисфункции, связанной с незрелостью печени или ее гипоксическим повреждением [9].

Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,012$ ). В соответствии с коэффициентом детерминации  $R^2$  Найджелкерка, в полученной прогностической модели были учтены 68,1 % факторов, оказывающих влияние на вероятность возникновения ТГАН.

Чувствительность модели составила 77,8 %, специфичность — 77,8 %, коэффициент Юдена — 0,56.

#### **Применение низкобелковой диеты у пациентов с ТГАН различной степени тяжести**

Тактика ведения пациентов с ТГАН, в первую очередь, включала в себя посиндромную терапию в зависимости от тяжести состояния и превалирующих синдромов, а также применение НБД как основного способа снижения аммониемии [3]. Пациенты с ТГАН легкой степени получали только посиндромную симптоматическую терапию, которая заключалась в применении инфузионной терапии, адекватной респираторной поддержке при необходимости, лечении судорожного синдрома, адекватном энтеральном и парентеральном питании, соответствующим физиологическим потребностям. НБД была применена пациентам с ТГАН средней и тяжелой степени. При НБД уровень потребляемого белка снижался до 0,5–0,8 г/(кг · сут) до момента нормализации показателей аммиака в крови с дальнейшим постепенным расширением под контролем уровня аммониемии.

У пациентов с ТГАН легкой степени тяжести ( $n = 7$ ; медиана уровня аммиака составила 107,85 [104,2–111,5] мкмоль/л) снижение аммониемии отмечалось на фоне симптоматической терапии уже к 2,5 [2,0–3,0] суткам, в связи с чем потребности в НБД у данных пациентов не было. Уровень аммиака достигал нормальных значений к 10,5 [7–14] суткам (89,4 [75,4–103,7] мкмоль/л;  $p = 0,018$ ).

При ТГАН средней ( $n = 2$ ) и тяжелой ( $n = 2$ ) степени тяжести (212,8 [175,3–247,9] мкмоль/л) требовалось применение НБД. На фоне снижения белка в питании новорожденных уровень аммиака в динамике снижался к 6,0 [5,0–8,5] суткам примерно в два раза и достигал нормализации к 11,0 [12,5–14,5] суткам (89,2 [77,1–103,9] мкмоль/л;  $p = 0,049$ ).

#### **Оценка нервно-психического развития пациентов с ТГАН**

При оценке показателей нервно-психического развития пациентов с ТГАН статистически значимые нарушения чаще регистрируются в первые 3 мес. жизни ребенка. Пациенты с ТГАН имели низкие баллы по шкале КАТ/КЛАМС (речевые функции — КЛАМС,  $p = 0,028$ ; интеллектуальный уровень — КАТ,  $p = 0,039$ ; моторное развитие  $p = 0,045$ ). При этом тенденция к более низким показателям НПР у детей прослеживалась на протяжении первого года жизни в основном в связи с задержкой формирования моторных навыков (табл. 3).

При оценке НПР у пациентов с ТГАН в зависимости от степени тяжести синдрома ГА статистически значимых различий выявлено не было, но обращает на себя внимание тенденция к более низким показателям НПР у пациентов с тяжелой ГА по всем 3 показателям шкалы. 41,6 % детей, имевших ГА средней или тяжелой степени тяжести, сохраняли умеренную задержку НПР на первом году жизни с преимущественным нарушением формирования моторных навыков (табл. 4).

К возрасту 1 года пациенты с ТГАН легкой степени тяжести компенсировали нарушения НПР — показатели КАТ/КЛАМС превышали отметку 75 баллов. У пациентов с ТГАН средней и тяжелой степени сохранялась задержка развития на протяжении первого года жизни, что требовало продолжения реабилитационных мероприятий после 1 года жизни.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

В ходе исследования было выявлено, что ТГАН не имеет специфических клинических проявлений, но оказывает влияние на НПР ребенка на первом году жизни. Превалирующим синдромом в клинической картине является синдром угнетения ЦНС, в связи с чем данные пациенты, а также пациенты с судорожным синдромом, синдромом рвот в неонатальном периоде должны быть обследованы на предмет наличия у них ГА.

Несмотря на то что в ходе исследования не выявлена корреляционная связь между степенью ДН и уровнем аммиака, статистически значимые различия по наличию тяжелой ДН в исследуемых группах позволяют предположить возможную роль ТГАН в развитии дыхательных нарушений у новорожденных. Данный феномен требует дальнейшего глубокого изучения, в первую очередь путем расширения обследуемой выборки.

Сочетание перечисленных выше клинических проявлений с такими лабораторными изменениями,

Таблица 3 / Table 3

Показатели нервно-психического развития пациентов основной группы и группы сравнения в возрасте 3, 6, 9 и 12 мес. жизни по данным шкалы КАТ/КЛАМС,  $Me [Q_1-Q_3]$

Indicators of neuropsychiatric development in patients of the main group and the comparison group at the age of 3, 6, 9 and 12 months of life according to the CAT/CLAMS scale,  $Me [Q_1-Q_3]$

| Характеристики / Characteristics | Основная группа / Main group | Группа сравнения / Comparison group | <i>p</i> |
|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|----------|
| 3 месяца / 3 months              |                              |                                     |          |
| КЛАМС / CLAMS                    | 66,0 [33,0–83,0]             | 100,0 [66,0–100,0]                  | 0,028*   |
| КАТ / CAT                        | 65,5 [33,0–91,5]             | 100,0 [74,5–100,0]                  | 0,039*   |
| Моторика / Motor skills          | 58,0 [24,5–74,5]             | 66,0 [66,0–100,0]                   | 0,045*   |
| 6 месяцев / 6 months             |                              |                                     |          |
| КЛАМС / CLAMS                    | 76,0 [41,5–95,5]             | 83,0 [71,5–83,0]                    | 0,443    |
| КАТ / CAT                        | 70,5 [33,0–87,0]             | 83,0 [74,5–87,0]                    | 0,242    |
| Моторика / Motor skills          | 70,5 [33,0–91,5]             | 71,5 [66,0–83,0]                    | 0,443    |
| 9 месяцев / 9 months             |                              |                                     |          |
| КЛАМС / CLAMS                    | 88,0 [44,0–94,0]             | 85,5 [77,0–91,0]                    | 0,755    |
| КАТ / CAT                        | 82,5 [35,5–88,0]             | 88,0 [77,0–91,0]                    | 0,347    |
| Моторика / Motor skills          | 71,5 [33,0–94,0]             | 77,0 [66,0–82,5]                    | 0,590    |
| 12 месяцев / 12 months           |                              |                                     |          |
| КЛАМС / CLAMS                    | 75,0 [45,5–89,0]             | 83,0 [83,0–91,0]                    | 0,143    |
| КАТ / CAT                        | 79,0 [37,0–91,0]             | 83,0 [83,0–91,0]                    | 0,443    |
| Моторика / Motor skills          | 75,0 [33,0–89,0]             | 83,0 [70,5–87,0]                    | 0,671    |

\* Значения статистически значимые / \* Values are statistically significant.

Таблица 4 / Table 4

Показатели нервно-психического развития пациентов с транзиторной гипераммониемией новорожденных в зависимости от степени тяжести синдрома гипераммониемии,  $Me [Q_1-Q_3]$

Indicators of the neuropsychiatric development of patients with transient hyperammonemia in newborns, depending on the severity of the hyperammonemia syndrome,  $Me [Q_1-Q_3]$

| Характеристики шкалы /<br>Scale characteristics | Степени тяжести синдрома гипераммониемии /<br>The severity of hyperammonemia syndrome |   |   | p     |
|---|---|---|---|-------|
|   | легкая степень тяжести /<br>mild severity<br>(n = 7)                                  | средняя степень тяжести /<br>moderate severity<br>(n = 2) | тяжелая степень тяжести /<br>severe severity<br>(n = 2) |       |
| КЛАМС / CLAMS                                   |   |   |   |       |
| 3 месяца / 3 months                             | 74,5 [50,0–100,0]   | 66,5 [33,0–83,0]  | 33,0 [10,0–66,0]  | 0,498 |
| 6 месяцев / 6 months                            | 87,0 [50,0–100,0]   | 71,5 [49,5–88,5]  | 37,5 [10,5–75,0]  | 0,454 |
| 9 месяцев / 9 months                            | 91,0 [55,0–100,0]   | 82,5 [55,0–88,0]  | 47,0 [10,5–94,0]  | 0,623 |
| 12 месяцев / 12 months                          | 89,0 [77,0–100,0]   | 75,0 [45,5–75,0]  | 43,5 [10,0–87,0]  | 0,297 |
| p   | 0,708   | 0,091   | 0,392   | –     |
| КАТ/ CAT  |   |   |   |       |
| 3 месяца / 3 months                             | 74,5 [50,0–100,0]   | 66,5 [33,0–91,5]  | 32,5 [10,0–65,0]  | 0,477 |
| 6 месяцев / 6 months                            | 87,0 [50,0–100,0]   | 66,0 [41,0–74,5]  | 37,5 [10,0–75,0]  | 0,394 |
| 9 месяцев / 9 months                            | 88,0 [55,0–100,0]   | 71,5 [41,0–82,5]  | 44,0 [10,0–88,0]  | 0,556 |
| 12 месяцев / 12 months                          | 91,0 [83,0–100,0]   | 70,5 [37,0–75,0]  | 45,5 [10,0–91,0]  | 0,228 |
| p   | 0,599   | 0,337   | 0,392   | –     |
| Моторика / Motor skills                         |   |   |   |       |
| 3 месяца / 3 months                             | 74,5 [50,0–100,0]   | 41,5 [24,5–58,0]  | 33,0 [10,0–66,0]  | 0,342 |
| 6 месяцев / 6 months                            | 91,5 [66,0–100,0]   | 58,0 [33,0–71,5]  | 37,5 [10,0–75,0]  | 0,324 |
| 9 месяцев / 9 months                            | 91,0 [75,0–100,0]   | 60,5 [35,5–71,5]  | 37,5 [10,0–75,0]  | 0,528 |
| 12 месяцев / 12 months                          | 89,0 [77,0–100,0]   | 66,5 [33,0–75,0]  | 43,5 [10,0–87,0]  | 0,268 |
| p   | 0,904   | 0,419   | 0,392   | –     |



как гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия и анемия, позволяют выделить группу новорожденных, угрожаемых по формированию ТГАН.

Анализ состояния НПР в катамнезе показал, что дети со средней и тяжелой ТГАН сохраняют умеренную задержку НПР на протяжении первого года жизни. В связи с этим пациенты со среднетяжелой и тяжелой ГА с целью улучшения неврологических исходов и предупреждения тяжелого поражения ЦНС требуют обязательного применения НБД под контролем уровня аммониемии. Нормализация уровня аммиака регистрировалась на 11,0 [12,5; 14,5] сутки.

ГА легкой степени тяжести, как правило, купируется на фоне проведения симптоматической терапии уже к 10,5 [7,0; 14,0] суткам.

В связи с тем, что в литературе исследования по данной теме представлены клиническими случаями [9] и небольшими когортными исследованиями [3, 13], ТГАН требует дальнейшего изучения с целью формирования более подробного представления о патогенезе состояния и его профилактики.

## ВЫВОДЫ

1. Медиана возраста дебюта ТГАН составила 12 [8,0; 14,5] дней. Основные клинические проявления ТГАН в неонатальном периоде: синдром угнетения (81,8 %), а также судорожный синдром и синдром срыгиваний и рвот.

2. ТГАН сопровождается развитием ДН ( $p = 0,039$ ), анемией ( $p = 0,023$ ), гипопротеинемией ( $p = 0,049$ ), гипоальбуминемией ( $p = 0,048$ ), а также более низкими уровнями натрия в крови ( $p = 0,019$ ). В построенной на основании этих данных прогностической модели определения вероятности наличия ТГАН критический уровень отсечения  $p$  составил 20 %. При  $p > 20$  % прогнозируется высокая вероятность наличия ТГАН ( $p = 0,012$ ).

3. Нарушения НПР при ТГАН статистически значимо чаще регистрируются в первые 3 мес. жизни ребенка. 41,6 % детей, имевших ТГАН средней или тяжелой степени тяжести, сохраняют умеренную задержку НПР на первом году жизни с преимущественным нарушением формирования моторных навыков, что требует проведение реабилитационных мероприятий на первом году жизни.

4. Тактика ведения пациентов с ТГАН включает в себя симптоматическую терапию у пациентов с ТГАН легкой степени тяжести (уровень аммиака до 150 мкмоль/л) и посиндромную терапию в комбинации с НБД при ГА средней и тяжелой степени тяжести (свыше 150 мкмоль/л).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Фелькер Е.Ю., и др. Нарушения цикла синтеза мочевины как причина острой церебральной недостаточности у детей: случай из практики // Вестник интенсивной терапии. 2017. № 1. С. 73–79. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-1-74-80
2. Алешина Е.И., Бельмер С.В., Бехтерева М.К., и др. Неонатальная гастроэнтерология. Санкт-Петербург: СПбГПМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020.
3. Дегтярева А.В., Киртбая А.Р., Соколова Е.В., и др. Неонатальная гипераммониемия — транзитное состояние или маркер наследственных болезней обмена веществ? // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2018. № 1. С. 96–102. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-00013
4. Кешишян Е.С. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста в практике педиатрам / под ред. Е.С. Кешишяна, Е.С. Сахаровой, Г.А. Алямовской. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 104 с.
5. Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. Т. 2. 2-е изд., перераб. и доп. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2019.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации. Нарушения цикла образования мочевины / под ред. А.А. Баранова, Т.Э. Боровика, Т.В. Бушуевой, и др. Москва, 2022.
7. Ali R., Nagalli S. Hyperammonemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

8. Bélanger-Quintana A., Arrieta Blanco F., Barrio-Carreras D., et al. Recommendations for the diagnosis and therapeutic management of hyperammonaemia in paediatric and adult patients // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, No. 13. ID2755. DOI: 10.3390/nu14132755
9. Brar G., Thomas R., Bawle E.V., Delaney-Black V. Transient hyperammonemia in preterm infants with hypoxia // *Pediatr Res*. 2004. Vol. 56. ID671. DOI: 10.1203/00006450-200410000-00052
10. Hertz L., Song D., Peng L., Chen Y. Multifactorial effects on different types of brain cells contribute to ammonia toxicity // *Neurochem Res*. 2017. Vol. 42, No. 3. P. 721–736. DOI: 10.1007/s11064-016-1966-1
11. Niemi A.-K. Neonatal presentations of metabolic disorders // *Neoreviews*. 2020. Vol. 21, No. 10. P. 649–662. DOI: 10.1542/neo.21-10-e649
12. Wajner M. Neurological manifestations of organic acidurias // *Nat Rev Neurol*. 2019. Vol. 15, No. 5. P. 253–271. DOI: 10.1038/s41582-019-0161-9
13. Walker V. Ammonia metabolism and hyperammonemic disorders // *Adv Clin Chem*. 2014. Vol. 67. P. 73–150. DOI: 10.1016/bs.acc.2014.09.002
4. Keshishyan ES. *Otsenka psikhomotornogo razvitiya rebenka rannego vozrasta v praktike pediatrii*. Keshishyan ES, Sakharova ES, Alyamovskaya GA, editors. Moscow: GEHOTAR-Media, 2020. 104 p. (In Russ.)
5. Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Vol. 2. 2<sup>nd</sup> edition. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2019. (In Russ.)
6. Baranov AA, Borovik TEh, Bushueva TV, et al, editors. *Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi federatsii. Metodicheskie rekomendatsii. Narusheniya tsikla obrazovaniya mocheviny*. Moscow, 2022. (In Russ.)
7. Ali R, Nagalli S. *Hyperammonemia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
8. Bélanger-Quintana A, Arrieta Blanco F, Barrio-Carreras D, et al. Recommendations for the diagnosis and therapeutic management of hyperammonaemia in paediatric and adult patients. *Nutrients*. 2022;14(13):2755. DOI: 10.3390/nu14132755
9. Brar G, Thomas R, Bawle EV, Delaney-Black V. Transient hyperammonemia in preterm infants with hypoxia. *Pediatr Res*. 2004;56:671. DOI: 10.1203/00006450-200410000-00052
10. Hertz L, Song D, Peng L, Chen Y. Multifactorial effects on different types of brain cells contribute to ammonia toxicity. *Neurochem Res*. 2017;42(3):721–736. DOI: 10.1007/s11064-016-1966-1
11. Niemi A.-K. Neonatal presentations of metabolic disorders. *Neoreviews*. 2020;21(10):649–662. DOI: 10.1542/neo.21-10-e649
12. Wajner M. Neurological manifestations of organic acidurias. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(5):253–271. DOI: 10.1038/s41582-019-0161-9
13. Walker V. Ammonia metabolism and hyperammonemic disorders. *Adv Clin Chem*. 2014;67:73–150. DOI: 10.1016/bs.acc.2014.09.002

## REFERENCES

### ◆ Информация об авторах

\*Анастасия Николаевна Колчина — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; eLibrary SPIN: 1949-8595; e-mail: kolchina.a@mail.ru

Ольга Владимировна Халецкая — д-р мед. наук, профессор. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. eLibrary SPIN: 9342-9261; e-mail: ovh14@mail.ru

Вера Николаевна Борисова — студентка, педиатрический факультет. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. E-mail: borisova.vera1999@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

### ◆ Information about the authors

\*Anastasia N. Kolchina — Postgraduate Student, Department of Hospital Pediatrics. Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 10/1, Ninin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; eLibrary SPIN: 1949-8595; e-mail: kolchina.a@mail.ru

Olga V. Haletskaya — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Pediatrics. Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia. eLibrary SPIN: 9342-9261; e-mail: ovh14@mail.ru

Vera N. Borisova — Student, Department of Hospital Pediatrics. Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: borisova.vera1999@gmail.com