

doi : 10.52485/19986173\_2024\_2\_152

УДК: 616.15-056.7-053.3-07(048)

<sup>1,2</sup> Попова Н.Г., <sup>1,2</sup> Кочерова В.В., <sup>2</sup> Контеева М.В.**ГИПЕРАММОНИЕМΙΑ В НЕОНАТОЛОГИИ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ**<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 А;<sup>2</sup> ГБУЗ "Забайкальский краевой перинатальный центр", 672038, г. Чита, ул. Коханского, 16

**Резюме.** Различают первичные и вторичные гипераммониемии. Первичные гипераммониемии – наследственные нарушения цикла образования мочевины. Вторичные гипераммониемии могут возникать как при наследственных заболеваниях (митохондриальных болезнях, органических ацидуриях/аминоацидопатиях), так и при перенесенной в родах асфиксии, поражении печени различной этиологии (токсическом, инфекционном и т. д.), внепеченочной портальной гипертензии, почечной недостаточности, инфекциях, вызванных уреазо-продуцирующими микроорганизмами, заболеваниях, сопровождающихся повышенным катаболизмом, и носить транзиторный характер.

Независимо от этиологии, гипераммониемия может стать причиной необратимого поражения клеток головного мозга, что определяет исключительную важность ранней диагностики и своевременной терапии.

**Ключевые слова:** новорожденные дети; транзиторная гипераммониемия; аммиак; асфиксия новорожденных

<sup>1,2</sup> Popova N.G., <sup>1,2</sup> Kocherova V.V., <sup>2</sup> Konteeva M.V.**HYPERAMMONEMIA IN NEONATOLOGY: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES, MANAGEMENT FEATURES**<sup>1</sup> Chita State Medical Academy, 39 a Gorky str., Chita, Russia, 672000;<sup>2</sup> Chita Zabaikalsky regional Perinatal Center, 16 Kohanskogo str., Chita, Russia, 672038

**Abstract.** There are primary and secondary hyperammonemia. Primary hyperammonemia is a hereditary disorder of the urea formation cycle. Secondary hyperammonemia can occur both in hereditary diseases (mitochondrial diseases, organic aciduria/ aminoacidopathies) and in asphyxia suffered in childbirth, liver damage of various etiologies (toxic, infectious, etc.), extrahepatic portal hypertension, renal failure, infections caused by urease-producing microorganisms, diseases accompanied by increased catabolism, etc. transient nature. Regardless of the etiology, hyperammonemia can cause irreversible damage to brain cells, which determines the exceptional importance of early diagnosis and timely therapy.

**Keywords:** newborn children; transient hyperammonemia; ammonia; asphyxia of newborns

Неонатальная гипераммониемия – патологическое состояние, возникающее у новорожденных и характеризующееся повышением уровня аммиака в крови >110 мкмоль/л у доношенных и >150 мкмоль/л у недоношенных детей [1].

Гипераммониемия является неспецифическим маркером многих наследственных болезней обмена веществ (НБО). Наиболее часто встречается гипераммониемия типа II, связанная с недостатком орнитин-карбамоилтрансферазы. Заболевание рецессивное, сцеплено с X-хромосомой. При полном дефекте фермента наследственные гипераммониемии имеют раннее начало (в период до 48 часов после рождения). Гипераммониемия может носить и транзиторный характер вследствие тяжелой перинатальной патологии [2].

Независимо от причины, гипераммониемия – всегда жизнеугрожающее состояние, приводящее к необратимым изменениям клеток головного мозга и других органов. Важно отметить, что степень тяжести повреждения центральной нервной системы (ЦНС) коррелирует не только с уровнем аммиака в крови, но и с продолжительностью данного состояния [3, 4].

Аммиак – продукт обмена азотсодержащих соединений, образующийся преимущественно в результате дезаминирования биогенных аминов, катаболизма аминокислот, нуклеотидов, а также азотистых

компонентов липидов и углеводов. Аммиак – чрезвычайно нейротоксичное вещество, в высокой концентрации приводящее к необратимому токсико-метаболическому поражению клеток ЦНС. В норме, благодаря функционированию орнитинового цикла, происходит процесс обезвреживания токсичного аммиака и превращение его в нетоксичную мочевины, которая в дальнейшем выделяется с мочой. Этот процесс осуществляется преимущественно гепатоцитами [5].

При физиологическом  $\text{pH} > 7,35$  большая часть ( $> 98\%$ ) аммиака присутствует в организме в виде ионов  $\text{NH}_4^+$ , циркулирующего в кровеносном русле, количество же неионизированного  $\text{NH}_3$  невелико ( $\sim 1\%$ ). Однако любое паталогической состояние, сопровождается сдвигом  $\text{pH}$  и резким нарастанием концентрации  $\text{NH}_3$ , ковалентно связанного с ионами водорода. Учитывая его способность к диффузии через клеточные мембраны, это влечет за собой развитие токсического эффекта в клетке [6].

Проникновение  $\text{NH}_3$  внутрь клеточных мембран и через гематоэнцефалический барьер осуществляется с помощью различных транспортных каналов, таких как ионные каналы и транспортеры  $\text{K}^+$  или каналы аквапорина-8. Избыток  $\text{NH}_3$  нарушает трансмембранный перенос одновалентных катионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , конкурируя с ними за ионные каналы, а это влияет на проведение нервных импульсов [7].

В головном мозге цикл мочевины неактивен, аммиак обезвреживается путем соединения с глутаматом и образования глутамина в присутствии фермента глутаминсинтетазы. Избыточный синтез «токсического осмолита» глутамина в астроцитах, перегруженных аммиаком, способствует набуханию астроцитов и отеку мозга, что является пусковым фактором апоптоза, особенно у недоношенных новорожденных [8].

Кроме того, в условиях гипераммониемии запасы глутамата быстро истощаются, и его уровень восстанавливается за счет образования из альфа-кетоглутарата. Последний является ключевым продуктом в цикле Кребса (цикл трикарбоновых кислот (ЦТК)), а его дефицит, возникающий в условиях гипераммониемии, приводит к нарушению работы этого цикла, угнетению синтеза АТФ и энергетическому голоданию как астроцита, так и самого нейрона.

Кроме того, альфа-кетоглутарат служит субстратом для образования ГАМК – тормозного медиатора, участвующего в работе приблизительно трети всех синапсов нервной системы. Следовательно, дефицит альфа-кетоглутарата при гипераммониемии резко повышает возбудимость в ЦНС [9, 10].

При повышении концентрации аммиака в клетках головного мозга происходит активация NMDA-рецепторов. NMDA-рецепторы являются особыми типами рецепторов, которые играют важную роль в нейротрансмиссии в ЦНС. Они получили свое название от N-метил-D-аспартата (NMDA), аминокислоты, которая является их агонистом.

Функция NMDA-рецепторов связана с передачей нервных импульсов и пластичностью нервной системы. Когда глутамат, основной возбуждающий нейротрансмиттер, связывается с NMDA-рецепторами, ионные каналы открываются, позволяя кальцию и натрию входить в нейрон. Это активирует различные внутриклеточные сигнальные пути и способствует изменению синаптической эффективности, как следствие, повышает продукции свободных радикалов, ведущих к повреждению астроцитов и микроглии [11, 12].

Важно отметить, что аммиак постоянно образуется в головном мозге, при этом его концентрация на 60–100% выше, чем в крови. Его способность связывать ионы водорода смещает  $\text{pH}$  крови в щелочную сторону (алкалоз), в результате увеличивается сродство гемоглобина к кислороду, из-за чего кислород хуже проникает в клетки, снижается  $\text{PO}_2$  в тканях и развивается гипоксия. Также гипераммониемия индуцирует перекисное окисление липидов, повреждающее в том числе и мембраны астроцитов [13].

Таким образом, гипераммониемия приводит к развитию энергетического дефицита в ЦНС, вызывает токсическое поражение и отек клеток головного мозга (ГМ) [14].

Транзиторная гипераммониемия (ТГА) у новорожденных развивается на фоне осложненного течения перинатального периода: асфиксии в родах, недоношенности, портосистемного шунтирования крови, почечной и печеночной недостаточности, желудочно-кишечного кровотечения, выявления при микробиологическом исследовании *Staphylococcus aureus*, представителей семейства Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.), *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma* spp, *Clostridium* spp., *Cryptococcus* spp. и др. [15].

Кроме того, гипераммониемия может являться побочным эффектом проведения терапии некоторыми

лекарственными препаратами (вальпроевая кислота, глюкокортикоиды и др.) [16]. В основе патогенеза гипераммониемии, ассоциированной с приемом вальпроевой кислоты (ВК), выделяют несколько возможных механизмов.

ВК изменяет метаболизм жирных кислот, ослабляет их  $\beta$ -окисление в митохондриях и цитозольное омега-окисление с образованием метаболитов, нарушающих активность ферментов цикла мочевины, что снижает скорость детоксикации аммиака в организме и приводит к гипераммониемии [17, 18]. Другой неблагоприятный эффект воздействия метаболитов вальпроевой кислоты – вторичный дефицит L-карнитина. Во-первых, ВК соединяется с L-карнитином, формируя вальпроилкарнитин, который свободно выделяется с мочой. Во-вторых, при длительном приеме ВК снижается почечная реабсорбция свободного карнитина и ацилкарнитина. В конечном счете, влияние дефицита L-карнитина на митохондриальный метаболизм ВК в гепатоцитах приводит к нарушению синтеза АТФ [19]. L-карнитин необходим для транспорта длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю митохондриальную мембрану и их дальнейшего  $\beta$ -окисления. При нарушении процесса  $\beta$ -окисления жирных кислот происходит накопление метаболитов, оказывающих неблагоприятный эффект на активность ферментов цикла мочевины, что также может приводить к развитию гипераммониемии [20]. Кроме того, было описано, что под воздействием ВК происходит активация почечной глутаминазы, которая стимулирует обратный выброс аммиака из почек в системный кровоток [21].

Одним из самых частых факторов развития транзиторной гипераммониемии (ТГА) у новорожденных является перенесенная асфиксия, вызывающая гипоксическое и токсико-метаболическое повреждение клеток центральной нервной системы. Впервые данное состояние у новорожденных было описано в 1978 г. R. Ballard и соавт., а в 1979 г. R. Goldberg и соавт. предположили, что ТГА ассоциирована с перинатальной асфиксией [22].

Асфиксия при рождении влечет за собой гипоксическую гибель клеток и, как следствие, повреждение различных органов, в большей степени ЦНС, а также почек и печени. На клеточном уровне гипоксически-ишемическое поражение печени может активировать каскад биохимических реакций, ведущих к апоптозу и снижению функционального состояния печени, а, следовательно, и активности ферментов цикла мочевины. Кроме того, аммиак активирует звездчатые клетки печени, что приводит к фиброзу и уменьшению объема рабочей ткани [23].

Гипоксический стресс ускоряет катаболизм и, как следствие, приводит к повышенной продукции аммиака в организме. Также в условиях гипераммониемии за счет повышенной детоксикации  $\text{NH}_3$  происходит быстрое истощение ферментативных систем печени, что затрудняет его дальнейшую утилизацию [24]. Таким образом, у детей, перенесших асфиксию, развивается не только гипоксическая гибель клеток ГМ, но и риск токсико-метаболического поражения нейронов.

Спектр первых клинических проявлений при ТГА и их тяжесть зависят от уровня аммиака в крови и, как правило, являются неспецифическими: частые срыгивания, рвота, потеря массы тела, неврологические нарушения различной степени выраженности в виде синдрома возбуждения или угнетения, сопора, комы, мышечной гипотонии либо гипертонуса.

При отсутствии своевременной терапии состояние детей может прогрессивно ухудшаться, отмечается развитие респираторных нарушений в виде апноэ или тахипноэ, судорог с переходом в кому и полиорганной недостаточности с клиническим симптомокомплексом сепсиса (sepsis-like syndrome) [15, 25].

Несмотря на то, что о транзиторной гипераммониемии у новорожденных известно уже несколько десятилетий, диагностика данного состояния и в настоящее время остается низкой.

Представляем клиническое наблюдение с целью привлечь внимание клиницистов к возможному развитию гипераммониемии у новорожденных на фоне перенесенной асфиксии, продемонстрировать важность ранней диагностики и своевременного назначения специфической терапии.

Девочка М. от II беременности I родов (I беременность – выкидыш на сроке гестации 5 недель в 2018 г.). 2-й ребенок из дихориальной диамниальной двойни, у 1-го ребенка гипераммониемия не диагностирована.

Беременность протекала на фоне уреаплазмоза, гестационной анемии, тромбоцитопении, новой

коронавирусной инфекции легкой степени на сроке 20–21 нед., субкомпенсированной формы хронической фето-плацентарной недостаточности (ХФПН), хронической гипоксии плода (ХГП). На сроке 34–35 недель развилась умеренная преэклампсия, потребовавшая госпитализации женщины. Оперативные роды на сроке 37 недель. Дихориальная диамниальная двойня. Тазовое предлежание обоих плодов.

Оценка по шкале Апгар (ОША) у девочки 4–6 б. Масса при рождении – 2540 г. Рост – 47 см. Диагностирована Врожденная аномалия костно-суставной системы: полидактилия обеих верхних конечностей.

С рождения состояние тяжелое, по данным анализа кислотно-основного состояния (КОС) и газового состава пуповинной крови, отмечался субкомпенсированный смешанный ацидоз: рН – 7,1, рСО<sub>2</sub> – 72,4 мм рт. ст., рО<sub>2</sub> – 28,3 мм рт. ст., лактат – 5 ммоль/л, ВЕ – 7,2.

Начата масочная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), с 5-й минуты на фоне проведения масочной ИВЛ отмечаются прогрессирование дыхательных нарушений (стонущее дыхание, резко выраженное втяжением подреберий, вздутие грудной клетки, по Сильверман 8 б), проведена интубация трахеи, начата ИВЛ.

В условиях транспортного кувеза ребенок из родильного зала был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей (ОРИТН и НД).

По данным Rg ОГК – очагово-инфильтративные тени не определяются, легочный рисунок обогащен за счет периваскулярного компонента.

Выставлен диагноз: Транзиторное тахипноэ новорожденного.

К концу первых суток ребёнок экстубирован, переведен на неинвазивную ИВЛ. Через 6 часов – кислороднезависим. Гемодинамические показатели с рождения стабильные.

В неврологическом статусе диагностирован синдром сниженной нервно-рефлекторной деятельности (гипорефлексия, мышечная гипотония). По данным нейросонографии (НСГ) – умеренная гиперэхогенность перивентрикулярной области. Учитывая неврологический статус, ОША 4–6 баллов, данные КОС, показатели НСГ, выставлен диагноз: Асфиксия умеренная.

На 4-е сутки состояние с отрицательной динамикой за счет развития судорожного синдрома. По данным НСГ – структурных изменений головного мозга нет. Нарушение тонуса сосудов по типу вазоспазма. По данным амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии регистрируется генерализованная эпилептиформная медленно-волновая активность в виде разрядов сгруппированных спайков, после которых выявлено резкое угнетение биоэлектрической активности.

Осмотрена неврологом и выставлен диагноз: Асфиксия новорожденного умеренная. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, острый период. Судорожный синдром. Рекомендована противосудорожная терапия – Деракіні – сироп по 20 мг/кг массы тела в 2 приема через рот.

На 6 сутки жизни девочка переведена в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПН и НД). При поступлении состояние ребёнка средней степени тяжести за счет неврологической симптоматики, обменных нарушений.

На 7 сутки жизни регистрируется ухудшение состояния – отмечалась выраженная термоллабильность, бледность кожных покровов, склонность к брадикардии, выросли неврологические изменения. Выявлялось резкое снижение спонтанной двигательной активности, реакции на тактильные и болевые раздражители, безусловных рефлексов Бабинского с обеих сторон и верхнего хватательного (D = S).

Проводился дифференциальный диагноз между инфекционным токсикозом на фоне реализации инфекционного процесса и метаболическим кризом.

Инфекционный процесс исключен: в гемограмме общее количество лейкоцитов и отдельных фракций в пределах референсных значений, С-реактивный белок (СРБ) отрицательный, показатели КОС компенсированные, рентгенологически данных за реализацию пневмонии нет.

По данным биохимического исследования, уровень глюкозы сыворотки крови (5,2 ммоль/л) и концентрация электролитов (К, Са, Na, Mg, Cl) соответствуют референсным показателям. Уровень аммиака повышен – 287 мкг/дл (169 ммоль/л)

Учитывая судорожный синдром, возникший на 4-е сутки жизни, повышение аммиака в крови,

заподозрено наследственное заболевание обмена белка.

Проведена немедленная коррекция терапии, направленная на снижение уровня аммиака в крови. Девочка переведена на кормление по физиологической потребности аминокислотной смесью (с целью снижения белковой нагрузки) через соску из расчета 160 мл/кг, что соответствует 105 ккал/кг, белка 2,8 г/кг/сут. под контролем гликемического профиля с целью предотвращения процессов катаболизма. Показаний для назначения ребенку с гипераммониемией препарата, связывающего аммиак, *Natrii benzoas* не было.

Учитывая, что одним из побочных эффектов препарата вальпроевой кислоты является гипераммониемия, препарат был отменен, назначен *Levetiracetamum* 7 мг/кг 2 раза per os. Учитывая субкомпенсированный метаболический ацидоз, церебральный вазоспазм, назначена инфузионная терапия – *Inosinum + Nicotinamidum + Riboflavinum + Acidum succinicum* 2 мл/кг/сут. на 10% *Glucose* с целью восстановления цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и купирования дефицита энергии для клеток мозга на фоне гипераммониемии. Введение *Inosinum + Nicotinamidum + Riboflavinum + Acidum succinicum* (Цитофлавин) сочетали с *Inosinum + Megluminum + Methioninum + Nicotinamidum + Acidum succinicum* (Ремаксол) 10 мл/кг с 10% глюкозой 1:1 с целью купирования каскада биохимических реакций, ведущих к апоптозу и снижению функционального состояния печени, а, следовательно, и активности ферментов цикла мочевины [26]. На фоне данной терапии аммиак снижался 156-140-144 мкмоль/л (92-82-84 мкг/дл).

Проведена телемедицинская консультация (ТМК) № 1 с ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Заключение по результатам ТМК: Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (Церебральная ишемия 2 ст). Симптоматические неонатальные судороги. Транзиторная гипераммониемия. Синдромальная форма патологии?

Согласно рекомендациям ТМК, девочка переведена на кормление адаптированной смесью для доношенных, увеличен каллораж до 110–115% от физиологической потребности (120–126 ккал/кг) за счет глюкозы, уменьшена дотация белка до 1,5 г/кг/сут, под контролем гликемии, аммиака. Уровень аммиака снизился до 112–121 мкмоль/л, однако появилось раздражение на щеках, шелушение, папулезные высыпания, вздутие живота, усиленное газообразование. Учитывая, что у мамы в детстве был атопический дерматит, у 1 ребенка из двойни кожно-интестинальный синдром после добавления в пищевой рацион матери творога, молока, появление эозинофилии у девочки в общем анализе крови после перевода на адаптированную смесь для доношенных, исключали аллергию на белок коровьего молока.

Девочка переведена на кормление смесью с частичным гидролизом белка, параллельно проводилась дотация глюкозы. Кожный синдром купировался, аммиак 106 мкмоль/л.

Учитывая слабopоложительную весовую динамику, отсутствие прироста окружности головы, предпринималась попытка увеличить дотацию белка до 2 г/кг/сут. однако уровень аммиака в динамике нарастал до 121 мкмоль/л, что потребовало вновь снизить количество белка в питании до 1,5 г/кг/сут. Девочка вновь переведена на смесь аминокислот.

Проведена повторная телемедицинская консультация (ТМК) № 2 с ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Заключение по результатам ТМК: Последствие перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС (Церебральная ишемия 2 ст). Симптоматические неонатальные судороги в анамнезе. Неонатальная гипераммониемия. Синдромальная форма патологии? На момент консультации у ребенка нельзя исключить активизацию катаболических процессов на фоне сниженной дотации белка, что в свою очередь может провоцировать гипераммониемию. Рекомендовано: продолжить питание смесью аминокислот с постепенным расширением белковой нагрузки под контролем уровня аммиака. Сохранить калорийность 110–115% от суточной потребности. Провести анализ органических кислот в моче.

Девочке проводилось постепенное расширение объема кормления с ограниченной дотацией белка, шаг увеличения белковой нагрузки не превышал 0,5 г/кг в сутки под контролем уровня аммиака в крови до физиологической потребности (2,8 г/кг/сут, 115 ккал/кг/сут., 160 мл/кг/сут.). Аммиак через 5 дней после начала кормления по физиологической потребности составил 90-96 мкмоль/л.

Получены результаты анализа органических кислот в моче: повышена 2-оксоглутаровая кислота, 3-индолилуксусная кислота, фенилглиоксиловая кислота, сукциновая кислота (маркеры метаболизма в цикле трикарбоновых кислот, отражают митохондриальную дисфункцию), снижена гиппуровая кислота (нарушение обменных процессов в печени), что соответствует изменениям метаболизма транзиторного характера.

В возрасте 1 месяца 6 дней состояние ребенка оставалось средней степени тяжести, стабильное. Заслуживает внимание за счет неврологической симптоматики. На осмотр реагирует двигательным оживлением, глазки открывает. Глазная симптоматика в виде горизонтального нистагма. Взгляд не фиксирует. Мышечный тонус повышается при осмотре, в ногах флексорный гипертонус. Рефлексы орального автоматизма вызываются, спинальные снижены.

Получает энтеральное питание смесью аминокислот по 60 мл, сосет активно, не срыгивает. В весе динамика положительная.

Диагноз клинический: Основной: Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, острый период. Симптоматические неонатальные судороги. Сопутствующий: 1. Нарушение обмена: транзиторная гипераммониемия. 2. ВАР костно-суставной системы: Полидактилия обеих кистей. Серома рудимента правой кисти.

Девочка переведена в ГУЗ "Краевая детская клиническая больница" для оперативного лечения серомы. В возрасте 1 мес. 20 дней выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. В неврологическом статусе сохранялись гипертонус мышц конечностей, оживление сухожильных рефлексов. Эквивалентов судорожного синдрома не отмечалось.

Учитывая нестабильную весовую динамику, по рекомендации участкового педиатра девочка переведена на вскармливание адаптированной молочной смесью в возрасте 2 мес. 10 дней. Контроль аммиака не проводился, хотя даже при транзиторной гипераммониемии сохраняются минимум до 1 года особенности обмена аммиака.

В возрасте 4 мес. мама обратила внимание на замирания ребенка при положении на спине, повторяющиеся в течение суток до 5–6 раз. Проведен видео-электро-энцефалографический мониторинг, по результатам которого во время медленного сна регистрируется диффузная эпилептиформная активность в виде разрядов сгруппированных спайков, быстрой активности. Уровень аммиака вырос до 126 мкмоль/л, рекомендован перевод ребенка на смесь аминокислот. Однако из-за сложности вскармливания ребенка смесью аминокислот педиатр перевел девочку вновь на адаптированную смесь без контроля уровня аммиака в крови. Невролог назначил девочке Levetiracetamum на 3 месяца, на фоне приема которой, судорожный синдром клинически купировался, препарат был отменен, хотя клиническое купирование судорог не исключает их субклинического течения, и при отмене противосудорожных препаратов у таких детей обязательно проведение электроэнцефалографии.

В возрасте 9 мес. клинические проявления судорожного синдрома возобновились. У девочки диагностирована задержка нервно-психического развития тяжелой степени. Физическое развитие соответствует возрасту. По данным видео-энцефалографического-мониторинга зарегистрирована эпилептиформная активность. По результатам компьютерной томографии (КТ) головного мозга: сформировались атрофические изменения лобных и височных долей. При контроле уровень аммиака повышен до 128 мкмоль/л.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение подчеркивает чрезвычайную важность контроля уровня аммиака в крови у новорожденных, перенесших перинатальную асфиксию в 1-е и 3-и сутки жизни и на фоне отрицательной динамики состояния новорожденных после периода светлого промежутка на 1 месяце жизни.

Важно помнить, что при выявлении гипераммониемии необходимо проводить дифференциальную диагностику с нарушением белкового обмена (НБО), которая включает исследование спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови, исследование спектра органических кислот в моче и молекулярно-генетическое исследование на панель НБО или полноэкзомное секвенирование.

У новорожденных детей гипераммониемия может быть расценена как транзиторная на основании отрицательных результатов обследования на НБО и нормализации уровня аммиака в динамике, однако

при наблюдении за такими детьми на участке минимум до 1-го года при смене питания, появлении минимальной неврологической симптоматики в виде даже эквивалентов судорог, необходимо продолжить контроль за уровнем аммиака, что позволит своевременно провести корректирующую терапию. При этом степень тяжести повреждения ЦНС коррелирует не только с уровнем аммиака в крови, но и с продолжительностью данного состояния. При отсутствии своевременной диагностики и лечения гипераммониемия может привести к тяжелым необратимым поражениям головного мозга.

***Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.***

Исследование никем не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Вклад авторов.***

Попова Н.Г. – 60 % (обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Кочерова В.В. – 30 % (обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Контеева М.В. – 10% (обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование текста статьи, утверждение рукописи для публикации).

***Материалы статьи соответствуют научной специальности:*** 3.1.21 – Педиатрия

**Список литературы:**

1. Mayatepek E. Inborn errors of metabolism - early detection, key symptoms and therapeutic options. 2nd ed. Bremen, Germany: UNI-MED Science, 2017. 109
2. Walker V. Ammonia toxicity and its prevention in inherited defects of the urea cycle. *Diabetes Obes. Metab.* 2009.11 (9). 823–835. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01054.x>; PMID: 19531057.
3. Brar G., Thomas R., Bawle E.V., Delaney-Black V. Transient hyperammonemia in preterm infants with hypoxia. *Pediatr. Res.* 2004.56. 671.
4. Gropman A.L., Summar M., Leonard J.V. Neurological implications of urea cycle disorders. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2007. 30 (6). 865-879
5. Häüssinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. *Biochem. J.* 1990. 267 (2). 281–290. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj2670281>; PMID: 2185740
6. Weiner I.D., Verlander J.W. Recent advances in understanding renal ammonia metabolism and transport. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016. 25 (5). 436–443. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000255>; PMID: 27367914.
7. Dasarathy S., Mookerjee R.P., Rackayova V. et al. Ammonia toxicity: from head to toe? *Metab. Brain Dis.* 2017.32 (2). 529-538. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9938-3>; PMID: 28012068.
8. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch. Biochem. Biophys.* 2013. 536 (2). 101-108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.04.009>
9. Braissant O., McLin V.A., Cudalbu C. Ammonia toxicity to the brain. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013. 36 (4). 595–612. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9546-2>; PMID: 23109059
10. Маруева Н.А., Шнайдер Н.А., Ширшов Ю.А. и соавт. Совершенствование оказания помощи детям с эпилепсией и судорожными синдромами. *Забайкальский медицинский вестник.* 2018. 1. 17- 24. DOI: [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2018\\_1\\_17](https://doi.org/10.52485/19986173_2018_1_17)
11. Robinson M.B., Batshaw M.L. Neurotransmitter alterations in congenital hyperammonemia. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 1995.1. 201–207.
12. Butterworth R.F. Effects of hyperammonaemia on brain function. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1998. 21.6-20. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1005393104494>
13. Duffy T., Plum F. Seizures and comatose states. In: Siegel G.J., Albers R.W., Katzman R. (eds). *Basic Neurochemistry.* Boston: Little Brown, 1981. 857 p

14. Barkovich A.J. *Pediatric Neuroimaging*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 206 p
15. Chung M.Y., Chen C.C., Huang L.T., Ko T.Y., Lin Y.J. Transient hyperammonemia in a neonate. *Acta Paediatr. Taiwan*. 2005. 46 (2). 94–96.
16. Дегтярева А.В., Соколова Е.В., Захарова Е.Ю. и соавт. Гипераммониемия в практике неонатолога. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. 65 (6). 98–107. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-98-107>.
17. Kondo T., Ishida M., Kaneko S. et al. Is 2-propyl-4-pentenoic acid, a hepatotoxic metabolite of valproate, responsible for valproate-induced hyperammonemia? *Epilepsia*. 1992. 33. 550-554.
18. Laub M.C. Nutritional influence on serum ammonia in young patients receiving sodium valproate. *Epilepsia*. 1986. 27. 55-59.
19. Yokoyama S., Yasui-Furukori N., Nakagami T. et al. Association between the serum carnitine level and ammonia and valproic acid levels in patients with bipolar disorder. *Ther. Drug Monit*. 2020. 42.766-770.
20. Engel A.G., Rebouche C.J. Carnitine metabolism and inborn errors. *J. Inherit. Metab. Dis*. 1984. 7 (1). 38–43
21. Warter J.M., Brandt C., Marescaux C. et al. The renal origin of sodium valproate induced hyperammonemia in fasting humans. *Neurology*. 1983. 33.1136-1140.
22. Соколова Е.В., Дегтярева А.В., Ушакова Л.В. и соавт. Ассоциация гипераммониемии с перинатальной асфиксией у новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023. 11 (1).10–18. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-10-18>
23. Konecki U.L., Batshaw M.L. Inborn errors of urea synthesis. In: Swaiman K.F., Ashwal S., Ferrio D.M., Schor N.F. (eds.) *Swaiman's Pediatric Neurology principle and practice*. 5th ed. Philadelphia : Elsevier/Saunders; 2012. 362–363.
24. Keiding S., Sorensen M., Bender D. et al. Brain metabolism of <sup>13</sup>N-ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography *Hepatology*. 2006. 43.42-50
25. Enns G.M. Inborn errors of metabolism masquerading as hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neo Reviews*. 2005. 6. 549-558
26. Алексенко С.А., Колтунов А.С., Агеева Е.А., Сергеева А.Ю. Комплексная оценка эффективности Ремаксолола у больных стеатогепатитом с гипераммониемией. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020. 83 (5). 24-28. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-5-24-28>.

### References:

1. Mayatepek E. *Inborn errors of metabolism - early detection, key symptoms and therapeutic options*. 2nd ed. Bremen, Germany: UNI-MED Science, 2017. 109
2. Walker V. Ammonia toxicity and its prevention in inherited defects of the urea cycle. *Diabetes Obes. Metab*. 2009. 11(9). 823-835. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01054.x>; PMID: 19531057
3. Brar G., Thomas R., Bawle E.V., Delaney-Black V. Transient hyperammonemia in preterm infants with hypoxia. *Pediatr. Res*. 2004. 56. 671–679
4. Gropman A.L., Summar M., Leonard J.V. Neurological implications of urea cycle disorders. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2007. 30 (6). 865–879
5. Häüssinger D. Nitrogen metabolism in liver: structural and functional organization and physiological relevance. *Biochem. J*. 1990. 267 (2). 281–290. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj2670281>; PMID: 2185740
6. Weiner I.D., Verlander J.W. Recent advances in understanding renal ammonia metabolism and transport. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2016. 25 (5). 436–443. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000255>; PMID: 27367914
7. Dasarathy S., Mookerjee R.P., Rackayova V., Rangroo Thrane V., Vairappan B., Ott P. et al. Ammonia toxicity: from head to toe? *Metab. Brain Dis*. 2017. 32(2). 529-538. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9938-3>; PMID: 28012068
8. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch. Biochem. Bioph* 2013. 536 (2). 101-108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.04.009>



9. Braissant O., McLin V.A., Cudalbu C. Ammonia toxicity to the brain. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013. 36 (4). 595–612. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9546-2>; PMID: 23109059
10. Maruyeva N.A., Shnayder N.A., Shirshov YU.A., Gol'tvanitsa G.A., Leont'yeva YE.V. Improving the provision of assistance to children with epilepsy and convulsive syndromes *Zabaikalsky medical Bulletin.* 2018. 17- 24 DOI: [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2018\\_1\\_17](https://doi.org/10.52485/19986173_2018_1_17) in Russian
11. Robinson M.B., Batshaw M.L. Neurotransmitter alterations in congenital hyperammonemia. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 1995. 1. 201–207
12. Butterworth R.F. Effects of hyperammonaemia on brain function. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1998. 21. 6–20. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1005393104494>
13. Duffy T., Plum F. Seizures and comatose states. In: Siegel G.J., Albers R.W., Katzman R. (eds). *Basic Neurochemistry.* Boston : Little Brown, 1981. 857 p
14. Barkovich A.J. *Pediatric Neuroimaging.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 206 p
15. Chung M.Y., Chen C.C., Huang L.T., Ko T.Y., Lin Y.J. Transient hyperammonemia in a neonate. *Acta Pediatr. Taiwan.* 2005. 46 (2). 94–96.
16. Degtyareva A.V., Sokolova YE.V., Zakharova YE.YU., Isayeva M.KH., Vysokikh M.YU., Ivanets T.YU. et al. Hyperammonemia in the practice of a neonatologist. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020.65 (6). 98–107. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-98-107>. in Russian
17. Kondo T., Ishida M., Kaneko S., Hirano T., Otani K., Fukushima Y. et al. Is 2-propyl-4-pentenoic acid, a hepatotoxic metabolite of valproate, responsible for valproate-induced hyperammonemia? *Epilepsia.* 1992. 33. 550–554
18. Laub M.C. Nutritional influence on serum ammonia in young patients receiving sodium valproate. *Epilepsia.* 1986. 27. 55-59.
19. Yokoyama S., Yasui-Furukori N., Nakagami T., Miyazaki K., Ishioka M., Tarakita N. et al. Association between the serum carnitine level and ammonia and valproic acid levels in patients with bipolar disorder. *Ther. Drug Monit.* 2020. 42. 766–770
20. Engel A.G., Rebouche C.J. Carnitine metabolism and inborn errors. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1984. 7 (1). 38-43
21. Warter J.M., Brandt C., Marescaux C. et al. The renal origin of sodium valproate induced hyperammonemia in fasting humans // *Neurology.* 1983. 33. 1136–1140.
22. Sokolova YE.V., Degtyareva A.V., Ushakova L.V. et al. Association of hyperammonemia with perinatal asphyxia in newborns. *Neonatology: news, opinions, education.* 2023.11 (1).10–18. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-10-18> in Russian
23. Konecki U.L., Batshaw M.L. Inborn errors of urea synthesis. In: Swaiman K.F., Ashwal S., Ferrio D.M., Schor N.F. (eds.) *Swaiman's Pediatric Neurology principle and practice.* 5th ed. Philadelphia : Elsevier/Saunders; 2012. 362–363
24. Keiding S., Sorensen M., Bender D., et al. Brain metabolism of <sup>13</sup>N-ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography. *Hepatology.* 2006. 43. 42-50
25. Enns G.M. Inborn errors of metabolism masquerading as hypoxic-ischemic encephalopathy. *NeoReviews.* 2005. 6(12). 549-558
26. Aleksenko S.A., Koltunov A.S., Ageyeva YE.A., Sergeyeva A.YU. Comprehensive assessment of the effectiveness of Remaxol in patients with steatohepatitis with hyperammonemia. *Experimental and clinical pharmacology.* 2020. 83 (5). 24-28. DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-5-24-28> in Russian.