

*На правах рукописи*

**Соколова Екатерина Владимировна**

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ  
ДЕТЕЙ С ГИПЕРАММОНИЕМИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

3.1.21. Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Москва– 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Дегтярева Анна Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Мартынович Наталья Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», заведующий кабинетом орфанных заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»

**Строкова Татьяна Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор РАН; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, заведующий отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.1.025.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, Москва, ул. Саморы Машела, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, Москва, ул. Саморы Машела, дом 1 и на сайте [www.fnkc.ru](http://www.fnkc.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Жуков Николай Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Неонатальная гипераммониемия (ГА) – это состояние, характеризующееся повышенным содержанием аммиака (NH<sub>3</sub>) в крови новорожденного, являющееся следствием некоторых орфанных наследственных болезней обмена (НБО) или возникающее на фоне тяжелой перинатальной патологии (Maуatepek E., 2017; Ni B., 2022). Независимо от причины, повышение уровня аммиака в крови может стать жизнеугрожающим, а также привести к необратимому поражению клеток головного мозга и других органов (Eminođlu F., 2022). Степень тяжести токсико-метаболического повреждения центральной нервной системы (ЦНС) и других систем организма коррелирует не только с уровнем аммиака в крови, но и с продолжительностью ГА (Dasarathy S., 2017).

Клинические проявления НБО не всегда специфичны, что обусловлено наличием большого количества гено- и фенотипов заболеваний и затрудняет раннюю дифференциальную диагностику между различными группами нарушений обмена веществ (Green N. S., 2006). Для многих НБО гипераммониемия является важным лабораторным маркером, позволяющим заподозрить заболевание на ранних сроках, до развития метаболического криза (Häberle J., 2013). Также неонатальная ГА может носить транзиторный характер и быть ассоциированной с тяжелыми состояниями в перинатальном периоде, такими как: экстремально низкая масса тела (ЭНМТ), перенесенная асфиксия в родах, неонатальные судороги, шунтирование крови через венозный проток, в обход печени, инфекция, вызванная уреазо-продуцирующими микроорганизмами и сепсис, почечная или печёночная недостаточность, синдром полиорганной недостаточности (СПОН) и прием препаратов вальпроевой кислоты (Ni B., 2022). Транзиторная ГА имеет клиническую значимость наравне с НБО, поскольку показатели аммиака в крови могут значительно превышать норму и приводить к развитию метаболического криза (Chung M., 2005; Ozanne B., 2012).

Несмотря на разработанные рекомендации по метаболической коррекции ГА у детей (Häberle J., 2012), а также методы патогенетической терапии многих форм НБО (Куцев С. и др., 2023), ранняя дифференциальная диагностика заболеваний, ассоциированных с неонатальной ГА, затруднена ввиду неспецифичности клинических проявлений в неонатальном периоде, а существующие алгоритмы диагностики не оптимизированы для новорожденных детей. Также до сих пор не сформирована общепринятая тактика ведения новорожденных с ГА, направленная на своевременное выявление её причины и определяющая дальнейшую маршрутизацию пациентов в зависимости от этиологии данного состояния.

Все вышеизложенное определяет, что ранняя диагностика заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией, является важной и актуальной проблемой, решение которой позволит поставить диагноз до развития тяжелых и необратимых последствий, определить необходимость проведения дополнительных обследований для пациента и его семьи, своевременно начать метаболическую коррекцию, что несомненно улучшит прогноз.

### Степень разработанности темы исследования

Первое наследственное нарушение метаболизма было диагностировано в 1902 г. (Garrod A., 1902), на сегодняшний день известно более 1000 различных форм НБО (Illsinger S., 2010), а с каждым годом их численность растет из-за описания новых клинических проявлений и открытия патогенных вариантов в различных генах (Saudubray J., 2012). В настоящее время разработаны клинические рекомендации по лечению детей с НБО, однако они не адаптированы для новорожденных (Häberle J., 2012). Кроме того, многие лекарственные препараты, рекомендованные к применению с целью метаболической коррекции в зарубежных протоколах, не зарегистрированы на территории Российской Федерации.

Транзиторная ГА у недоношенных новорожденных впервые была описана в 1978 г. R. Ballard и соавт., а в 1979 г. R. Goldberg и соавт. предположили, что транзиторная ГА ассоциирована с перинатальной асфиксией. В настоящее время в литературе описаны случаи транзиторного повышения уровня аммиака в крови на фоне других заболеваний, специфичных для перинатального периода (Colomer B., 2013), однако диагностика транзиторной неонатальной ГА до сих пор занижена и затруднена, что обуславливает отсутствие информации о частоте встречаемости данного состояния. Вместе с тем на сегодняшний день проведено ряд исследований у детей старшего возраста и взрослых, находящихся под наблюдением в отделениях реанимации и интенсивной

терапии (ОРИТ), посвященных исследованию уровня аммиака в крови. Yao Z. P. и соавт. (2020) описали, что у 73% пациентов в критических состояниях была выявлена ГА, не ассоциированная с НБО и патологией печени, при этом отмечалась корреляция между значением аммиака и показателем летальности. У новорожденных в критических состояниях исследование уровня аммиака в крови проводится крайне редко, однако клинические признаки ГА могут оставаться незамеченными и протекать под маской других заболеваний. Вместе с тем, Ozanne V. и соавт. (2012) было описано, что у детей в возрасте от 3 месяцев до 7 лет при концентрации аммиака в крови выше 200 мкмоль/л отмечалось неблагоприятное воздействие на клетки головного мозга, и в 5 раз повышался риск летального исхода. Li Y. (2022) также провел исследование у взрослых, наблюдающихся в ОРИТ, которое демонстрирует, что развитие ГА на фоне тяжелых заболеваний является неблагоприятным прогностическим критерием.

С 2023 года в Российской Федерации внедрена программа расширенного неонатального скрининга на 36 наследственных заболеваний, большинство из которых относятся к группе НБО (Куцев С., 2023). Проведение данного исследования обеспечивается технологией тандемной масс-спектрометрии (ТМС, Tandem Mass Spectrometry). Однако не для всех заболеваний чувствительность и специфичность ТМС одинаково высока. При некоторых заболеваниях в неонатальном периоде могут отсутствовать значимые лабораторные изменения в спектре специфичных метаболитов. Вместе с тем выявление ГА в сочетании с клинико-лабораторным симптомокомплексом является критерием оценки для формирования группы повышенного риска НБО (Мауатерек Е., 2017; Колчина А., 2023), что определяет необходимость проведения дополнительного обследования: исследование спектра органических кислот в моче методом газовой хроматографии (Hampe M., 2017), а также высокопроизводительного параллельного секвенирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) нового поколения (new generation sequencing, NGS) (Померанцева Е., 2022). В настоящее время в большинстве случаев, при неонатальной форме манифестации НБО, характер заболевания имеет молниеносный характер с высоким риском летальных исходов, что определяет исключительную важность своевременной диагностики и раннего начала патогенетической терапии.

Вышесказанное определяет цель настоящего исследования и подчеркивает перспективность изучаемой темы по выявлению критериев для ранней диагностики заболеваний, ассоциированных с неонатальной ГА, оптимизации алгоритма дифференциальной диагностики и разработке тактики ведения новорожденных с данной патологией.

### **Цель исследования**

Оптимизировать диагностику заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией с целью повышения эффективности их лечения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить перинатальные факторы, способствующие развитию транзиторной гипераммониемии у новорожденных детей различного гестационного возраста.
2. Определить частоту развития транзиторной гипераммониемии у доношенных детей, родившихся в состоянии асфиксии, изучить её клинические проявления, а также провести оценку отдаленных неврологических исходов у детей раннего возраста.
3. Охарактеризовать особенности клинико-лабораторных проявлений наследственных болезней обмена веществ, ассоциированных с гипераммониемией в неонатальном периоде.
4. Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений заболевания из группы нарушений цикла мочевины в зависимости от сроков манифестации.
5. Оптимизировать и внедрить в клиническую практику алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией и разработать тактику ведения новорожденных с данным состоянием.

### **Научная новизна**

Впервые проведена комплексная оценка спектра патологических состояний, ассоциированных с развитием транзиторной ГА у новорожденных. Установлено, что транзиторная ГА в большинстве случаев является полиэтиологическим состоянием, развивающимся на фоне тяжелой перинатальной патологии. Выявлены ранее неописанные перинатальные факторы, ассоциированные с развитием ГА.

Определена частота развития ГА среди доношенных новорожденных с перенесенной среднетяжелой и тяжелой асфиксией. Проведена оценка взаимосвязи между наличием гипераммониемии и степенью гипоксически-ишемической энцефалопатии вследствие перенесенной асфиксии. Научно обосновано, что у детей, родившихся в состоянии асфиксии при развитии ГА отмечался более тяжелый неврологический дефицит на момент первичного осмотра по сравнению с группой контроля, а при изучении отдаленных неврологических исходов установлено, что у детей с перенесенной неонатальной ГА чаще развивались признаки мануальной диспраксии и задержка развития экспрессивной речи.

У детей с неонатальной формой манифестации НБО, ассоциированных с ГА определены критерии ранней дифференциальной диагностики между основными группами заболеваний, основанные на анализе ключевых клинико-лабораторных проявлений в момент манифестации. Вместе с тем выявлено, что при развитии метаболического криза клинико-лабораторные проявления заболевания имеют неспецифичный характер и соответствуют течению синдрома полиорганной недостаточности.

Выявлены и научно обоснованы различия между клиническими проявлениями и исходами при неонатальной и более поздними формами манифестации НБО из группы нарушений цикла мочевины (недостаточность орнитин-транскарбамилазы).

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Определены наиболее часто встречающиеся факторы, ассоциированные с развитием ГА у доношенных и недоношенных новорожденных, в том числе ранее не описанные.

Методом статистического анализа номинальных данных с использованием хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера определена значимость влияния ГА на неврологический статус ребенка в неонатальном периоде, и выявлены неблагоприятные отдаленные неврологические исходы у детей с перенесенной транзиторной ГА.

Определены ранние клинико-лабораторные проявления основных групп НБО, сопровождающихся ГА при неонатальной форме манифестации.

На основании полученных данных разработаны и внедрены в клиническую практику алгоритм ранней дифференциальной диагностики заболеваний, ассоциированных с ГА у новорожденных и тактика ведения детей с неонатальной ГА.

Подготовлены методические рекомендации по диагностике и ведению новорожденных детей с гипераммониемией различной этиологии для практикующих врачей.

Применение разработанных алгоритмов в клинической практике позволит своевременно проводить дифференциальную диагностику между заболеваниями, ассоциированными с ГА, обеспечит возможность раннего начала патогенетической терапии в зависимости от этиологии заболевания, а также определит тактику ведения новорожденных с ГА.

#### **Методология и методы исследования**

Методологической основой для проведения настоящего исследования стали работы зарубежных и отечественных авторов по данной теме исследования. Объектом исследования являлись доношенные и недоношенные новорожденные с гипераммониемией различной этиологии. При проведении исследования использованы клинико-anamnestические, лабораторно-инструментальные методы. В исследование было включено 157 новорожденных с диагностированной ГА, в группу сравнения в задаче № 2 было включено 50 новорожденных без ГА, в группу сравнения в задаче № 4 было включено 19 детей с младенческой и поздней формой манифестации НБО. Обработка результатов осуществлялась с помощью методов математической статистики. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics v.26.0. полученные результаты систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации.

Данное клиническое исследование было одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований (протоколом № 3 от 13 апреля 2023 года), утверждено в ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России на Ученом совете 30 мая 2023 года (протоколом № 3).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Развитие транзиторной ГА у новорожденных детей может быть связано как с ранее описанными, так и с неописанными перинатальными факторами, среди которых: персистирующая легочная гипертензия, внутрижелудочковое кровоизлияние 2-3-й степени, перинатальный ишемический инсульт, врожденный гиперинсулинизм и врожденная кардиомиопатия. В большинстве случаев транзиторная гипераммониемия у новорожденных является полиэтиологическим состоянием (88%). Частота развития транзиторной ГА у доношенных новорожденных, перенесших среднетяжелую и тяжелую асфиксию при рождении и потребовавших проведения терапевтической гипотермии, составила 35,8%, у большинства из них (86%) манифестация отмечалась в первые 24 часа жизни. В спектре неврологических симптомов у новорожденных с ГА по сравнению с группой сравнения достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) отмечалось выраженное снижение или отсутствие двигательной активности (ОШ = 1,57) и угнетение безусловно-рефлекторной деятельности (ОШ = 5,0), значимо чаще ( $p < 0,05$ ) выявлялись отдаленные неврологические нарушения в виде признаков мануальной диспраксии (ОШ = 9,9) и задержки развития экспрессивной речи (ОШ = 16,2).

2. Ранними признаками наследственных болезней обмена, ассоциированных с гипераммониемией, являются синдром угнетения ЦНС, нарушение вскармливания или срыгивания в сочетании: а) с ранним развитием дыхательной недостаточности, признаками респираторного алкалоза и изменениями в спектре аминокислот и ацилкарнитинов в крови и спектре органических кислот в моче с вероятностью 56% и 73,5% соответственно – для заболеваний из группы нарушений цикла мочевины; б) с метаболическим лактат-ацидозом, наличием кетоновых тел в моче и специфическим запахом от ребенка, наличием изменений в спектре аминокислот в крови и спектре органических кислот в моче – для заболеваний из группы органических ацидурий; в) с нарушением ритма сердца/асистолией, смешанным лактат-ацидозом, гипокетотической гипогликемией, повышением трансаминаз и креатинфосфокиназы и изменениями в спектре аминокислот и ацилкарнитинов в крови – для заболеваний из группы дефектов митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот; г) со стойким метаболическим ацидозом, лактатемией и неспецифическими изменениями в спектре аминокислот и ацилкарнитинов в крови и спектре органических кислот в моче – для митохондриальных заболеваний.

3. У детей с неонатальной формой манифестации недостаточности орнитинтранскарбамилазы в спектре клинических проявлений преобладали жизнеугрожающие неврологические нарушения: судороги (ОШ = 3,4) и кома (ОШ = 30) в сочетании с развитием синдрома полиорганной недостаточности (ОШ = 5,4) и высокая частота летальных исходов (ОШ = 8,8). У детей с младенческой и поздней формой манифестации в спектре клинических проявлений преобладали нежизнеугрожающие неврологические нарушения в сочетании с патологией печени.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов данного исследования подтверждается количеством пациентов, включенных в исследование (226), использованием высокотехнологичных методов лабораторной и инструментальной диагностики, в том числе молекулярно-генетических методов исследования, а также современными методами статистической обработки данных.

Основные результаты исследования, проведенного в рамках данной диссертации, были доложены и представлены на XIV, XV, XVI и XVII Всероссийских образовательных конгрессах «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2021, 2022, 2023, 2024), на II Всероссийском научно-образовательном конгрессе «Право на жизнь» (Москва, 2023), на IX Московском Городском Съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 2023).

Апробация работы проведена на заседании апробационной комиссии института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. ак. В. И. Кулакова» Минздрава России. Протокол заседания апробационной комиссии института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. ак. В. И. Кулакова» МЗ РФ № 3 от 28 мая 2024 г.

**Личный вклад автора.** Исследование было организовано и проведено автором, который лично принимал участие в лечебно-диагностических мероприятиях, собирал первичные клинко-лабораторные данные, анализировал и интерпретировал полученные результаты. В рамках исследования были проведены ретроспективный анализ медицинской документации и проспективное

исследование в соответствии с запланированным планом обследования и наблюдения за детьми. Автор лично принимал участие в обследовании и лечении детей, включенных в исследование. В целом, автор выполнил полный комплекс работ, связанных с организацией и проведением исследования, включая определение целей и задач, разработку дизайна, сбор данных, анализ и интерпретацию результатов.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Полученные результаты научно-исследовательской работы были внедрены в клиническую практику Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России и отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУ Республики Дагестан «РПЦ им. Омарова С.-М.А.».

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разработку методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней. Результаты исследования соответствуют областям исследования специальности, а именно п. 3 – физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста; п. 5 – клиника, диагностика и лечение врожденных и наследственных болезней; п. 6 – внутренние болезни у детей.

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 1 статья обзорная, индексируемая в международной базе Scopus; 6 научных статей, отражающие основные результаты диссертации: 2 статьи опубликованы в журнале, включенном в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационных исследований и 4 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 180 страницах, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 133 источника, из них 18 отечественных и 115 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 33 рисунками и 23 таблицами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Обзор литературы**

В обзоре представлены 6 разделов, включающих всесторонний анализ отечественной и зарубежной литературы по аспектам заболеваний, ассоциированных с повышением уровня аммиака в крови у детей и взрослых. В этих разделах произведено детальное описание особенностей метаболизма аммиака в организме, причин транзиторного повышения уровня аммиака и генетически-обусловленных заболеваний, ассоциированных с гипераммониемией и их клинико-лабораторных характеристик. Представлены механизмы патогенеза гипераммониемии, лабораторные методы определения уровня аммиака в крови, а также широкий спектр обследований, применяемых при диагностике наследственных болезней обмена веществ. Проведено детальное описание принципов метаболической коррекции гипераммониемии в зависимости от этиологии данного состояния.

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, д. м. н., профессор Сухих Г. Т.). Наблюдение детей с транзиторной неонатальной гипераммониемией и детей с неонатальной формой манифестации НБО осуществлялось в отделениях Института неонатологии и педиатрии (директор института д. м. н., профессор Зубков В. В.). В исследование включены дети с неонатальной формой манифестации НБО из других регионов и субъектов Российской Федерации, диагностика и лечение пациентов проводилась по каналу телемедицинских консультаций, катамнестическое наблюдение детей с перенесенной транзиторной ГА и детей с НБО осуществлялось в отделе педиатрии Института неонатологии и педиатрии (заведующий отделом – д. м. н., профессор Дегтярева А. В.), исследование спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови осуществлялось в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» (заведующий лабораторией д. м. н. Иванец Т. Ю.) и в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (заведующий лабораторией д. м. н. Захарова Е. Ю.), на базе

данной лаборатории также проводилось исследование спектра органических кислот в моче. Молекулярно-генетические методы исследования осуществлялись на базе института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (директор института д. б. н., член-корреспондент РАН Трофимов Д. Ю.) и в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

*Критерии включения в исследование:* 1) доношенные и недоношенные новорожденные с транзиторной гипераммониемией; 2) новорожденные с подтвержденными, на основании молекулярно-генетического обследования, наследственными болезнями обмена веществ, сопровождающимися гипераммониемией; 3) информированное согласие законных представителей пациента на участие в исследовании.

*Критерии исключения из исследования:* 1) дети с тяжелыми сочетанными пороками развития, несовместимыми с жизнью, дети с пороками развития ЦНС, хромосомными патологиями; 2) недостаточное количество данных для анализа;

Для решения первой задачи проведено ретроспективное исследование серии клинических наблюдений с 2016 года по 2023 год. В ходе исследования был проведен анализ историй болезни 112 новорожденных различного гестационного возраста (ГВ) с подтвержденной транзиторной ГА. Учитывая отличие референсных интервалов уровня аммиака в крови у детей различного ГВ, все исследуемые пациенты разделены на две группы: I группа (n = 87) включала в себя доношенных (n = 78) и поздних недоношенных новорожденных (n = 9), во II группу (n = 25) были включены недоношенные ГВ 23–33 недели. У всех детей были определены сроки манифестации и длительность ГА, а также проведен анализ структуры заболеваний, ассоциированных с развитием данного состояния. Дети с НБО были исключены из выборки при решении данной задачи.

Для решения второй задачи проведено проспективно-ретроспективное исследование «случай – контроль» с 2016 года по 2023 год. В данное исследование включено 78 доношенных новорожденных с перенесенной среднетяжелой и тяжелой асфиксией, потребовавших проведения терапевтической гипотермии. Определялась частота встречаемости транзиторной ГА среди данной группы пациентов, зависимость уровня аммиака в крови от степени гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ), особенности клинико-лабораторных и инструментальных проявлений заболевания в зависимости от наличия и отсутствия ГА, а также исход заболевания. Проанализирован спектр отдаленных неврологических исходов у доношенных новорожденных с перенесенной асфиксией в сочетании с ГА в возрасте до двух лет.

Поскольку новорожденные с ГИЭ 2 и ГИЭ 3 не могут быть сопоставимы по тяжести клинического состояния и тяжести поражения головного мозга, дети были разделены на 2 группы, а в зависимости от наличия гипераммониемии каждая группа была разделена на 2 подгруппы: 1-я группа – 63 ребенка с ГИЭ 2-й степени: 1а подгруппа – 39 детей без гипераммониемии, 1б подгруппа – 24 ребенка с гипераммониемией; 2-я группа – 15 детей с ГИЭ 3-й степени: 2а подгруппа – 11 детей без гипераммониемии, 2б подгруппа – 4 ребенка с гипераммониемией. Пациенты из разных подгрупп были сопоставимы по частоте структурных поражений ЦНС и тяжести сопутствующих заболеваний.

Для решения третьей задачи проведено ретроспективное исследование серии клинических наблюдений 45 детей с 2012 по 2023 гг. с неонатальной манифестацией НБО, ассоциированных с ГА. Проводилось изучение ранних клинико-лабораторных проявлений заболеваний из различных групп НБО, ассоциированных с ГА. В исследование включены дети с наиболее часто встречающимися в популяции заболеваниями, группирующимися по патогенетическому признаку.

Для решение четвертой задачи проведен ретроспективный сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений у детей с неонатальной (< 28 суток жизни) (n = 18) и более поздними (> 6 месяцев) (n = 19) формами манифестации заболевания (младенческая и поздняя форма манифестации) из группы нарушения цикла мочевины (НЦМ) – недостаточностью орнитин-транскарбамилазы.

С учетом поставленной цели исследования в рамках пятой задачи, на основании полученных результатов, был оптимизирован алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией, а также разработана и внедрена в клиническую практику тактика ведения новорожденных с данным состоянием.

Проводился анализ клинико-anamnestических данных, который включал в себя: исход предыдущих беременностей, гестационный возраст, масса при рождении, оценку по Апгар, сроки манифестации и продолжительность гипераммониемии, спектр сопутствующей перинатальной патологии, проводилась оценка неврологического статуса у новорожденных и у детей в ка-тамнезе, определены исходы заболевания.

Исследование уровня аммиака в крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе ВА-400 (Biosystems, Испания) с использованием набора реагентов S/17660 Ammonia Ultra (Sentinel, Италия).

В анализ лабораторных данных были включены: исследование кислотно-основного и газового состава крови, клинический, биохимический анализ крови, а также показатели коагулограммы; клинический анализ мочи. Данные исследования проводились в момент выявления гипераммониемии, далее при наличии показаний. Расширенная диагностика на НБО включала в себя анализ спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови методом tandemной масс-спектрометрии и анализ органических кислот в моче методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии.

При наличии ГА всем детям проводилось молекулярно-генетическое исследование на панель НБО или высокопроизводительное параллельное секвенирование ДНК нового поколения (NGS). ГА расценена как транзиторная на основании отрицательных результатов дополнительного обследования и нормализации уровня аммиака в крови в динамике.

Инструментальные методы обследования включали в себя: ультразвуковое обследование (нейросонография с доплерометрией, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек); электрокардиографию; амплитудно-интегрированную электроэнцефалографию; многоканальную электроэнцефалографию; магнитно-резонансную томографию с мультисексельной МР-спектроскопией.

#### **Статистические методы исследования**

Сведения о каждом пациенте были внесены в базу данных на персональном компьютере, выполненную в стандартной форме программного приложения Excel (версия: Microsoft Office Excel 2018). Анализ данных проводился на персональном компьютере с использованием электронных таблиц «Microsoft Excel» и программных комплексов «Statistica for Windows» v. 7.0, StatSoft Inc. (США) и SPSS v.26.0. Размер выборки для задач №2 и №4 определялись с применением программы Statistica 10, и было сделано заключение: объем выборки достаточен для решения поставленных задач. Все полученные количественные результаты прошли обработку с помощью метода вариационной статистики. Описательные статистики для категориальных переменных представлены в виде абсолютной (абс.) и относительной частот (%). При нормальном распределении количественной переменной вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), 95%-й доверительный интервал (ДИ). При ненормальном распределении количественных переменных для каждого параметра вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR) 25–75 перцентиля [LQ – UQ].

Проверка количественных данных на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса при  $n > 50$ , оценивались показатели эксцесса и асимметрии, а также проводился анализ гистограммы (визуальный метод). Для признаков, имеющих нормальное распределение ( $p > 0,05$ ), оценивалось равенство дисперсий сравниваемых выборок с помощью критерия Ливиня. Для сравнения количественных переменных, имеющих нормальное распределение и равенство дисперсий ( $p > 0,05$ ) в каждой из сравниваемых групп, использовался t-критерий Стьюдента, при отсутствии равенства дисперсий ( $p < 0,05$ ) использовался t-критерий Стьюдента в модификации Уэлча. Поскольку распределение уровня большинства исследованных показателей не было нормальным, а групповые дисперсии не были равны, применялись методы непараметрической статистики – U-критерий Манна – Уитни.

Анализ номинальных данных проводился с использованием хи-квадрата Пирсона и точного критерия Фишера. Так как у группирующего и изучаемого (сравниваемого) признака имелись 2 категории, следовательно, проводился анализ четырёхпольной таблицы сопряженности (2×2). Далее оценивалось минимальное предполагаемое число, при значениях которого  $\geq 10$  и

частота явления в каждой из групп не была равна 0% или 100%, следовательно, значимость определялась по критерию хи-квадрат Пирсона, при значениях минимального предполагаемого числа < 10 использовался точный критерий Фишера, в дальнейшем проводилась оценка связи по V Крамера, и было определено отношение шансов (95%-й ДИ). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Исследование связи между анализируемыми количественными параметрами основывалось на корреляционном анализе с определением коэффициентов корреляции ( $r$ ) Пирсона и Спирмена, а также их значимости с применением критерия  $t$ .

С использованием ROC-анализа определялись зависимости между наличием неврологического дефицита и значением уровня аммиака в крови. Качество модели в зависимости от AUC (площадь под кривой) определялось по градации: 0,9–1,0 – отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; до 0,6 – неудовлетворительное. Прогностическая значимость исследуемых показателей оценивалась на основе результатов ROC-анализа.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### **Перинатальные факторы, ассоциированные с развитием транзиторной гипераммониемии у новорожденных детей в зависимости от гестационного возраста**

У доношенных и поздних недоношенных новорожденных (группа I) развитие транзиторной ГА отмечалось на 3-и [1–7] сутки жизни (1–27-е сутки жизни) в зависимости от причины развития данного состояния. В то время как длительность ГА составила 3 [3–5] суток на фоне проведения метаболической коррекции при наличии показаний, уровень аммиака в крови составил 155 [127–201] мкмоль/л. Среди описанных ранее заболеваний, ассоциированных с развитием ГА были выявлены: перинатальная асфиксия в 33/87 случаях (38%), из них у 2 детей на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты (2,2%); инфицирование уреазо-продуцирующими микроорганизмами у 19/87 детей (22 %); неонатальные судороги различного генеза у 53/87 детей (61%); острое почечное повреждение (ОПП) у 17/87 детей (20%), врожденный сепсис у 5/87 детей (5,7%), СПОН у 20/87 детей (23%). Также было отмечено транзиторное повышение уровня аммиака в крови на фоне ранее неописанных заболеваний: ПЛГН у 22/87 детей (25%); ВЖК 3-й степени у 11/87 детей (12,6%); перинатальный ишемический инсульт у 7/87 детей (8%); гипогликемия на фоне гиперинсулинизма у 5/87 детей (5,7%); врожденная кардиомиопатия у 2/87 детей (2,2%).

Развитие транзиторной ГА на фоне ранее описанных заболеваний перинатального периода отмечалась у 76/87 детей (87,4%) из группы I. У 11/87 детей (12,6%) из группы I повышение уровня аммиака в крови отмечалось на фоне ранее неописанных заболеваний, которые потенциально могут являться причиной развития ГА.

У недоношенных новорожденных (группа II) развитие транзиторной ГА отмечалось на 5-е [2,5–10,5] сутки жизни (2–25-е сутки жизни) в зависимости от причины развития данного состояния. В то время как длительность ГА составила 4 [3–7] суток на фоне проведения метаболической коррекции при наличии показаний, уровень аммиака в крови составил 264 [192–408] мкмоль/л. Среди описанных ранее заболеваний, ассоциированных с развитием транзиторной ГА у недоношенных детей были выявлены: ЭНМТ у 16/25 детей (64%); среднетяжелая асфиксия у 8/25 детей (32%); инфекционный процесс, вызванный уреазо-продуцирующими микроорганизмами у 6/25 детей (24%); неонатальные судороги различной этиологии у 11/25 детей (44%); ОПП у 13/25 новорожденных (52%); врожденный сепсис у 9/25 детей (36%); СПОН у 17/25 детей (68%). Также были выявлены ранее неописанные факторы, ассоциированные с развитием транзиторной ГА: ПЛГН у 13/25 детей (52%) и ВЖК 2-3-й степени у 14/25 детей (56%). Недоношенность является фактором риска развития транзиторной ГА ввиду усиленного катаболизма и незрелости ферментативных систем печени. Таким образом у всех детей из данной группы ГА была ассоциирована с ранее описанными факторами.

Структура заболеваний, ассоциированных с развитием транзиторной ГА у новорожденных представлена на Рисунке 1.

У большинства детей 74/87 (85%) в группе I развитие транзиторной ГА отмечалось на фоне других патологических состояний, при этом выделить единственную потенциальную причину повышения уровня аммиака в крови удалось лишь у 13/87 детей (15%). В группе II у всех недоношенных новорожденных было выявлено сочетание факторов, ассоциированных с развитием транзиторной ГА. Таким образом суммарно сочетание факторов, ассоциированных с развитием ГА

отмечалось у 99/112 (88%) новорожденных. Выявить специфическую причину, которая однозначно является фактором риска развития транзиторной гипераммониемии у детей в тяжелом состоянии крайне сложно, что определяет важность проведения исследования у всех новорожденных при наличии неврологических нарушений, а также у всех детей в критических состояниях.



**Рисунок 1** – Структура заболеваний, ассоциированных с развитием транзиторной неонатальной гипераммониемии

С целью определения зависимости между уровнем аммиака в крови и тяжестью неврологических нарушений (угнетение двигательной активности и безусловно-рефлекторной деятельности, судорожный синдром) проводился ROC-анализ. При проведении анализа из выборки были исключены дети с другими перинатальными факторами поражения ЦНС: асфиксия, ВЖК 2-3-й степени, перинатальный ишемический инсульт и дети ЭНМТ. Таким образом провести ROC-анализ удалось только в группе I, в группе II после исключения перинатальных факторов поражения ЦНС и детей ЭНМТ размер выборки оказался недостаточным для проведения анализа. Полученная ROC-кривая (Рисунок 2) характеризовалась значением AUC, равным  $0,97 \pm 0,014$  с 95%-м доверительным интервалом  $0,94-1,0$ . Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Значение уровня аммиака в точке cut-off составило  $129,64$  мкмоль/л. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении уровня аммиака в крови составила  $98,1\%$  и  $75,0\%$  соответственно.

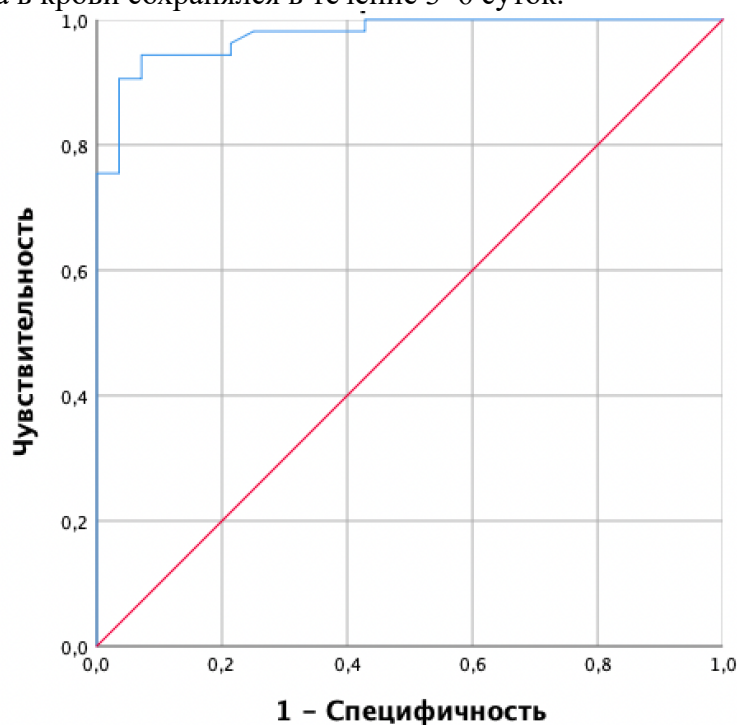
На основании проведенного анализа выявлено, что развитие неврологического дефицита отмечалось при значении аммиака в крови  $> 129,6$  мкмоль/л.

#### **Транзиторная гипераммониемия у доношенных новорожденных, перенесших среднюю и тяжелую асфикию в родах**

Транзиторная ГА развилась у  $28/78$  ( $35,8\%$ ) пациентов, включенных в исследование. Уровень аммиака в крови составил  $142,0$  [ $120-179$ ] мкмоль/л, при этом минимальное значение  $110$  мкмоль/л, а максимальное  $1527$  мкмоль/л.

Манифестация ГА в большинстве случаев  $24/28$  ( $86\%$ ) отмечена в первые сутки жизни, до начала терапевтической гипотермии, в то время как продолжительность ГА варьировала от 1 до 7

суток. У 4/28 детей (14%) ГА была диагностирована на 3–19-е сутки жизни, а повышенный уровень аммиака в крови сохранялся в течение 3–6 суток.



**Рисунок 2** – ROC-кривая, характеризующая зависимость тяжести неврологического дефицита от значений уровня аммиака в крови

Частота встречаемости ГА у новорожденных с различной степенью ГИЭ была сопоставима ( $p > 0,05$ ), таким образом, вероятность развития ГА не была ассоциирована со степенью ГИЭ. Также не отмечалось корреляции между уровнем аммиака, полом, массой при рождении, оценкой по шкале Апгар и степенью тяжести асфиксии ( $p > 0,05$ ).

При оценке неврологического статуса у детей, перенесших асфиксию, в структуре клинических проявлений после рождения преобладали синдромы угнетения ЦНС, мышечной гипотонии, угнетение или отсутствие двигательной активности, угнетение или отсутствие безусловной рефлекторной деятельности, неонатальные судороги и кома. У детей с ГИЭ 2 при наличии ГА чаще отмечалось развитие клинических признаков тяжелого поражения ЦНС в виде выраженного снижения или отсутствия двигательной активности (ОШ = 1,57) и угнетения безусловной рефлекторной деятельности (ОШ = 5,0). Частота развития судорог не была ассоциирована с наличием ГА. У детей с ГИЭ 3 тяжесть неврологических нарушений была обусловлена основным заболеванием, неврологический статус не менялся при развитии гипераммониемии. Результаты представлены в Таблице 1.

В случаях манифестации ГА в возрасте более 3 суток жизни (после окончания терапевтической гипотермии), состояние детей ухудшалось после периода светлого промежутка, отмечалось повторное нарастание синдрома угнетения ЦНС, мышечной гипотонии, угнетения двигательной активности и безусловной рефлекторной деятельности, в одном случае отмечалось возобновление судорожного синдрома, в одном случае состояние ребенка прогрессивно ухудшилось вплоть до развития комы.

Полученные данные подчеркивают важность проведения исследования уровня аммиака в крови у детей, перенесших асфиксию, при поступлении в отделение и в первые 72 ч жизни на фоне проведения общей терапевтической гипотермии. В данный временной промежуток клинические признаки ГА могут оставаться незамеченными на фоне клинических проявлений основного заболевания.

У детей были выявлены изменения по результатам лабораторного обследования, однако во всех группах не отмечено значимой корреляции между уровнем аммиака и показателями кислотно-основного и газового состава крови (pH, Lact, BE), а также со специфическими маркерами повреждения головного мозга (S-100, NSE) ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 1** – Клинический симптомокомплекс у детей с ГИЭ 2 и ГИЭ 3, при наличии и отсутствии гипераммониемии

Показатель, абс. (%)	ГИЭ 2-й степени (n = 63)		p	ОШ 95%-й ДИ	ГИЭ 3-й степени (n = 15)		p
	подгруппа 1a (n = 39)	подгруппа 1б (n = 24)			подгруппа 2a (n = 11)	подгруппа 2б (n = 4)	
Синдром угнетения ЦНС	63 (100%)				15 (100%)		
	39	24	–	–	11	4	–
Синдром мышечной гипотонии	59 (93,6%)				15 (100%)		
	36 (92,3%)	23 (96%)	1,00	1,35 [0,13–13,7]	11	4	–
Угнетение или отсутствие двигательной активности	51 (81%)				15 (100%)		
	27 (69%)	24 (100%)	0,014*	1,57 [1,30–1,88]	11	4	–
Угнетение безусловной рефлекторной деятельности	45 (71%)				15 (100%)		
	23 (59%)	22 (91,6%)	0,043*	5,0 [1,06–3,9]	11	4	–
Неонатальные судороги	47 (74,6%)				12 (80%)		
	27 (69,2%)	20 (8,3%)	0,24	2,4 [0,63–9,4]	8 (72,7%)	4 (100%)	0,29
Кома	1 (1,6%)				15 (100%)		
	0	1 (4,1%)	–	–	11 (73,3%)	4 (26,7%)	–

*Примечание* – \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Всем детям проводилась оценка неврологического статуса в катамнезе. Формирование детского церебрального паралича (ДЦП) и эпилепсии чаще отмечалось у детей с ГИЭ 3-й степени и статистически значимо не отличалось у детей с ГА и пациентов с нормальным уровнем аммиака в крови. Транзиторная ГА не влияла на частоту развития задержки психомоторного развития, однако у детей с перенесенной ГИЭ 2-й степени в сочетании с транзиторной ГА достоверно чаще выявлялись отдаленные неврологические нарушения в виде признаков мануальной диспраксии и задержки развития экспрессивной речи. Результаты представлены в Таблице 2.

**Таблица 2** – Исходы у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией 2-й и 3-й степеней вследствие перенесенной асфиксии при наличии и отсутствии гипераммониемии

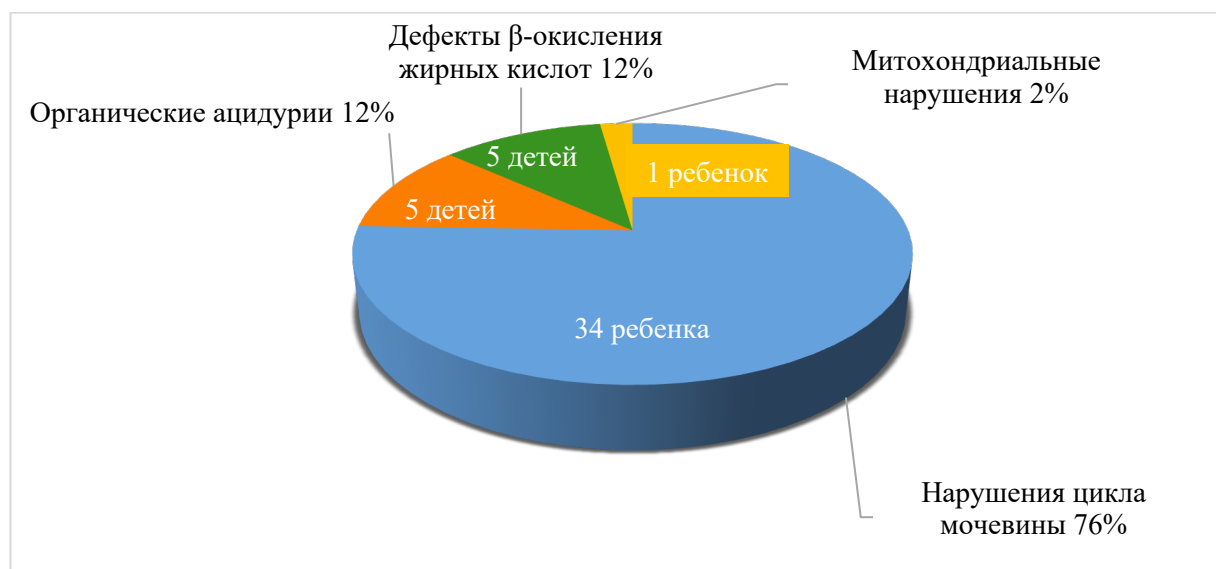
Исход	Новорожденные без гипераммониемии (n = 50)		Новорожденные с гипераммониемией (n = 28)		p	ОШ; 95%-й ДИ
	ГИЭ 2-й степени (n = 39)	ГИЭ 3-й степени (n = 11)	ГИЭ 2-й степени (n = 24)	ГИЭ 3-й степени (n = 4)		
Летальный	0	4	1	2		
Отдаленные неврологические исходы						
ДЦП	9 (18%)		3 (10,7%)		0,76	0,75; 0,21–2,73
	2 (5,1%)	7 (63,6%)	1 (4,1%)	2 (50%)		
Эпилепсия	10 (20%)		4 (14,2%)		0,75	0,66; 0,18–2,36
	4 (10,2%)	6 (54,5%)	2 (8,3%)	2 (50%)		
Задержка психомоторного развития	3 (6%)		1 (3,5%)		1,0	0,75; 0,66–5,85
	3 (7,6%)	0	1 (4,1%)	0		
Задержка речевого развития	5 (10%)		18 (64,2%)		< 0,001*	16,2; 4,8–54,0
	5 (12,8%)	0	18 (75%)	0		
Мануальная диспраксия	4 (8%)		13 (46,4%)		< 0,001*	9,9; 2,8–35,2
	4 (10,2%)	0	13 (54,1%)	0		

*Примечание* – \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Учитывая выявленные статистически значимые различия при сравнительном анализе отделенных неврологических исходов (задержка речевого развития и мануальная диспраксия) у детей наличием и отсутствием гипераммониемии в неонатальном периоде, нами был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой. При уровне аммиака в крови выше 125,4 мкмоль/л прогнозировался высокий риск развития мануальной диспраксии в возрасте 2 лет. Чувствительность и специфичность метода составили 70,6% и 88,5% соответственно. Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,001$ ). Высокий риск развития задержки речевого развития в возрасте 2 лет был выявлен при уровне аммиака в крови выше 120,5 мкмоль/л. Чувствительность и специфичность метода составили 78,3% и 81,8% соответственно. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

### **Особенности клиничко-лабораторных проявлений наследственных болезней обмена веществ, ассоциированных с гипераммониемией в неонатальном периоде**

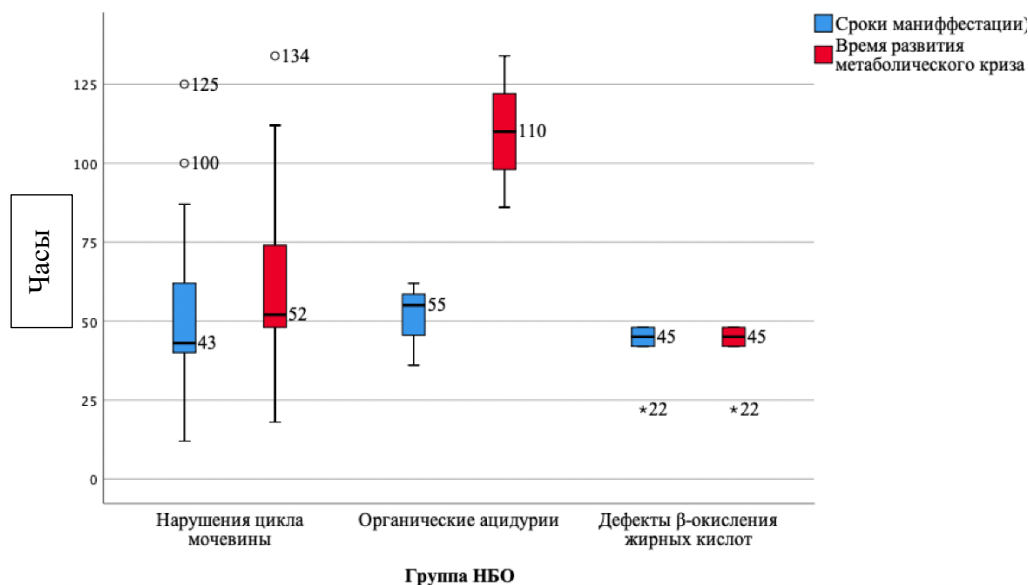
Проведено ретроспективное исследование серии клинических наблюдений 45 детей с неонатальной манифестацией наследственных болезней обмена веществ, ассоциированных с гипераммониемией. Во всех случаях диагноз был подтвержден на основании молекулярно-генетического обследования. В зависимости от этиологии НБО пациенты были распределены на 4 группы следующим образом: 34 ребенка (76%) с заболеваниями из группы нарушений цикла мочевины, 5 детей (11%) с заболеваниями из группы органических ацидурий, 5 детей (11%) с дефектами  $\beta$  – окисления жирных кислот и 1 ребенок (2%) с митохондриальным нарушением (Рисунок 3).



**Рисунок 3** – Структура наследственных болезней обмена веществ у пациентов с неонатальной гипераммониемией

Манифестация НБО, ассоциированных с гипераммониемией, в большинстве случаев приходилась на 1–5-е сутки жизни, при этом ранние клинические проявления протекали под маской других заболеваний, характерных для неонатального периода. Для большинства детей было характерно стремительное развитие метаболического криза и синдрома полиорганной недостаточности. Вместе с тем, при анализе наиболее ранних клиничко-лабораторных признаков заболеваний удалось выявить характерные особенности для каждой из групп НБО, на фоне метаболической декомпенсации клиничко-лабораторные проявления заболевания были схожи. Сроки манифестации заболеваний и время развития метаболического криза представлены на Рисунке 4.

Сроки манифестации заболеваний из группы НЦМ 43 [39,7–62,2] часов, время развития метаболического криза 52 [48–74,2] часов; сроки манифестации заболеваний из группы органических ацидурий 50,5 [38,5–60,25] часов, время развития метаболического криза 110 [86–134] часов; сроки манифестации и время развития заболеваний из группы дефектов  $\beta$ -окисления жирных кислот 43,5 [27–47] часов (у одного ребенка манифестация заболевания отмечалась на 14-е сутки жизни).



**Рисунок 4** – Сроки манифестации заболеваний из группы НБО и время развития метаболического криза

Среди 34 детей с НЦМ у 18 детей (53%) диагностирована недостаточность ОТС, недостаточность ASL (аргининоянтранная ацидурия – АСА) у 6 детей (17%), недостаточность CPS I у 5 детей (15%) и цитруллинемия типа 1 (CTLN1) у 5 детей (15%). Доношенными родилось 28 детей (82%), недоношенными 6 (18%). В 9 семьях отмечались случаи гибели детей от предыдущих беременностей в неонатальном периоде, при этом диагноз НБО был поставлен только в двух случаях.

Среди 5 детей с органическими ацидуриями у 2 пациентов (40%) диагностирована метилмалоновая ацидурия (ММА), у 2 пациентов (40%) изовалериановая ацидурия (IVA), болезнь мочи с запахом «кленового сиропа» (MSUD) у одного пациента (20%). Доношенными родились 4 ребенка, один новорожденный был недоношенным. В одном случае диагноз был поставлен на основании данных пренатальной диагностики, которая проводилась в связи с тем, что у сибса было диагностировано заболевание из данной группы, он начал получать метаболическую терапию сразу после рождения. Данный пациент не включен в общее описание группы, клиническое наблюдение подробно представлено в диссертационной работе.

Среди 5 детей с дефектами β-окисления жирных кислот у двух пациентов (40%) диагностирован множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ (глутаровая ацидурия 2-го типа), у двух детей (40%) недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот и недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил Ко-А-дегидрогеназы жирных кислот у одного ребенка (20%). Доношенными родились два ребенка, трое новорожденных были недоношенными у одного из которых пренатально был выявлен врожденный порок развития желудочно-кишечного тракта.

Ребенок с митохондриальным нарушением родился доношенным, манифестация заболевания отмечалась к концу первых суток жизни в виде прогрессирующего ухудшения состояния и развития метаболического криза. Диагностировано заболевание: синдром истощения митохондриальной ДНК 13-го типа.

Симптомокомплекс ранних клинико-лабораторных проявлений НБО для каждой группы представлен в Таблице 3.

У пациентов с НЦМ в момент развития метаболического криза клинико-лабораторный симптомокомплекс включал в себя: гипертонус с переходом в тонико-клонические судороги у 35% пациентов, развитие комы в 88% случаев. Нарастание признаков дыхательной недостаточности, потребовавших перевода на искусственную вентиляцию легких у 94% детей, сердечно-сосудистая недостаточность у 56%, нарушение терморегуляции в виде стойкой гипертермии у 56%, геморрагический синдром 50%, увеличение размеров печени у 53% пациентов. В 88% случаев заболевание имело фульминантный характер с развитием СПОН. По данным лабораторного обследования после развития метаболического криза у 41% детей отмечались признаки метаболического лактат-

ацидоза, анемия (59%), тромбоцитопения (35%); гипопроотеинемия (32%), синдром цитолиза (50%), общая гипокоагуляция (67%).

**Таблица 3** – Симптомокомплекс ранних клинико-лабораторных проявлений НБО

<i>Ранние клинико-лабораторные признаки заболевания</i>	<i>Нарушения цикла мочевины (n = 34)</i>	<i>Органические ацидурии (n = 4)*</i>	<i>Дефекты β-окисления жирных кислот (n = 5)</i>	<i>Митохондриальное нарушение (n = 1)</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Нарушение толерантности к питанию	24/34 (70%)	4/4	5/5	1
Отказ от кормления	20/34 (59%)	4/4	3/5	1
Срыгивания	17/34 (50%)	4/4	5/5	0
Неврологические нарушения	34/34 (100%)	4/4	5/5	1
Синдром угнетения ЦНС	33/34 (97%)	4/4	5/5	1
Синдром возбуждения с переходом в угнетение	1/34 (3%)	4/4. Тремор конечностей и подбородка	0/5	0
Мышечная гипотония	27/34 (80%)	4/4	5/5	1
Неонатальные судороги	18/34 (53%)	0/4	0/5	0
Дыхательная недостаточность	32/34 (94%) тахипноэ	0	5/5	1
Сердечно-сосудистая недостаточность	0	0	5/5. Тахикардия, экстрасистолия (n = 3); брадикардия с переходом в асистолию (n = 2)	1
Специфический запах тела	0	4/4. Кленовый сироп, швейцарский сыр, аммиак	0/5	0
Респираторный алкалоз	21/34 (62%). pH 7,49 [7,47–7,52]. pCO <sub>2</sub> 30,0 [26,7–33,0] мм рт. ст.	0/4	0/5	0
Метаболический ацидоз	0/34	4/4. pH 7,27 [6,59–7,29]; pCO <sub>2</sub> 39,6 [32,9–44,8] мм рт. ст.; BE -6 [-7,25; -5,2] ммоль/л	5/5. pH 7,22 [7,07–7,26]; pCO <sub>2</sub> 62 [39,5–70,5] мм рт. ст., BE -6,2 [-12,7; -5,1] ммоль/л	1. pH 7,12. pCO <sub>2</sub> 32,6 мм рт. ст. BE -24,2 ммоль/л
Лактатемия/ ммоль/л	10/34 (29%). 6,5 [4–9,8] ммоль/л	4/4. 6,6 [4,05–9,07] ммоль/л	5/5. 10,2 [7,2–11,75] ммоль/л	1. 19,0 ммоль/л
Гипогликемия	0/34	1/4	5/5 1,0 [0,5–2,17] ммоль/л	0
Синдром цитолиза	0/34	0/4	4/5	0
Снижение уровня мочевины	19/34 (56%). 1,4 [1,15–2,15] Ед/л	0/4	0/5	0

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
Повышение КФК	0/34	0/4	5/5 655 [581–1225] Ед/л	0
Кетоновые тела в моче	0/34	4/4 (100%)	0/5	0
Уровень аммиака в крови (мкмоль/л)	588 [293,5–770,7]. Min 168,3. Max 2863	710 [295–1050]. Min 250. Max 1050	625 [595–785]. Min 590. Max 850	420
<i>Примечание</i> – * – 1 ребенку диагноз поставлен на основании данных пренатальной диагностики, терапия с рождения				

По результатам исследования спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови специфические изменения были обнаружены лишь у 56% новорожденных, таким образом у 44% детей не было выявлено специфических изменений. При недостаточности ОТС специфические изменения были обнаружены лишь в 44% случаев, а при недостаточности CPS 1 на момент манифестации заболевания не выявлено характерных изменений, что свидетельствует о невысокой чувствительности данных методов. По результатам исследования спектра органических кислот в моче специфические изменения были выявлены у 25 пациентов (73,5%), при дефиците ОТС у 15 детей (83%), при CTLN1 типа и недостаточности ASL в 100% 5 и 6 детей соответственно, у детей с недостаточностью CPS1 характерные изменения отсутствовали.

У пациентов с органическими ацидуриями на момент развития метаболического криза отмечалось ухудшение неврологического статуса в виде угнетения сознания до состояния сопора у 1 ребенка, появление судорожного синдрома с переходом в состояние комы у 2 детей. Развитие СПОН отмечалось у трех детей. По данным лабораторного обследования в момент развития метаболического криза у детей сохранялись признаки метаболического лактат-ацидоза, отмечалась панцитопения, повышение уровня трансаминаз, у двух детей была выявлена общая гипокоагуляция.

По результатам исследования спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови и спектра органических кислот в моче у всех пациентов были выявлены специфические изменения.

У пациентов с дефектами  $\beta$ -окисления жирных кислот отмечалось молниеносное развитие метаболического криза, пусковым фактором которого явилась гипогликемия. У всех детей отмечалось выраженное угнетение функции ЦНС, мышечная гипотония и гипорефлексия с переходом в состояние комы, дыхательная и сердечно-сосудистой недостаточности. У двух детей развился геморрагический синдром в виде легочного и желудочного кровотечений. По данным лабораторного обследования выявлены признаки смешанного ацидоза, лактатемия, синдром цитолиза, повышение КФК, общая гипокоагуляция. После перенесенного метаболического криза отмечалось развитие анемии и тромбоцитопении.

Поскольку ребенок с врожденным пороком развития желудочно-кишечного тракта длительно получал парентеральное питание с высоким содержанием углеводов, что препятствовало развитию гипогликемии как пускового фактора, манифестация заболевания отмечалась на 14-е сутки жизни после начала и расширения объема энтерального питания и значимого снижения парентерального питания и углеводной нагрузки.

По результатам исследования спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови у всех детей отмечалось повышение специфических ацилкарнитинов и отсутствовали лабораторные изменения в спектре органических кислот в моче.

У пациента с митохондриальным нарушением метаболический криз сопровождался выраженным синдромом угнетения ЦНС, мышечной гипотонией и гипорефлексией, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью. После перенесенного метаболического криза сохранялась гиперлактатемия, при этом минимальный показатель за время наблюдения составил 5,6 ммоль/л.

По результатам исследования спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови было обнаружено повышенное содержание таких аминокислот как: аланин, лейцин и орнитин. Спектр ацилкарнитинов в крови был в пределах нормы. При исследовании спектра органических кислот в

моче обнаружено повышение уровня лактата, фумаровой кислоты, 3-гидроксибутирата, пирувата, сукцината и 4-гидроксифенилпирувата. Таким образом данные изменения носили неспецифический характер.

#### **Клинико-лабораторные проявления НБО при неонатальной и более поздних формах манифестации на примере заболевания из группы нарушений цикла мочевины**

Проведен ретроспективный сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений недостаточности ОТС при неонатальной и более поздних формах манифестации (младенческая и поздняя форма манифестации). Распределение по фенотипам было следующим: с дебютом в неонатальном периоде 18/37 детей (49%), с младенческой и поздней манифестацией (> 6 месяцев) 19/37 пациентов (51%).

У детей с неонатальной формой манифестации заболевания в 17/18 случаев (94%) отмечался синдром угнетения ЦНС, у 16/18 детей (89%) мышечная гипотония, тогда как у 2/18 новорожденных (11%) был выявлен гипертонус, переходящий в угнетение. Нарушение толерантности к питанию наблюдалось у большинства пациентов: отказ от кормления у 13/18 новорожденных (72%) и частые эпизоды срыгивания у 10/18 детей (56%). В большинстве случаев течение болезни имело фульминантный характер с развитием острого метаболического криза. Судорожный синдром был выявлен у 12/18 пациентов (67%), состояние комы у 16/18 новорожденных (89%). Развитие СПОН на фоне метаболического криза отмечалось у 16/18 пациентов (89%), из них во всех случаях заболевание завершилось летальным исходом.

У детей с младенческой и поздней формами манифестации заболевания ведущим клинико-лабораторным симптомокомплексом являлось сочетание психоневрологических нарушений с признаками поражения печени: повышенная сонливость и угнетение, сменяющееся эпизодами возбуждения у 15/19 детей (79%); мышечная гипотония у 10/19 пациентов (53%), гипертонус у 4/19 детей (21%), синдром дефицита внимания и гиперактивности у 17/19 детей (89,5%), координационные нарушения у 7/19 детей (37%), задержка психомоторного развития у 6/19 детей (31,5%), расстройство психики у 7/19 детей (37%), энцефалитическая реакция с развитием судорог у 5/19 детей (37%). У 17/19 пациентов (89,5%) периодически отмечалась рвота после приема пищи, гепатомегалия и синдром цитолиза были выявлены у 15/19 детей (78%).

Острое развитие метаболического криза после первых клинических проявлений не было характерным для данной группы пациентов. В большинстве случаев, у 14/19 детей (74%), развитие метаболического криза отмечалось в срок от 2 недель до 20 месяцев после манифестации заболевания. Метаболический криз развился после воздействия провоцирующего фактора (инфекционное заболевание, введение прикорма с высоким содержанием белка, вакцинация) и сопровождался: угнетением ЦНС и мышечной гипотонией в 10/19 случаев (53%), развитием комы в 4/19 случаев (21%), судорог у 7/19 детей (37%). Развитие СПОН и летального исхода в течение 12 месяцев после манифестации заболевания, у 11/19 детей (58%). Результаты представлены в Таблице 4.

**Таблица 4** – Сравнительный анализ клинических проявлений недостаточности ОТС у пациентов с неонатальной и более поздними формами манифестации

<i>Признак</i>	<i>Ранняя (неонатальная) манифестация (n = 18)</i>	<i>Младенческая и поздняя манифестация (n = 19)</i>	<i>p</i>	<i>ОШ; 95%-й ДИ</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Синдром угнетения ЦНС	17 (94%)	15 (79%)	0,1	0,78; 0,62–0,96
Синдром возбуждения функции ЦНС	3 (16,6%)	<b>15 (79%)</b>	0,001*	0,53; 0,01–,28
Мышечная гипотония	<b>16 (89%)</b>	10 (53%)	0,02*	7,2; 1,2–40,3
Гипертонус	2 (11%)	4 (21%)	0,6	0,4; 0,07–2,94
Судороги	<b>12 (67%)</b>	7 (37%)	0,05*	3,4; 0,88–13,2

Продолжение таблицы 4

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Кома	<b>16 (89%)</b>	4 (21%)	0,01*	30; 4,7–188,4
Срыгивания/рвота	10 (56%)	<b>17 (89.5%)</b>	0,02*	0,14; 0,026–0,83
Отказ от еды	<b>13 (72%)</b>	5 (26%)	0,009*	7,2; 1,7–31,0
Гепатомегалия	3 (17%)	<b>15 (79%)</b>	0,01*	0,053; 0,01–0,28
Синдром цитолиза	3 (17%)	<b>15 (79%)</b>	0,01*	0,053; 0,01–0,28
Гипокоагуляция	9 (50%)	10 (53%)	1,0	0,9; 0,24–3,2
Геморрагический синдром	9 (50%)	4 (21%)	0,09	3,7; 0,89–15,8
Полиорганная недостаточность	<b>16 (89%)</b>	11 (58%)	0,042*	5,4; 0,96–30,8
Летальный исход	<b>16 (89%)</b>	11 (58%)	0,013*	8,8; 1,5–49,8

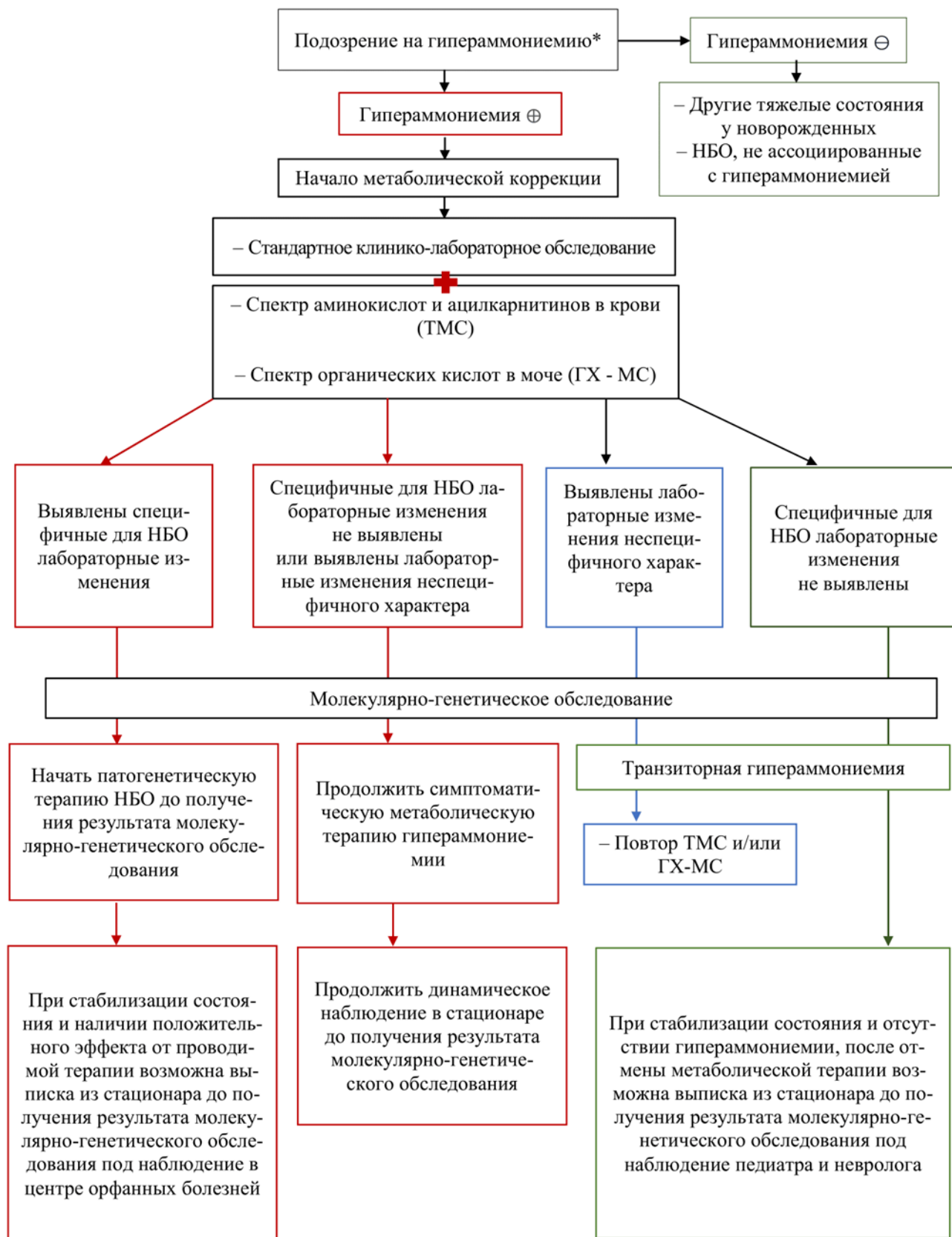
#### **Алгоритм диагностики и тактики ведения детей с неонатальной гипераммониемией**

На основании полученных данных стандартизированы показания к исследованию уровня аммиака в крови у новорожденных детей (Рисунок 5), оптимизированы и внедрены в клиническую практику тактика ведения новорожденных с ГА (Рисунок 6) и алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, ассоциированных с ГА (Рисунок 7).

Показания к исследованию уровня аммиака в крови у новорожденных детей

Клинические	Лабораторные	Перинатальные факторы
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ухудшение состояния ребенка после периода «светлого промежутка»</li> <li>– Синдром угнетения или возбуждения функции ЦНС</li> <li>– Угнетение двигательной активности</li> <li>– Угнетение безусловно-рефлекторной деятельности</li> <li>– Судорожный синдром</li> <li>– Кома</li> <li>– Частые эпизоды срыгивания и/или отказ от кормления</li> <li>– Тахипноэ в сочетании с респираторным алкалозом</li> <li>– Нарушения ритма сердца/асистолия</li> <li>– Специфический запах от ребенка</li> <li>– «Sepsis-like» синдром</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Стойкий лактат-ацидоз или лактатемия</li> <li>– Стойкая гипо-/гипергликемия</li> <li>– Кетонурия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Экстремально низкая масса тела при рождении</li> <li>– Перенесенная среднетяжелая и тяжелая асфиксия при рождении</li> <li>– Инфекция, вызванная уреза-продуцирующими микроорганизмами</li> <li>– Неонатальный сепсис</li> <li>– Острое почечное повреждение</li> <li>– Наличие порто-системных шунтов</li> <li>– Перинатальный ишемический инсульт</li> <li>– Внутривентрикулярное кровоизлияние 2-3-й степени</li> <li>– Персистирующая легочная гипертензия новорожденных</li> <li>– Синдром полиорганной недостаточности</li> <li>– Прием перпаратов вальпроевой кислоты</li> <li>– Врожденный гиперинсулинизм</li> </ul>

Рисунок 5 – Показания к исследованию уровня аммиака в крови у новорожденных детей



**Рисунок 6** – Тактика ведения новорожденных с гипераммониемией.



**Рисунок 7** – Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, ассоциированных с гипераммониемией у новорожденных

## ВЫВОДЫ

1. Развитие транзиторной гипераммониемии у новорожденных детей в большинстве случаев (88%) отмечается на фоне сочетания нескольких перинатальных факторов, способствующих развитию данного состояния. У 12,6% доношенных и поздних недоношенных новорожденных были выявлены ранее неописанные факторы, ассоциированные с развитием транзиторной гипераммониемии среди которых: персистирующая легочная гипертензия (8,1%), внутрижелудочковое кровоизлияние 2–3 степени и перинатальный ишемический инсульт (2,3%), врожденный гиперинсулинизм (1,1%) и врожденная кардиомиопатия (1,1%).

2. Развитие транзиторной гипераммониемии отмечалось у 35,8% доношенных детей, родившихся в состоянии асфиксии и потребовавших проведения терапевтической гипотермии. Частота развития гипераммониемии не зависела от степени гипоксически-ишемической энцефалопатии. В спектре неврологических симптомов у новорожденных детей с гипераммониемией по сравнению с группой сравнения достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) отмечалось выраженное снижение или отсутствие двигательной активности (ОШ = 1,57) и угнетение безусловно-рефлекторной деятельности (ОШ = 5,0); значимо чаще ( $p < 0,05$ ) выявлялись отдаленные неврологические нарушения в виде признаков мануальной диспраксии (ОШ = 9,9) и задержка развития экспрессивной речи (ОШ = 16,2).

3. При неонатальной форме манифестации наследственных болезней обмена веществ, ассоциированных с гипераммониемией характерные для каждой группы клинико-лабораторные проявления были выявлены в момент манифестации заболевания и отсутствовали после развития метаболического криза.

4. У новорожденных при заболеваниях из группы нарушений цикла мочевины специфические изменения в спектре аминокислот и ацилкарнитин в крови выявлены у 56% детей, в спектре органических кислот в моче у 73,5% пациентов. У всех новорожденных с заболеваниями из группы органических ацидурий отмечались изменения в спектре аминокислот и ацилкарнитин в крови и органических кислот в моче. У всех детей с дефектами митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот отмечались изменения спектра ацилкарнитин в крови и отсутствовали изменения в спектре исследуемых органических кислот в моче. У ребенка с митохондриальным нарушением отсутствовали специфические биохимические изменения в крови и моче.

5. Для детей с неонатальной формой манифестации заболевания из группы нарушений цикла мочевины (недостаточность ОТС) в спектре клинических проявлений преобладают жизнеугрожающие неврологические нарушения: судороги (67%) и кома (89%) в сочетании с развитием синдрома полиорганной недостаточности (89%), в то время как у детей с младенческой и поздней формами манифестации преобладает синдром угнетения, сменяющийся возбуждением функции ЦНС (79%) в сочетании с патологией печени (79%) ( $p < 0,05$ ). Частота летальных исходов у детей с неонатальной формой манифестации была достоверно выше (89%) чем у детей с более поздними формами манифестации заболевания (58%) ( $p < 0,05$ ).

6. Оптимизирован алгоритм дифференциальной диагностики, основанный на сочетанной оценке ранних клинико-лабораторных проявлений заболеваний, ассоциированных с неонатальной гипераммониемией. Разработана и внедрена в клиническую практику тактика ведения новорожденных с гипераммониемией различной этиологии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня аммиака в крови должно входить в спектр обязательных исследований у детей с развитием патологической неврологической симптоматики в сочетании с нарушением толерантности к питанию после периода светлого промежутка, а также при диссоциации тяжести состояния с основным заболеванием и отсутствием положительной динамики на фоне проводимой этиотропной и патогенетической терапии.

2. У новорожденных детей при выявлении перинатальных факторов, ассоциированных с развитием гипераммониемии и их сочетании, а также у всех новорожденных в критических состояниях показано исследование уровня аммиака в крови.

3. При выявлении показаний к определению уровня аммиака в крови рекомендуется провести исследование незамедлительно, наличие гипераммониемии определяет необходимость динамического контроля данного показателя.

4. При выявлении гипераммониемии у новорожденных детей всегда необходимо проводить дифференциальную диагностику с наследственными болезнями обмена веществ. Наряду с оценкой результатов стандартных клинико-лабораторных обследований необходимо провести анализ спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови и спектра органических кислот в моче, а также молекулярно-генетическое обследование.

5. При выявлении гипераммониемии в сочетании с синдром угнетения ЦНС, нарушением толерантности к питанию, а также: тахипноэ и признаками респираторного алкалоза или лактатемии необходимо заподозрить заболевания из группы нарушения цикла мочевины; специфическим изменением запаха от ребенка, метаболическим лактат-ацидозом и выявлением кетонových тел в моче необходимо заподозрить заболевание из группы органических ацидурий и аминокислотопатий; признаками нарушения ритма сердца/асистолией, смешанным лактат-ацидозом, гипокетотической гипогликемией, повышением трансаминаз и КФК необходимо заподозрить заболевание из группы дефектов митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот; стойким метаболическим ацидозом с лактатемией необходимо заподозрить митохондриальные заболевания.

6. При проведении расширенной диагностики у детей с неонатальной гипераммониемией отсутствие изменений при исследовании спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови и органических кислот в моче не исключает заболевания из группы НБО и требует проведения молекулярно-генетического исследования.

7. Дети с длительно сохраняющейся гипераммониемией и/или нуждающиеся в проведении метаболической терапии с целью поддержания нормативных значений уровня аммиака в крови должны находиться под динамическим наблюдением в стационаре до получения результатов молекулярно-генетического обследования.

8. При выявлении специфичных для НБО изменений в спектре аминокислот и ацилкарнитинов в крови и/или спектре органических кислот в моче необходимо начать патогенетическую терапию до получения результатов молекулярно-генетического обследования. Новорожденные с подозрением на НБО должны быть переданы под наблюдение в центр орфанных болезней.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК / Дегтярева А. В., Степанова Е. В. (Соколова Е. В.), Иткис Ю. С., Дорофеева Е. И., Нароган М. В., Ушакова Л. В., Пучкова А. А., Быченко В. Г., Цыганкова П. Г., Крылова Т. Д., Бычков И. О. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 55–62. [Scopus]
2. Неонатальная гипераммониемия – транзиторное состояние или маркер наследственных болезней обмена веществ? / Дегтярева А. В., Киртбая А. Р., Соколова Е. В., Балашова Е. Н., Ионов О. В., Высоких М. Ю., Никитина И. В., Зубков В. В. // **Неонатология: новости, мнения, обучение**. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 96–102.
3. Гипераммониемия в практике неонатолога / Дегтярева А. В., Соколова Е. В., Захарова Е. Ю., Исаева М. Х., Высоких М. Ю., Иванец Т. Ю., Дегтярев Д. Н. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2020. – Т. 65, № 6. – С. 98–107. [Scopus]
4. Клинико-генетическая характеристика 36 случаев недостаточности орнитинтранскарбониллазы / Захарова Е. Ю., Соколова Е. В., Михайлова С. В., Дегтярева А. В., Никитина И. В., Печатникова Н. Л., Осипова Е. В., Быкова А. В., Загарина О. А., Плюснина Н. Н., Береснева А. А., Гладкова Н. А., Ленюшкина А. А., Баранова П. В., Куркина М. В. // **Медицинская генетика**. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 10–23.
5. Ассоциация гипераммониемии с перинатальной асфиксией у новорожденных / Соколова Е. В., Дегтярева А. В., Ушакова Л. В., Иванец Т. Ю., Киртбая А. Р., Ленюшкина А. А., Буров А. А., Подуровская Ю. Л., Дегтярева Н. Д., Ипполитов А. Л. // **Неонатология: новости, мнения, обучение**. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 10–18. [Scopus]
6. Клиническое наблюдение ребенка с гипераммониемией, ассоциированной с приемом препарата вальпроевой кислоты / Соколова Е. В., Дегтярева А. В., Ушакова Л. В., Пупышева А. Ф., Козлова А. В., Быченко В. Г., Филиппова Е. А., Дегтярев Д. Н. // **Неонатология: новости, мнения, обучение**. – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 36–43. [Scopus]
7. Нарушения цикла мочевины: клинико-генетические характеристики случаев, выявленных в Российской Федерации в рамках программы расширенного неонатального скрининга / Байдакова Г.В., Авакян М.М., Кекеева Т.Н., Дегтярева А.В., Соколова Е.В., Аbruкова А.В., Беляшова Е.Ю., Беляева В.Н., Бусыгина В.А., Горда М.В., Жукова Т.П., Ратникова С.Ю., Коталевская Ю.Ю., Латыпов А.Ш., Матулевич С.А., Оленникова Р.В., Осипова Е.В., Сумина М.Г., Шатохина Н.С., Иткис Ю.С., Цыганкова П.Г., Назаренко Я.Д., Пчелина С.Н., Захарова Е.Ю. // **Медицинская генетика**. – 2024. Т. 23, №11. – С. 18–33.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние  
ГА – гипераммониемия  
ГВ – гестационный возраст  
ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ДЦП – детский церебральный паралич  
КФК – креатинфосфокиназа  
НБО – наследственные болезни обмена  
НЦМ – нарушения цикла мочевины  
ОПП – острое почечное повреждение  
ПЛГН – персистирующая легочная гипертензия новорожденных  
СПОН – синдром полиорганной недостаточности  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела  
АСА – argininosuccinic aciduria (аргининоянтарная ацидурия)  
ASL – argininosuccinate lyase (аргининосукцинатлиаза)  
BE – base excess (избыток или дефицит буферных оснований)  
CPS – carbamoyl phosphate synthase (карбамоилфосфат-синтетаза)  
CTLN1 – citrullinemia type (цитруллинемия типа 1)  
IVA – isovaleric aciduria (изовалериановая ацидурия)  
Lact – lactat (лактат)  
MMA – methylmalonic aciduria (метилмалоновая ацидурия)  
MSUD – maple syrup urine disease (болезнь мочи с запахом «кленового сиропа» (лейциноз))  
NGS – new-generation sequencing (секвенирование нового поколения)  
NH<sub>3</sub> – аммиак  
NSE – neuron specific enolase (нейроспецифическая енолаза)  
OTC – ornithine transcarbamylase (орнитин транскарбамилаза)  
pH – pondus hydrogenii (водородный показатель)  
TMC – Tandem Mass Spectrometry (тандемная масс-спектрометрия)