

ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ГИПЕРАММОНИЕМИИ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

DOI: 10.17691/stm2021.13.1.07

УДК 616–056.7–053.3–07:616.632.112

Поступила 19.06.2020 г.



А.Н. Колчина, аспирант кафедры госпитальной педиатрии¹;
Е.Е. Яцышина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии¹;
Л.В. Малышева, зав. клинико-диагностической лабораторией²;
Е.Е. Леденцова, врач клинической лабораторной диагностики²;
Е.Е. Лидяева, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии²;
О.В. Халецкая, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
Н. Новгород, 603005;

²Детская городская клиническая больница №1, проспект Гагарина, 76, Н. Новгород, 603081

Цель исследования — разработать диагностическую модель, позволяющую с высокой долей вероятности предсказать развитие наследственной болезни обмена веществ (НБО) у новорожденных с синдромом гипераммониемии в дебюте заболевания, и определить адекватную тактику ведения таких пациентов.

Материалы и методы. В исследование включено 15 девочек и 5 мальчиков с синдромом гипераммониемии. Всем пациентам выполнен полный комплекс клинико-лабораторного обследования в соответствии со стандартами лечения основного заболевания. Определение аммиака (количественная оценка) проводилось на базе биохимической лаборатории Детской городской клинической больницы №1 (Н. Новгород) с помощью портативного аммониметра PocketChem VA (Япония) и индикаторных полосок Ammonia Test Kit II (Япония) по протоколу производителя. Подтверждение диагноза НБО осуществлялось с помощью метода tandemной масс-спектрометрии (ТМС) и молекулярно-генетического исследования (секвенирование генома).

Для проверки предположений все пациенты в ходе динамического наблюдения были ретроспективно рандомизированы на две группы в зависимости от результатов ТМС и молекулярно-генетического обследования: 1-я группа (n=8) — пациенты с установленным диагнозом НБО; 2-я группа (n=12) — пациенты с транзиторной гипераммониемией в периоде новорожденности.

Результаты. Клинические проявления синдрома гипераммониемии в неонатальном периоде реализуются наиболее часто в виде синдрома угнетения ЦНС различной степени вплоть до комы (75%), судорожного синдрома (55%), рвоты (40%) без достоверных различий в частоте встречаемости в зависимости от причин гипераммониемии. В трети случаев дебют синдрома гипераммониемии приходится на ранний неонатальный период.

Уровень аммиака у пациентов с гипераммониемией, обусловленной НБО, статистически значимо выше, чем у пациентов с транзиторной гипераммониемией (p=0,014), что может служить первым диагностическим признаком наличия НБО у новорожденного.

Установлена тенденция к более частому развитию анемии у детей с НБО (p=0,084), что может быть обусловлено компенсацией метаболического ацидоза. Наличие анемии в совокупности с клиническими показателями и уровнем гипераммониемии увеличивает риск выявления НБО.

Для контактов: Колчина Анастасия Николаевна, e-mail: kolchina.a@mail.ru

В ходе исследования разработана диагностическая модель прогнозирования риска развития НБО у новорожденного в дебюте гипераммониемии. Посредством дискриминантного анализа установлена статистически значимая связь уровня аммиака в дебюте, уровня глюкозы крови и дефицита оснований, уровня лактата крови, гемоглобина, эритроцитов, среднего объема эритроцитов и уровня pH ($p=0,040$) с риском развития НБО. Чувствительность модели составила 87,5%, специфичность — 83,3%. Диагностическая эффективность модели — 85,0%.

Заключение. Предлагаемая модель может быть использована в дебюте выявления синдрома гипераммониемии у новорожденных с целью прогнозирования вероятности наличия у них НБО и выработки адекватной тактики ведения этих пациентов.

Ключевые слова: синдром гипераммониемии; болезнь обмена веществ у новорожденных; диагностика заболеваний у новорожденных; наследственные болезни обмена; ацидурия.

Как цитировать: Kolchina A.N., Yatsyshina E.E., Malysheva L.V., Ledentsova E.E., Lidyayeva E.E., Khaletskaya O.V. Diagnostics of inherited metabolic diseases in newborns with the hyperammonemia syndrome at the onset of disease (pilot study). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(1): 59–65, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.07>

English

Diagnosics of Inherited Metabolic Diseases in Newborns with the Hyperammonemia Syndrome at the Onset of Disease (Pilot Study)

A.N. Kolchina, PhD Student, Department of Hospital Pediatrics¹;
E.E. Yatsyshina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics¹;
L.V. Malysheva, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory²;
E.E. Ledentsova, Physician of Clinical Laboratory Diagnostics²;
E.E. Lidyayeva, Anesthesiologist-Resuscitator, Resuscitation and Intensive Care Unit²;
O.V. Khaletskaya, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics¹

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²Children's City Clinical Hospital No.1, 76 Prospect Gagarina, Nizhny Novgorod, 603081, Russia

The aim of the study was to develop a diagnostic model that allows with a high degree of probability predicting the development of inherited metabolic disease (IMD) in newborns with the hyperammonemia syndrome at the onset of disease and determine the adequate management tactics for such patients.

Materials and Methods. The study included 15 female and 5 male infants with the hyperammonemia syndrome. All the patients underwent a full range of clinical laboratory studies in accordance with the standards of treatment of the underlying disease. Blood ammonia measuring (quantitative assessment) was carried out on the basis of the biochemical laboratory of the Children's City Clinical Hospital No.1 (Nizhny Novgorod, Russia) using a portable PocketChem BA blood ammonia meter (Japan) and Ammonia Test Kit II test strips (Japan) in accordance with the manufacturer's protocol. The confirmation of the IMD diagnosis was carried out using the tandem mass spectrometry (TMS) method and molecular genetic testing (genome sequencing).

To check the assumptions, all the patients during the follow-up were randomized retrospectively into two groups depending on the TMS results and molecular genetic testing. Group 1 ($n=8$) included the patients diagnosed with IMD and group 2 ($n=12$) included the patients with transient hyperammonemia in the neonatal period.

Results. The clinical manifestations of the hyperammonemia syndrome in the neonatal period are most frequently realized in the form of a syndrome of CNS depression of varying degrees up to coma (75%), a convulsive syndrome (55%), vomiting (40%) without significant differences in the frequency of occurrence due to the causes of hyperammonemia. In a third of cases, the onset of the hyperammonemia syndrome occurs in the early neonatal period.

The ammonia levels in patients with hyperammonemia caused by IMD are statistically significantly higher than those in patients with transient hyperammonemia ($p=0.014$) which may serve as the first diagnostic sign of IMD in a newborn.

A tendency to a more frequent development of anemia in infants with IMD ($p=0.084$) has been established which might be due to the compensation of metabolic acidosis. The presence of anemia in combination with clinical features and the level of hyperammonemia increases the risk of IMD.

In the course of the study, a diagnostic model was developed for predicting the risk of IMD development in a newborn at the onset of hyperammonemia. Through the discriminant analysis, a statistically significant relationship was established between the level of ammonia at the onset, blood glucose and base deficiency levels, blood lactate, hemoglobin, erythrocyte levels, the average volume of erythrocytes and the pH level ($p=0.040$) with the risk of IMD development. The sensitivity of the model has amounted to 87.5%, the specificity — 83.3%. The diagnostic efficiency of the model is 85.0%.

Conclusion. The proposed model can be used at detecting the debut of the hyperammonemia syndrome in newborns in order to predict the probability of IMD and work out the adequate tactics of the management for these patients.

Key words: hyperammonemia syndrome; metabolic disease in newborns; neonatal diagnosis; inherited metabolic diseases; aciduria.

Введение

Избыточное количество аммиака в организме, образовавшееся в результате некорректно работающих процессов катаболизма, представляет собой серьезную биохимическую проблему. Это связано с токсичностью аммиака и в первую очередь — с его воздействием на ЦНС [1, 2]. Гипераммониемия — состояние, при котором уровень аммиака составляет выше 100 мкмоль/л у новорожденных и выше 50 мкмоль/л у взрослых [3]. Она сопровождается большой спектр патологий. В первую очередь это наследственные болезни обмена веществ (НБО), которые могут дебютировать в различном возрасте, при этом наиболее тяжелые последствия имеют заболевания с манифестацией в неонатальном периоде. В период новорожденности гипераммониемию следует дифференцировать с транзиторной гипераммониемией новорожденных, которая связана с недостаточной зрелостью ферментативных систем печени. Этим обусловлено, в частности, и то, что нормальный уровень аммиака в крови новорожденного несколько выше, чем у детей старше 1 мес. Данное состояние развивается вследствие активации катаболических процессов, создающих условия для глюконеогенеза, перераспределения питательных веществ и энергии между органами с преимущественной доставкой их к тем, которые играют решающую роль в адаптации новорожденного к условиям окружающей среды. Однако при наличии факторов, осложняющих нормальное течение неонатального периода, может развиться патологическая гипераммониемия. В первую очередь к таким факторам можно отнести гипоксические поражения. Гипоксический стресс усиливает катаболизм белка в организме новорожденного, что приводит к резкому повышению уровня аммиака в крови [4]. Вторичная гипераммониемия связана с поражением печени либо с приемом лекарств, таких как препараты вальпроевой кислоты [5].

Увеличение концентрации аммиака в крови приводит к повышению уровня аммиака в головном мозге [6], что в конечном итоге вызывает набухание астроцитов, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменение церебрального метаболизма и нейротрансмиссии, а также отек головного мозга [7, 8]. Аммиак также нарушает буферизацию калия в астроцитах. Возникающие в результате этого повышение внеклеточной концентрации калия и гиперактивация нейронального $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -котранспортера ухудшают кортикальную ингибиторную нейромедиацию и индуцируют неврологическую дисфункцию, которая приводит к судорогам [8, 9].

Защитным барьером мозга от высоких уровней аммиака служит активность глутаминсинтетазы в астроцитах. Однако ограничением этой системы детоксикации является осмотический стресс, который индуцируется накоплением глутамин в астроцитах (так называемая гипотеза аммиак–глутамин–отек

мозга) [10]. Все эти механизмы обуславливают основные симптомы в клинической картине синдрома гипераммониемии у новорожденных: угнетение сознания различной степени, судороги, рвоту или частые срыгивания. Появление в клинике данных симптомов наблюдается при достижении уровня аммиака 300 мкмоль/л [11]. По данным других авторов, манифестация отмечается при более высоких цифрах аммиака — 400–500 мкмоль/л [12].

В неонатальном периоде дифференциальная диагностика причин гипераммониемии, и в первую очередь НБО и транзиторной гипераммониемии новорожденных, очень важна, так как требует принятия быстрых решений по выбору дальнейшего лечения пациентов. Однако неонатальный скрининг, во-первых, не охватывает всех нозологий, сопровождающихся гипераммониемией, во-вторых, манифестация тяжелых нарушений цикла мочевины возникает на 2–3-и сутки жизни новорожденного, когда неонатальный скрининг еще даже не выполнен. Проведение tandemной масс-спектрометрии и молекулярно-генетического тестирования (при благополучном семейном анамнезе) также требует времени [13]. Поэтому серьезный токсический эффект гипераммониемии на ЦНС, высокий риск инвалидизации и летального исхода обуславливают необходимость и важность быстрой диагностики данного состояния для старта терапии [14]. В связи с этим поиск новых дифференциально-диагностических подходов для определения тактики ведения пациентов с синдромом гипераммониемии в дебюте заболевания послужил **целью нашего исследования**.

Задачей явилась разработка диагностической модели, позволяющей с высокой долей вероятности предсказать развитие НБО у новорожденных с синдромом гипераммониемии в дебюте заболевания и выбрать оптимальную тактику лечения с целью снижения неблагоприятных исходов.

Материалы и методы

В период с 2017 по 2020 г. проведено обследование 20 доношенных новорожденных с синдромом гипераммониемии на базе отделений новорожденных и недоношенных детей, а также отделения реанимации и интенсивной терапии многопрофильного детского стационара «Детская городская клиническая больница №1» Н. Новгорода. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета.

В исследование было включено 15 девочек (71,4±12,1%) и 5 мальчиков (28,6±0,7%). Критерии включения: подписанное информированное согласие родителей пациентов на участие в исследовании в соответствии с Федеральным законом №323 от 21.11.2011 г. «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан»; наличие синдрома гипераммониемии.

Всем новорожденным был выполнен полный комплекс клинико-лабораторного обследования в соответствии со стандартами лечения основного заболевания. Определение аммиака (количественная оценка) проводили на базе биохимической лаборатории Детской городской клинической больницы №1 с помощью портативного аммониметра PocketChem BA (Arkgray, Япония) и индикаторных полосок Ammonia Test Kit II (Arkgray) по протоколу производителя. Подтверждение диагноза НБО осуществляли с помощью метода tandemной масс-спектрометрии (ТМС) и молекулярно-генетического исследования (секвенирование генома). Остальные лабораторные исследования проводили по показаниям для подтверждения нозологической формы НБО.

Для проверки предположений все пациенты в ходе динамического наблюдения были ретроспективно рандомизированы на две группы в зависимости от результатов ТМС и молекулярно-генетического обследования: 1-я группа (n=8) — пациенты с установленным диагнозом НБО; 2-я группа (n=12) — пациенты с транзиторной гипераммониемией в периоде новорожденности. Дальнейшее сравнение клинико-лабораторных показателей проводили в рамках указанных групп.

В 1-й группе с выявленными по результатам ТМС НБО в 4 случаях было выполнено секвенирование генома и подтверждены следующие нозологические формы НБО: 2 случая метилмалоновой ацидурии, 1 случай некототической гиперглицинемии, 1 случай нарушения цикла мочевины (недостаточность орнитин-транскарбамилазы). Еще у 4 пациентов были выявлены изменения, характерные для НБО по данным ТМС, из них у двоих не проведено секвенирование генома в связи с их летальным исходом до получения результатов ТМС. Два результата секвенирования на момент публикации находятся в работе. В связи с этим данные случаи на момент исследования расценивались как неуточненная НБО. Сроки выполнения ТМС составили 14 дней, молекулярно-генетического исследования — 90 дней.

Статистическая обработка данных. Статистические данные представлены в виде Me [Q1; Q3]. Для обработки результатов использовали программу IBM SPSS Statistics. Интерпретацию показателей осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни как непараметрического критерия сравнения двух независимых выборок. Для анализа номинальных данных использовали точный критерий Фишера, для построения прогностической модели — метод дискриминантного анализа с принудительным включением изучаемых факторов.

Результаты и обсуждение

При повышении уровня аммиака в крови новорожденных наблюдается прямое токсическое поражение ЦНС, именно неврологические нарушения в неонатальном периоде служат основным критерием для

определения показаний к измерению уровня аммиака. Диагностику гипераммониемии у новорожденных проводили при условии наличия у ребенка синдрома угнетения ЦНС различной степени тяжести, судорог, частых срыгиваний или рвоты, которые не могли быть объяснены органическими причинами.

Согласно полученным данным, гипераммониемия наиболее часто сопровождалась синдромом угнетения ЦНС различной степени выраженности вплоть до комы (75%), судорожного синдрома (55%), рвоты (40%).

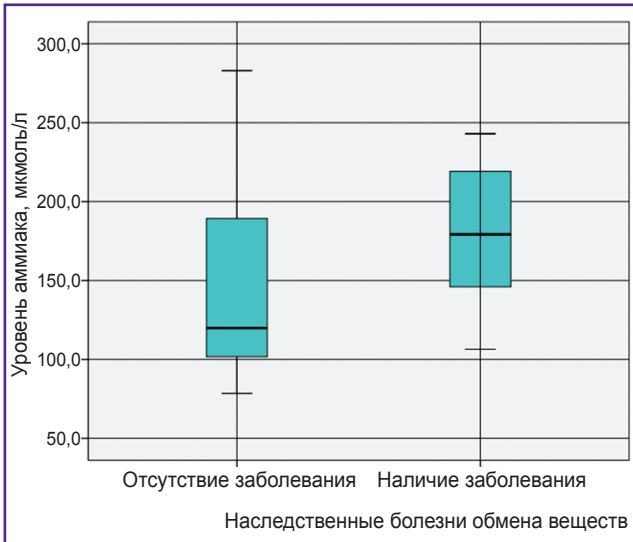
Синдром угнетения ЦНС в нашем случае отмечался в 15 случаях (75,0%), из них в 8 случаях (66,7%) — у пациентов с транзиторной гипераммониемией и в 7 (87,5%) — у пациентов с НБО. Судорожный синдром выявлен у 11 пациентов (55%), из них у 5 детей в последующем диагностирована НБО и у 6 пациентов наблюдалась транзиторная гипераммониемия. Рвота отмечалась в 8 случаях (40%), 4 из которых (50%) относились к пациентам с НБО.

Дебют клинических проявлений на первой неделе жизни (в раннем неонатальном периоде) отмечался у 5 из 20 пациентов. Таким образом, у четверти пациентов имеет место манифестация синдрома гипераммониемии в раннем неонатальном периоде. Дебют гипераммониемии в остальных 15 случаях соответствовал позднему неонатальному периоду (14 [9; 29] дней).

Для пациентов с диагностированными НБО было характерно прогрессирующее течение заболевания с развитием в последующем стойкого неврологического дефицита. С другой стороны, пациенты с транзиторной гипераммониемией тяжелого течения (уровень аммиака выше 200 мкмоль/л) также имели выраженные нарушения со стороны ЦНС и неполный регресс симптомов в последующем. Данный факт значительно осложняет раннюю дифференциальную диагностику и определение тактики ведения пациентов.

При сравнении частоты возникновения клинических проявлений в группах пациентов с транзиторной гипераммониемией и НБО с использованием точного критерия Фишера для сравнения номинальных данных статистически значимых различий между двумя группами не установлено, что также говорит о невозможности четкой дифференциальной диагностики НБО и транзиторной гипераммониемии, основанной только на клинических проявлениях. В связи с этим возникает необходимость в поиске и разработке нового диагностического подхода, позволяющего предположить наличие или отсутствие НБО у пациента при отсутствии данных ТМС и молекулярно-генетического обследования в первые дни дебюта заболевания.

При сравнении уровня аммиака в зависимости от наличия или отсутствия НБО с использованием критерия Манна–Уитни были выявлены статистически значимые различия его значений у пациентов с НБО и с транзиторной гипераммониемией (p=0,014). При наличии НБО уровень аммиака был значительно выше (179,20 [146,05; 219,15] мкмоль/л), чем в группе с транзиторной



Распределение значений уровня аммиака у новорожденных в зависимости от наличия и отсутствия наследственных болезней обмена веществ

гипераммониемией (119,90 [101,70; 189,25] мкмоль/л). Результаты представлены на рисунке.

В ходе исследования в указанных группах было также проведено сравнение общеклинических и биохимических показателей крови в зависимости от наличия или отсутствия НБО. Анализ лабораторных показателей позволил выявить тенденцию к развитию анемии у пациентов 1-й группы с НБО. Уровень значимости различий по частоте наличия анемии у пациентов сравниваемых групп был близок к статистически значимому ($p=0,084$). Снижение уровня гемоглобина отмечалось у половины исследуемых, среди них 6 случаев у детей с НБО и 1 случай — у ребенка с транзиторной гипераммониемией. При этом в доступной литературе не обнаружено доказательств токсического воздействия аммиака на систему кроветворения, что могло бы привести к развитию анемии. Более вероятно, что в развитии анемии играет роль гемоглобиновая буферная система [15].

По другим лабораторным показателям статистически значимых различий их значений между группами не выявлено.

С учетом всех сложностей дифференциального диагноза синдрома гипераммониемии, а также длительности выполнения уточняющих тестов в ходе исследования была разработана диагностическая модель прогнозирования риска развития НБО у новорожденного с синдромом гипераммониемии. Принимая во внимание статистически значимую разницу между показателями уровня аммиака у пациентов сравниваемых групп, а также возможное значение других факторов в диагностике НБО, мы провели оценку влияния совокупности факторов методом дискриминантного анализа с принудительным включением изучаемых факторов. В ходе анализа были выделены факторы,

оказывающие наибольшее влияние на уровень статистической значимости математической модели.

Для определения риска развития НБО было предложено следующее уравнение:

$$Y_{НБО} = -104,371 - 0,016 X_{NH_4} + 0,273 X_{ЛАКТАТ} + 0,566 X_{ГЛЮ} + 0,001 X_{Hb} + 0,882 X_{RBC} + 0,044 X_{MCV} - 0,108 X_{BE} + 12,953 X_{pH}$$

где $Y_{НБО}$ — дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия НБО; X_{NH_4} — значение уровня аммиака (мкмоль/л); $X_{ЛАКТАТ}$ — уровень лактата в крови (ммоль/л); $X_{ГЛЮ}$ — глюкоза крови (ммоль/л); X_{Hb} — уровень гемоглобина (г/л); X_{RBC} — уровень эритроцитов ($\times 10^{12}/л$); X_{MCV} — показатель среднего объема эритроцитов (фл); X_{BE} — дефицит оснований (ЕД); X_{pH} — уровень рН крови.

Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на две группы, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, которые составили в группе с отсутствием НБО 0,852, а при наличии НБО $-1,136$. Константа дискриминации равна $-0,142$.

При сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с помощью коэффициента λ Уилкса были установлены статистически значимые различия ($p=0,040$).

Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска развития НБО определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции: при значении $Y_{НБО}$ выше $-0,142$ пациент относился к группе высокого риска НБО, при значении функции $Y_{НБО}$ ниже $-0,142$ — к группе низкого риска.

Чувствительность модели составила 87,5% (7 верно предсказанных случаев наличия НБО из 8), специфичность — 83,3% (10 верно предсказанных случаев отсутствия НБО из 12). Диагностическая эффективность модели составляла 85,0% (17 верно предсказанных случаев наличия или отсутствия НБО в изучаемой совокупности). Характеристика полученной модели представлена в таблице.

Характеристика модели определения наличия наследственных болезней обмена веществ у новорожденных, полученной методом дискриминантного анализа

НБО	Предсказанная принадлежность к группе		Всего
	Отсутствие заболевания	Наличие заболевания	
Нет (n)	10 (ИО)	2 (ЛП)	12
Есть (n)	1 (ЛО)	7 (ИП)	8
Нет (%)	87,5 (ИО)	12,5 (ЛП)	100,0
Есть (%)	16,7 (ЛО)	83,3 (ИП)	100,0

Здесь: ИО — истинно-отрицательный результат; ИП — истинно-положительный; ЛО — ложно-отрицательный; ЛП — ложно-положительный.

С целью иллюстрации применимости данной модели на практике рассмотрим следующие клинические примеры.

Клинический пример 1. Больная М., от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени. Роды у матери — первые, на 40–41-й неделе, самостоятельные, в головном предлежании. Проводилась амниотомия, околоплодные воды светлые. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. При рождении масса тела — 3900 г. На 2-е сутки жизни состояние ребенка резко ухудшилось, появились адинамия, срыгивание смесью, отмечена значительная убыль массы тела — на 540 г. На 3-и сутки состояние оценивалось как очень тяжелое, наблюдались выраженное угнетение сознания (адинамия, арефлексия, атония), судорожная готовность. На 4-е сутки ребенок переведен в ОРИТ многопрофильной клинической больницы.

Ведущими синдромами в клинической картине являлись: кома I степени, неонатальные судороги. Стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм, удлинённый фильтр, дизотия, короткая шея, плоский лоб, высокий свод твердого неба.

По данным лабораторного обследования выявлено: уровень аммиака — 165,0 мкмоль/л; лактат — 5,1 ммоль/л; глюкоза — 21 ммоль/л; Hb — 118 г/л; RBC — $3,69 \cdot 10^{12}$ /л; MCV — 67 фл; BE — 5,0; pH — 7,4. Подставляем данные в нашу формулу:

$$-104,371 - 0,016 \cdot 165,0 + 0,273 \cdot 5,1 + 0,566 \cdot 21,0 + 0,001 \cdot 118,0 + 0,882 \cdot 3,69 + 0,044 \cdot 67,0 - 0,108 \cdot (-5,0) + 12,953 \cdot 7,405 = 9,045,$$

Значение $Y_{НБО}$ — выше $-0,142$, следовательно пациентка относится к группе высокого риска развития НБО.

При проведении ТМС установлено резкое повышение уровня пропионил-L-карнитина, исследование мочи на органические кислоты показало повышенный уровень метилмалоновой кислоты — до 5650 ммоль/л. Генетическое исследование выявило изменение нуклеотидной последовательности с.1847G>C, приводящее к замене ее на p.Arg616Pro в гомозиготном состоянии, не описанную в базе данных по мутациям и полиморфизмам. Наличие данной мутации у ребенка, повышение уровня метилмалоновой кислоты по данным исследования мочи на органические кислоты, повышение уровня пропионил-L-карнитина по данным ТМС подтверждает наличие у данной пациентки такого НБО, как метилмалоновая ацидурия. У матери пробанда мутация p.Arg616Pro выявлена в гетерозиготном состоянии.

Данный пример иллюстрирует возможность прогнозирования риска развития НБО у пациента.

Клинический пример 2. Больная Р., поступила на 3-и сутки жизни в отделение патологии новорожденных и недоношенных в связи с выраженным синдромом угнетения ЦНС, неонатальными судорогами. Ребенок

от 2-й беременности, 2-х срочных самостоятельных родов с головным предлежанием. Наблюдалась слабость родовой деятельности, выполнена стимуляция окситоцином. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов, масса при рождении — 3120 г. Ведущие синдромы — синдром угнетения ЦНС (сопор), неонатальные судороги. По данным лабораторного обследования выявлено: уровень аммиака — 137,8 мкмоль/л; лактат — 1,1 ммоль/л; глюкоза — 3,60 ммоль/л; Hb — 150 г/л; RBC — $5,80 \cdot 10^{12}$ /л; MCV — 95,7 фл; BE — 7,2; pH — 7,2. Подставляем данные в формулу:

$$104,371 - 0,016 \cdot 137,8 + 0,273 \cdot 1,1 + 0,566 \cdot 3,60 + 0,001 \cdot 150,0 + 0,882 \cdot 5,80 + 0,044 \cdot 95,7 - 0,108 \cdot (-7,2) + 12,953 \cdot 7,243 = -0,165.$$

Значение $Y_{НБО}$ — ниже $-0,142$, следовательно пациентка относится к группе низкого риска по развитию НБО.

По данным ТМС и исследования мочи на органические кислоты признаков наследственной болезни обмена веществ не выявлено.

Таким образом, клинические проявления синдрома гипераммониемии в неонатальном периоде реализуются наиболее часто в виде синдрома угнетения ЦНС вплоть до комы (75%), судорожного синдрома (55%), рвоты (40%) без статистически значимых различий в частоте встречаемости в зависимости от причин гипераммониемии. Четверть случаев дебюта синдрома гипераммониемии приходится на ранний неонатальный период.

Уровень аммиака у пациентов с гипераммониемией, обусловленной НБО, статистически значимо выше, чем у пациентов с транзиторной гипераммониемией ($p=0,014$), что может служить первым диагностическим признаком наличия НБО у новорожденного.

Установлена тенденция к более частому развитию анемии у пациентов с НБО ($p=0,084$), что может быть обусловлено компенсацией метаболического ацидоза. Наличие анемии в совокупности с клиническими показателями и повышенным уровнем гипераммониемии увеличивает риск выявления НБО у пациентов.

Заключение

В ходе исследования разработана диагностическая модель прогнозирования риска развития наследственной болезни обмена веществ у новорожденного в дебюте гипераммониемии. Чувствительность модели составила 87,5%, специфичность — 83,3%, диагностическая эффективность — 85,0%. Предложенная модель может быть использована в дебюте выявления синдрома гипераммониемии у новорожденных с целью прогнозирования вероятности обнаружения наследственной болезни обмена веществ у этих детей и выработки адекватной тактики ведения.

Она даст возможность проводить диагностику наследственных болезней обмена на ранних этапах, до

получения результатов молекулярно-генетического исследования. Это позволяет выделить группу высокого риска по развитию данных заболеваний и вовремя скорректировать тактику лечения.

Финансирование исследования. Работа не получила никакой финансовой поддержки.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Nelson D.L., Cox M.M. *Lehninger principles of biochemistry*. 7th Edition. United States: W.H. Freeman and Co; 2017.
2. Brossier D., Goyer I., Ziani L., Marquis C., Mitchell G., Ozanne B., Jouvot P. Influence of implementing a protocol for an intravenously administered ammonia scavenger on the management of acute hyperammonemia in a pediatric intensive care unit. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(1): 77–85, <https://doi.org/10.1002/jimd.12029>.
3. Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. *Arch Biochem Biophys* 2013; 536(2): 101–108, <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.04.009>.
4. Дегтярева А.В., Киртбая А.Р., Соколова Е.В., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Высоких М.Ю., Никитина И.В., Зубков В.В. Неонатальная гипераммониемия — транзиторное состояние или маркер наследственных болезней обмена веществ? *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2018; 6(1): 96–102.
Degtyareva A.V., Kirtbaya A.R., Sokolova E.V., Balashova E.N., Ionov O.V., Vysokikh M.Yu., Nikitina I.V., Zubkov V.V. Neonatal hyperammonemia transient condition or marker of inborn errors of metabolism? *Neonatologia. Novosti, mnenia, obucenie* 2018; 6(1): 96–102.
5. Häberle J., Burlina A., Chakrapani A., Dixon M., Karall D., Lindner M., Mandel H., Martinelli D., Pintos-Morell G., Santer R., Skouma A., Servais A., Tal G., Rubio V., Huemer M., Dionisi-Vici C. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(6): 1192–1230, <https://doi.org/10.1002/jimd.12100>.
6. Keiding S., Sørensen M., Bender D., Munk O.L., Ott P., Vilstrup H. Brain metabolism of ^{13}N -ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography. *Hepatology* 2006; 43(1): 42–50, <https://doi.org/10.1002/hep.21001>.
7. Ott P., Vilstrup H. Cerebral effects of ammonia in liver disease: current hypotheses. *Metab Brain Dis* 2014; 29(4): 901–911, <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9494-7>.
8. Summar M.L., Mew N.A. Inborn errors of metabolism with hyperammonemia: urea cycle defects and related disorders. *Pediatr Clin North Am* 2018; 65(2): 231–246, <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.004>.
9. Felipo V. Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14(12): 851–858, <https://doi.org/10.1038/nrn3587>.
10. Rangroo Thrane V., Thrane A.S., Wang F., Cotrina M.L., Smith N.A., Chen M., Xu Q., Kang N., Fujita T., Nagelhus E.A., Nedergaard M. Ammonia triggers neuronal disinhibition and seizures by impairing astrocyte potassium buffering. *Nat Med* 2013; 19(12): 1643–1648, <https://doi.org/10.1038/nm.3400>.
11. Olde Damink S.W., Jalan R., Redhead D.N., Hayes P.C., Deutz N.E., Soeters P.B. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002; 36(5): 1163–1171, <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36497>.
12. Gropman A.L., Summar M., Leonard J.V. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(6): 865–879, <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0709-5>.
13. Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr* 2011; 170(1): 21–34, <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1369-2>.
14. Celik M., Akdeniz O., Ozgun N. Efficacy of peritoneal dialysis in neonates presenting with hyperammonaemia due to urea cycle defects and organic acidaemia. *Nephrology (Carlton)* 2019; 24(3): 330–335, <https://doi.org/10.1111/nep.13224>.
15. Тепаев Р.Ф., Ластовка В.А., Пытал А.В., Савлук Ю.В. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение. *Педиатрическая фармакология* 2016; 13(4): 384–389, <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1612>.
Tepaev R.F., Lastovka V.A., Pytal A.V., Savluk J.V. Metabolic acidosis: diagnostics and treatment. *Pediatriceskaa farmakologia* 2016; 13(4): 384–389, <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1612>.