

Неонатальная гипераммониемия: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение

М. Н. Шакая¹ ✉

И. И. Бочарова²

Т. А. Бокова³

¹ Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского, Москва, Россия, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, dr.shakaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3838-3321>

² Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского, Москва, Россия, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, 567891@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-9794>

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, bia2304@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

Резюме

Введение. Неонатальная гипераммониемия — это состояние, обусловленное повышенным содержанием аммиака в крови новорожденного как вследствие некоторых наследственных болезней обмена, так и возникающее на фоне тяжелой патологии перинатального периода. Под термином «неонатальная гипераммониемия» понимают повышение концентрации аммиака в сыворотке крови свыше 100 мкмоль/л для доношенных младенцев и более 150 мкмоль/л для недоношенных. Критическим считается уровень, превышающий 360 мкмоль/л (600 мкг/дл), поскольку он ассоциирован с высоким риском необратимых изменений со стороны головного мозга, печени, почек, других органов и систем и требует безотлагательного применения методов экстракорпоральной детоксикации. Проникнув в центральную нервную систему, аммиак запускает каскад патологических реакций, ключевой из которых является избыточное образование глутамина в клетках астроглии. Актуальность проблемы неонатальной гипераммониемии обусловлена не только ее жизнеугрожающим характером, сложностью своевременной диагностики вследствие неспецифичности клинических проявлений, но и высоким риском развития полиорганной недостаточности и летального исхода при несвоевременной коррекции гипераммониемии. Независимо от причины неонатальная гипераммониемия может стать жизнеугрожающей и привести к необратимому поражению клеток центральной нервной системы, печени и других органов.

Результаты. В настоящем обзоре проведен анализ современных представлений об этиопатогенезе неонатальной гипераммониемии, включая механизмы нейро- и цитотоксичности, классификацию этиологических факторов и клиническую семиотику. Особое внимание уделено дифференциально-диагностическому алгоритму, позволяющему разграничить первичные дефекты цикла мочевины, органические ацидемии и транзиторные состояния. Детально рассмотрены протоколы интенсивной терапии, включая фармакологические методы связывания аммиака, показания к экстракорпоральной детоксикации и долгосрочную стратегию ведения пациентов. Подчеркивается, что исход заболевания напрямую определяется своевременностью диагностики и незамедлительным началом патогенетической терапии.

Ключевые слова: гипераммониемия, новорожденные, дефекты цикла мочевины, органические ацидемии, натрия бензоат, натрия фенилацетат, карглумовая кислота, гемодиализ, неонатальный скрининг

Для цитирования: Шакая М. Н., Бочарова И. И., Бокова Т. А. Неонатальная гипераммониемия: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 34–41. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.004>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Neonatal hyperammonemia: the evolution of views on pathogenesis, diagnosis and treatment

Marika N. Shakaya¹✉

Irina I. Bocharova²

Tatyana A. Bokova³

¹ Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V. I. Krasnopol'sky, Moscow, Russia, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia, dr.shakaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3838-3321>

² Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V. I. Krasnopol'sky, Moscow, Russia, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia, 567891@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5486-9794>

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia, bta2304@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

Abstract

Background. Neonatal hyperammonemia is a condition caused by an increased content of ammonia in the blood of a newborn, both as a result of certain hereditary metabolic diseases and occurring against the background of severe pathology of the perinatal period. Neonatal hyperammonemia is defined as serum ammonia concentration exceeding 100 $\mu\text{mol/L}$ for full-term infants and exceeding 150 $\mu\text{mol/L}$ for preterm infants. A level exceeding 360 $\mu\text{mol/L}$ (600 micrograms per deciliter (mcg/dL)) is considered a critical threshold, which is associated with a high risk of irreversible changes in the brain, liver, kidneys and other organ systems, and requires immediate initiation of extracorporeal detoxification methods. Upon entering the central nervous system, ammonia triggers a cascade of pathological reactions. The pivotal event in this case will be the overproduction of glutamine in astroglia. The relevance of neonatal hyperammonemia is underscored not only by its life-threatening nature and by the complexity of timely diagnosis due to the non-specific clinical presentation, but also by a significant risk of multiple organ failure and fatal outcome in the case of the delayed correction of hyperammonemia. Regardless of the cause, neonatal hyperammonemia can become life-threatening and lead to irreversible damage to cells of the central nervous system, liver and other organs.

Results. This review analyzes the current understanding of the etiopathogenesis of neonatal hyperammonemia, including the mechanisms of neuro- and cytotoxicity, the classification of etiological factors, and clinical semiotics. Special attention is paid to the differential diagnostic algorithm, which makes it possible to distinguish between primary defects of the urea cycle, organic acidemia and transient conditions. Intensive care protocols, including pharmacological methods of ammonia binding, indications for extracorporeal detoxification, and a long-term patient management strategy are considered in detail. It is emphasized that the outcome of the disease is directly determined by the timeliness of diagnosis and the immediate initiation of pathogenetic therapy.

Keywords: hyperammonemia, newborns, urea cycle defects, organic acidemia, sodium benzoate, sodium phenyl acetate, carbolic acid, hemodialysis, neonatal screening

For citation: Shakaya M. N., Bocharova I. I., Bokova T. A. Neonatal hyperammonemia: the evolution of views on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Lechaschi Vrach.* 2026; 4 (29): 34-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.004>

Conflict of interests. Not declared.

Аммиак представляет собой высокотоксичный азотсодержащий метаболит, образующийся преимущественно в процессе катаболизма белков и аминокислот. В физиологических условиях его детоксикация осуществляется в гепатоцитах посредством орнитинового цикла (цикла мочевинообразования), однако у детей первых дней жизни, особенно рожденных преждевременно, функциональная активность ферментных систем этой метаболической цепи нередко оказывается сниженной [1, 2]. Под термином «неонатальная гипераммониемия» (НГА) понимают повышение концентрации аммиака в сыворотке крови более 100 $\mu\text{моль/л}$ для доношенных и более 150 $\mu\text{моль/л}$ для недоношенных. Критическим считается уровень, превышающий 360 $\mu\text{моль/л}$ (600 $\mu\text{кг/дл}$), поскольку он ассоциирован с высоким риском необратимых изменений со стороны головного мозга, печени, почек, других органов и систем и требует безотлагательного применения методов экстракорпоральной детоксикации [3, 4]. Актуальность проблемы НГА обусловлена не только ее жиз-

неугрожающим характером, сложностью своевременной диагностики вследствие неспецифичности клинических проявлений, но и высоким риском развития полиорганной недостаточности и летального исхода при несвоевременной коррекции гипераммониемии.

Целью настоящего обзора было обобщение современных представлений об этиопатогенетических механизмах НГА, систематизации клинико-лабораторных критериев диагностики и анализе эффективности различных терапевтических подходов с акцентом на профилактику неврологических осложнений.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ АММИАКА

В кровеносном русле аммиак присутствует в двух формах: ионизированной (NH_4^+) и неионизированной (NH_3). При физиологических значениях pH основная масса аммиака (более 98%) находится в виде иона аммония, однако именно неионизированная фракция, обладающая липофильными

свойствами, способна беспрепятственно проникать через гематоэнцефалический барьер [1, 5]. Проникнув в центральную нервную систему (ЦНС), аммиак запускает каскад патологических реакций, ключевой из которых является избыточное образование глутамина в клетках астроглии.

Фермент глутаминсинтетаза, локализованный преимущественно в астроцитах, катализирует реакцию связывания глутамата с аммиаком, продуктом которой является глутамин. Накопление данного соединения, обладающего выраженной осмотической активностью, приводит к набуханию астроцитов, формированию цитотоксического отека мозговой ткани и росту внутричерепного давления [1, 6]. В качестве дополнительных факторов, усугубляющих повреждение нейронов, выступают угнетение ключевых ферментов цикла трикарбоновых кислот (в частности, α -кетоглутаратдегидрогеназы), дисбаланс в системе нейромедиаторов (нарушение соотношения глутамата и гамма-аминомасляной кислоты) и активация процессов оксидативного стресса [7, 8]. Как следует из результатов современных исследований, нейротоксичность аммиака носит мультифакторный характер и именно комплексность повреждающих воздействий объясняет тяжесть неврологических исходов при манифестных формах НГА [9].

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НГА

В современной научной литературе принято выделять три основные группы причин, приводящих к развитию НГА: проходящие (транзиторные) нарушения, наследственно обусловленные дефекты (первичные и вторичные) и приобретенные состояния [2, 10].

Транзиторная гипераммониемия новорожденных (ТГН) представляет собой временное нарушение процессов обезвреживания аммиака при отсутствии генетически детерминированного дефекта ферментных систем. По имеющимся данным, более половины недоношенных в первые недели жизни демонстрируют бессимптомное повышение концентрации аммиака в крови, что указывает на значительную распространенность ТГН [2, 11]. В основе патогенеза ТГН лежат функциональная незрелость карбамоилфосфатсинтетазы-1 (CPS1) — одного из ключевых ферментов орнитинового цикла, замедленное созревание ферментных систем цикла мочевинообразования у недоношенных, а также гипоксически-ишемические повреждения печеночной ткани, возникающие в перинатальном периоде. Клинически значимая ТГН чаще наблюдается у недоношенных с гестационным возрастом 36 недель и менее, манифестируя в первые 24 часа жизни респираторными нарушениями и неврологической симптоматикой. Уровень аммиака при этой патологии может варьировать в широких пределах, достигая 500 мкмоль/л и более [11].

Наследственно обусловленные формы гипераммониемии подразделяются на первичные, связанные с непосредственным дефектом ферментов или транспортеров цикла мочевины, и вторичные, возникающие при других метаболических заболеваниях. Согласно фундаментальным руководствам, любые наследственные нарушения метаболизма должны рассматриваться как вероятная причина ухудшения состояния новорожденного после периода кажущегося благополучия [10, 12].

Первичные нарушения цикла мочевины (НЦМ) представляют собой группу заболеваний, вызванных мутациями в генах, кодирующих ферменты и транспортные белки, обеспечивающие детоксикацию аммиака. Суммарная частота данной патологии оценивается как 1:35 000, причем примерно у половины пациентов первые проявления возникают именно в неонатальном периоде [1, 3]. В состав орнитинового цикла входят шесть ферментов и два транспортера, дефекты которых приводят к развитию специфических форм патологии. Наиболее распространенными формами являются дефицит орнитинтранскарбамилазы (ОТС), составляющий около 32% случаев, и недостаточность аргининосукцинатсинтетазы (ASS), встречающаяся в 27% наблюдений [13]. Проксимально расположенные генетические дефекты (*NAGS*, *CPS1*, *OTC*) составляют 58%, тогда как на долю дистальных нарушений (*ASS*, *ASL*, *ARG1*) приходится 42% [14]. Для клинической картины неонатальных форм НЦМ характерно наличие так называемого светлого промежутка продолжительностью от 24 до 48 часов после рождения. Данный феномен объясняется отсутствием белковой нагрузки во внутриутробном периоде и защитным действием плацентарного кровообращения.

Вторичные формы повышения уровня аммиака возникают при наследственных заболеваниях, не связанных с непосредственным повреждением ферментов цикла мочевины. Наиболее часто вторичная гипераммониемия осложняет течение органических ацидемий — пропионовой, метилмалоновой и изовалериановой. Патогенетический механизм включает ингибирование N-ацетилглутаматсинтетазы избыточно накапливающимися производными ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА), а также дефицит ацетил-КоА, необходимого для синтеза N-ацетилглутамата — физиологического активатора CPS1 [15, 16]. При нарушениях митохондриального β -окисления жирных кислот и дефиците карнитина снижение продукции ацетил-КоА при расщеплении жирных кислот ведет к уменьшению синтеза N-ацетилглутамата и как следствие — к вторичной дисфункции CPS1 [17].

К приобретенным причинам повышения уровня аммиака относят инфекционные процессы, вызванные микроорганизмами, продуцирующими уреазу, тяжелые вирусные инфекции с развитием гепатита, острую печеночную недостаточность различного генеза, а также ятрогенные факторы, включая длительное парентеральное питание с высоким содержанием белкового компонента и применение препаратов вальпроевой кислоты [2, 16].

КЛИНИЧЕСКАЯ СЕМИОТИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ

Проявления НГА отличаются неспецифичностью и нередко имитируют клиническую картину сепсиса, что становится причиной поздней постановки диагноза [4, 18]. Ранние признаки, появляющиеся в первые 24–48 часов жизни, включают ослабление сосательного рефлекса, отказ от приема пищи, срыгивания, эпизоды рвоты (зачастую интерпретируемые как проявление пилоростеноза), повышенную сонливость, вялость, нестабильность температуры тела и гепатомегалию. По мере прогрессирования энцефалопатии развиваются мышечная дистония (гипотония, сменяющаяся

гипертонусом и опистотонусом), судорожный синдром, резистентный к стандартной противосудорожной терапии, дыхательные расстройства (тахипноэ, которое сменяется апноэ), угнетение сознания вплоть до развития коматозного состояния [3, 19]. Важным дифференциально-диагностическим признаком служит развитие первичного респираторного алкалоза вследствие стимуляции дыхательного центра аммиаком, что отличает НГА от метаболического ацидоза, характерного для септических состояний или органических ацидезий [2, 10].

Диагностический поиск при подозрении на НГА требует экстренного лабораторного подтверждения и параллельного проведения дифференциальной диагностики без задержки начала лечебных мероприятий [20, 21]. Определение концентрации аммиака должно производиться с соблюдением строгих правил: использование свободно вытекающей венозной крови без наложения жгута, немедленное помещение пробирки в лед, транспортировка в лабораторию в течение 15-30 минут, недопустимость гемолиза образца [4].

В соответствии с международными протоколами, при подозрении на НГА необходимы экстренные исследования плазмы (кислотно-основное состояние с определением уровня лактата, а также содержание глюкозы, спектр аминокислот, профиль ацилкарнитиннов методом tandemной масс-спектрометрии) и мочи (кетоновые тела, анализ органических кислот методом газовой хромато-масс-спектрометрии, определение уровня оротовой кислоты). Дополнительно оценивают коагулограмму, показатели функционального состояния печени (трансаминазы, общий билирубин и др.), а также креатинина и мочевины [21, 22]. В российских клинических рекомендациях (КР) по ведению пациентов с НЦМ детально прописан данный алгоритм с акцентом на значение определения оротовой кислоты в моче для разграничения дефицита OTC и CPS1 [23].

Дифференциальная диагностика различных форм НГА основывается на результатах анализа аминокислотного спектра и исследования уровня органических кислот. При дефиците CPS1 отмечается резкое повышение содержания аммиака со снижением уровня цитруллина и аргинина в плазме при отсутствии изменений органических кислот мочи и сниженном или нормальном уровне оротовой кислоты. Для дефицита OTC характерно резкое повышение содержания аммиака и оротовой кислоты, повышение глутамината и снижение цитруллина в моче. При цитруллинемии I-го типа наблюдается значительный рост уровня цитруллина, тогда как при органических ацидемиях содержание аммиака повышено умеренно, выявляются характерные изменения органических кислот (пропионат, метилмалонат) при нормальном уровне оротовой кислоты [1, 16].

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Лечебные мероприятия при подозрении на НГА должны начинаться незамедлительно, еще до получения результатов подтверждающих тестов. Основная цель терапии – возвращение концентрации аммиака к уровню ниже 200 мкмоль/л на протяжении первых 24-48 часов для предотвращения необратимых неврологических изменений [3, 19].

Первым этапом является прекращение поступления экзогенного белка: немедленно отменяется любое энтеральное

питание, а при сохранении парентерального питания из его состава исключаются растворы аминокислот. Для создания анаболической направленности метаболизма назначается инфузия высоких концентраций глюкозы (начальная скорость введения – 6-8 мг/кг/мин с использованием 10%-го раствора). При достижении уровня гликемии свыше 7-8 ммоль/л возможно добавление инсулина в дозе 0,05-0,1 Ед/кг/час для поддержания анаболического состояния. После катетеризации центральной вены концентрация глюкозы может быть увеличена до 12,5-20%. Парентеральное введение жировых эмульсий (20%-й раствор, 1-3 г/кг/сут) обеспечивает организм энергией и дополнительно подавляет катаболизм [20, 21].

Фармакологическая коррекция включает препараты, связывающие аммиак. Натрия бензоат вступает в реакцию конъюгации с глицином, образуя гиппуровую кислоту, которая выводится почками. Натрия фенилацетат конъюгируется с глутамином, формируя фенилацетилглутамин. В клинической практике применяется комбинированный препарат, содержащий обе соли. Режим дозирования предусматривает нагрузочную дозу 2,5 мл/кг (эквивалентно 250 мг/кг каждого компонента) внутривенно в течение 90-120 минут с последующей поддерживающей инфузией в той же дозе на протяжении 24 часов [21, 24]. Эффективность данной комбинации подтверждена классическими исследованиями и многолетним клиническим опытом. L-аргинин восполняет дефицит аргинина, являющегося субстратом орнитинового цикла, и при подозрении на НЦМ вводится в нагрузочной дозе 200-600 мг/кг внутривенно с последующим переходом на поддерживающую инфузию [1, 21]. L-карнитин в дозе 100-200 мг/кг/сут рекомендован при подозрении на органические ацидемии [15, 16].

РОЛЬ КАРГЛУМОВОЙ КИСЛОТЫ В ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НГА

Отдельного внимания в рамках фармакологической коррекции заслуживает карглумовая кислота (торговое наименование – Аммолиджен), представляющая собой синтетический структурный аналог N-ацетилглутамата – физиологического активатора фермента CPS1 [5, 20]. Патологическое обоснование ее применения базируется на способности замещать дефицитный N-ацетилглутамат, восстанавливая активность CPS1 и, следовательно, функционирование цикла мочевины в целом [3, 31]. Этот механизм обуславливает ее эффективность не только при первичном дефиците N-ацетилглутаматсинтетазы (NAGS), но и при вторичных гипераммониемиях, вызванных ингибированием NAGS накапливающимися ацил-КоА при таких состояниях, как пропионовая (ПА) и метилмалоновая ацидемии (ММА) [20, 32].

Ключевым вопросом клинической практики является возможность применения карглумовой кислоты до верификации диагноза молекулярно-генетическими методами. В контексте правила золотого часа, когда задержка патогенетической терапии напрямую коррелирует с необратимыми неврологическими повреждениями и летальностью, ожидание результатов ДНК-диагностики (получение которых может занимать дни или недели) недопустимо [3, 4, 28]. Современные международные и российские протоколы

рассматривают карглумовую кислоту как препарат эмпирической терапии при подозрении на НЦМ или органические ацидемии у новорожденного с тяжелой гипераммониемией [20, 21]. Такой подход оправдан, поскольку препарат обладает высоким профилем безопасности и потенциально жизнеспающим действием при тех формах патологии, для которых он является этиопатогенетическим (дефицит NAGS) или патогенетическим (ПА, ММА, изовалериановая ацидемия) средством выбора [20, 32]. Более того, в отличие от натрия фенилацетата, который может усугублять деpleцию глутамина, карглумовая кислота способствует его утилизации, что делает ее предпочтительным компонентом стартовой терапии при подозрении на органические ацидемии [6, 31].

Доказательная база раннего назначения карглумовой кислоты неуклонно растет. В ретроспективном наблюдательном исследовании Valayannopoulos и соавт. (2016) с описанием 48 эпизодов декомпенсации у пациентов с органическими ацидемиями было продемонстрировано, что добавление карглумовой кислоты к стандартной терапии приводит к быстрому и значимому снижению уровня аммиака. Медиана времени до нормализации содержания аммиака у новорожденных составила 38,4 часа [31]. В недавно представленном клиническом случае Q. Ma и соавт. (2025) у новорожденной с ММА и уровнем аммиака 1533 мкмоль/л, резистентным к снижению на фоне гемодиализа, назначение карглумовой кислоты в дозе 200 мг/кг/сут привело к резкому падению концентрации аммиака уже на следующий день и позволило сохранить нормальное психомоторное развитие через год наблюдения [6]. Промежуточный анализ проспективного многоцентрового исследования PROTECT (S. Yар и соавт., 2024) подтверждает долгосрочную эффективность препарата: на фоне терапии карглумовой кислотой у пациентов с ММА и ПА наблюдалось снижение пиковых уровней аммиака (с 250 до 103 мкмоль/л), уменьшение частоты метаболических кризов на 41% и сокращение длительности госпитализаций [8].

Анализ исходов убедительно свидетельствует в пользу раннего назначения карглумовой кислоты. Отсрочка специфической терапии даже на несколько часов при критическом уровне аммиака (> 360 мкмоль/л) ассоциирована с худшими неврологическими исходами [3, 28]. Назначение карглумовой кислоты на эмпирическом этапе позволяет выиграть время, необходимое для развертывания полного диагностического поиска, и минимизировать повреждение ЦНС. Международный опыт, обобщенный в рекомендациях ведущих метаболических центров, и российские КР по ведению пациентов с НЦМ и органическими ацидемиями настаивают на целесообразности раннего включения карглумовой кислоты в протокол интенсивной терапии тяжелой НГА неясного генеза [20, 21, 23].

Профиль безопасности карглумовой кислоты оценивается как благоприятный. Наиболее частые нежелательные явления (НЯ) включают рвоту, гипергидроз, тахикардию, которые чаще связаны с течением основного заболевания, чем с приемом препарата. Серьезных НЯ, непосредственно обусловленных карглумовой кислотой, в клинических исследованиях зарегистрировано не было [5, 31]. Препарат выпускается в форме диспергируемых таблеток, что позволяет вводить его через назогастральный зонд даже пациентам в критическом состоянии [5, 6].

Критериями положительного ответа на терапию служат:

1) биохимический ответ — снижение уровня аммиака в плазме на 30–50% от исходного в течение первых 24 часов и достижение целевых значений (< 100 – 150 мкмоль/л) в последующие 24–48 часов [6, 31];

2) клинический ответ — регресс неврологической симптоматики (восстановление сознания, уменьшение судорожной активности, появление спонтанной двигательной активности и сосательного рефлекса) [6].

Таким образом, карглумовая кислота является жизнеспающим препаратом, эмпирическое назначение которого при НГА неясной этиологии патогенетически обосновано, одобрено клиническими рекомендациями и ассоциировано с улучшением краткосрочных и долгосрочных исходов.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ

При уровне аммиака, превышающем 360 мкмоль/л (600 мкг/дл), или при отсутствии положительной динамики от фармакотерапии в течение 4–6 часов показано безотлагательное применение методов экстракорпоральной детоксикации [3, 20]. Гемодиализ является методом выбора при тяжелых формах НГА, обеспечивающим снижение концентрации аммиака на 50–70% в течение 2–4 часов. Систематический обзор и метаанализ, выполненный Raina и соавт., подтверждает высокую эффективность диализных методов у новорожденных с врожденными нарушениями метаболизма [25]. Гемофильтрация (CVVH) может использоваться в качестве альтернативы, особенно у пациентов с нестабильной гемодинамикой. Имеются сообщения об успешном применении продленных методов даже у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [26].

Перитонеальный диализ (ПД) отличается более низким клиренсом аммиака по сравнению с гемодиализом, однако его значимым преимуществом являются техническая доступность и возможность проведения в условиях учреждений, не имеющих специализированных диализных отделений. По мнению Макуловой и соавт. (2023), обобщивших опыт Центра неонатальной нефрологии и диализа, ПД может быть успешно инициирован даже у глубоко недоношенных (с массой тела от 470 г) в условиях родильных домов и перинатальных центров. В представленной серии из ста пациентов, у четырех из которых причиной критического состояния являлись наследственные болезни обмена (нарушения цикла мочевины, галактоземия), проведение ПД позволило добиться стабилизации состояния и транспортировки детей в специализированный стационар. Частота осложнений ПД составила 35%, при этом летальных исходов, непосредственно связанных с процедурой, не зафиксировано [27]. Выбор метода экстракорпоральной детоксикации должен осуществляться индивидуально, с учетом гестационного возраста, массы тела, гемодинамического статуса пациента и доступных ресурсов. Важно подчеркнуть, что даже при своевременном проведении гемодиализа неврологический прогноз у пациентов с неонатальной манифестацией НЦМ и исходным уровнем аммиака свыше 360 мкмоль/л остается серьезным [3, 28].

После купирования острого состояния пациентам с подтвержденным диагнозом НЦМ назначается длительная терапия, включающая диету с ограничением белка (от 0,5 до 1,5 г/кг/сут в зависимости от индивидуальной перено-

симости), ежедневный прием препаратов, связывающих аммиак, заместительную терапию аргинином или цитруллином, а также введение эссенциальных аминокислот для профилактики их дефицита [21, 23]. Трансплантация печени представляет собой радикальный метод коррекции НЦМ, позволяющий нормализовать метаболизм аммиака. Она показана при тяжелых формах заболевания с повторными метаболическими кризами и неэффективности консервативной терапии [29].

ПРОГНОЗ И ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ

Прогноз при НГА определяется тремя ключевыми факторами: продолжительностью и выраженностью гипераммониемического эпизода, этиологией патологического процесса и скоростью начала адекватной терапии [3, 28]. Длительность свыше 3–4 суток коматозного состояния, обусловленного гипераммониемией, а также уровень аммиака более 800 мкмоль/л ассоциированы с крайне неблагоприятными неврологическими исходами. Даже при успешном разрешении острого эпизода у пациентов с НЦМ нередко наблюдаются задержка психомоторного развития, когнитивные нарушения и эпилептический синдром [28, 29]. При аргининсукцинатной ацидурии дополнительными факторами, ухудшающими прогноз, являются хроническое поражение печени (фиброз, цирроз) и артериальная гипертензия [1, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НГА представляет собой одну из наиболее сложных и жизнеугрожающих ситуаций в практике неонатолога и детско-го реаниматолога. Успех лечебных мероприятий напрямую зависит от скорости диагностики и немедленного начала патогенетической терапии. Ключевыми принципами ведения пациентов с НГА следует считать высокую степень осторожности в отношении метаболических заболеваний у новорожденных с неспецифической неврологической симптоматикой, экстренное определение уровня аммиака при любых признаках энцефалопатии, безотлагательное начало терапии до получения результатов этиологического обследования и раннее применение экстракорпоральных методов детоксикации при достижении уровня аммиака свыше 360 мкмоль/л. Важным компонентом современной фармакотерапии является карглумовая кислота, эмпирическое назначение которой в первые часы заболевания позволяет патогенетически воздействовать на ключевое звено метаболических нарушений и улучшает прогноз. При невозможности проведения гемодиализа эффективной альтернативой может служить перитонеальный диализ, опыт проведения которого в условиях неонатальных реанимаций постоянно накапливается [27, 30]. Перспективными направлениями улучшения исходов являются расширение программ неонатального скрининга, разработка новых фармакологических агентов и совершенствование методов генной терапии дефектов цикла мочевины. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Шакая М. Н., Бочарова И. И., Бокова Т. А.
Концепция и дизайн исследования — Шакая М. Н.
Написание текста — Шакая М. Н.
Обзор литературы — Шакая М. Н.

Редактирование — Бочарова И. И., Бокова Т. А.

Утверждение окончательного варианта статьи — Бокова Т. А.

Contribution of authors:

Concept of the article — Shakaya M. N., Bocharova I. I., Bokova T. A.

Study concept and design — Shakaya M. N.

Text development — Shakaya M. N.

Literature review — Shakaya M. N.

Editing — Bocharova I. I., Bokova T. A.

Approval of the final version of the article — Bokova T. A.

Литература/References

1. Kido J., Matsumoto S., Häberle J., et al. Hyperammonemia in urea cycle disorders: A toxic metabolite for the brain. *Pediatr Int.* 2025; 67 (1): e70121. DOI: 10.1111/ped.70121.
2. Дегтярева А. В., Соколова Е. В., Печатникова Н. Л. Наследственные болезни обмена веществ с клинической манифестацией в периоде новорожденности. В кн.: Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н. Н. Володина, Д. Н. Дегтярева. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. Т. 2. С. 512-545.
Degtyareva A. V., Sokolova E. V., Pechatnikova N. L. In hereditary diseases, metabolism with clinical manifestation during the newborn period In: Neonatology: national guidelines. Edited by N. N. Volodin, D. N. Degtyarev. 2nd ed. M. N. M.: GEOTAR-Media, 2023. Vol. 2. P. 512-545. (In Russ.)
3. Hediger N., Landolt M. A., Diez-Fernandez C., Huemer M., Häberle J. The impact of ammonia levels and dialysis on outcome in 202 patients with neonatal onset urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2018; 41 (4): 689-698. DOI: 10.1007/s10545-018-0157-4.
4. Ni B., Qin M., Zhao J., Guo Q. A glance at transient hyperammonemia of the newborn: Pathophysiology, diagnosis, and treatment: A review. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (48): e31796. DOI: 10.1097/MD.00000000000031796.
5. Häberle J. Primary hyperammonemia: Current diagnostic and therapeutic strategies. *J Mother Child.* 2020; 24 (2): 32-38. DOI: 10.34763/jmotherandchild.20202402si.2015.000006.
6. Ma Q., Luo Y., Zhang X., et al. Case Report: Carglumic acid accelerates ammonia clearance in a neonate with methylmalonic acidemia. *Front Pediatr.* 2025; 13: 1651216. DOI: 10.3389/fped.2025.1651216.
7. Matsumoto S., Häberle J., Kido J., et al. Urea cycle disorders — update. *J Hum Genet.* 2019; 64 (9): 833-847. DOI: 10.1038/s10038-019-0614-3.
8. Yap S., Lamireau D., Feillet F., et al. Real-World Experience of Carglumic Acid for Methylmalonic and Propionic Acidurias: An Interim Analysis of the Multicentre Observational PROTECT Study. *Drugs R D.* 2024; 24 (1): 45-53. DOI: 10.1007/s40268-023-00449-z.
9. Hertz L., Song D., Peng L., Chen Y. Multifactorial Effects on Different Types of Brain Cells Contribute to Ammonia Toxicity. *Neurochem Res.* 2017; 42 (3): 721-736. DOI: 10.1007/s11064-016-1966-1.
10. Saudubray J. M., van den Berghe G., Walter J. H., eds. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 6th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. DOI: 10.1007/978-3-662-49771-5.
11. Ceschia G., Parolin M., Longo G., Ronco C., Vidal E. Expanding the Spectrum of Extracorporeal Strategies in Small Infants with Hyperammonemia. *Blood Purif.* 2023; 52 (9-10): 729-736. DOI: 10.1159/000533486.
12. Dionisi-Vici C., Ogier de Baulny H. Emergency Treatments. In: Saudubray JM, et al., eds. Inborn Metabolic Diseases. Springer; 2016. P. 101-112.
13. Posset R., Garbade S. F., Boy N., et al. Transatlantic combined and comparative data analysis of 1095 patients with urea cycle disorders — a successful strategy for clinical research of rare diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2019; 42 (1): 93-106. DOI: 10.1002/jimd.12031.

14. Summar M. L., Koelker S., Freedberg D., et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2013; 110 (1-2): 179-180. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.07.008.
15. Häberle J., Chakrapani A., Ah Mew N., Longo N. Hyperammonaemia in classic organic acidurias: a review of the literature and two case reports. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13 (1): 219. DOI: 10.1186/s13023-018-0963-4.
16. Ah Mew N., Krivitzy L., McCarter R., Batshaw M., Tuchman M. Clinical outcomes of neonatal onset proximal versus distal urea cycle disorders do not differ. *J Pediatr*. 2013; 162 (2): 324-329.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.06.065.
17. Клинические рекомендации. Нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот. 2021; 126 с. Clinical guidelines. Disorders of mitochondrial β -oxidation of fatty acids. 2021; 126 p. (In Russ.)
18. Berry G. T., Demirbas D., Volpe J. J. Neonatal hyperammonemia. In: Volpe J. J., Inder T. E., Darras B. T., et al., eds. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025. 1240 p.
19. Захарова Е. Ю., Михайлова С. В., Николаева Е. А., Шеремет Н. Л. Митохондриальные заболевания: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 232 с. Zakharova E. Yu., Mikhailova S. V., Nikolaeva E. A., Sheremet N. L. Mitochondrial diseases: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. 232 p. (In Russ.)
20. Häberle J., Burlina A., Chakrapani A., et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019; 42 (6): 1192-1230. DOI: 10.1002/jimd.12100.
21. Raina R., Bedoyan J. K., Lichter-Konecki U., et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16 (8): 471-482. DOI: 10.1038/s41581-020-0267-8.
22. Куцев С. И., ред. Неонатальный скрининг: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 360 с. Kutsev S. I., ed. Neonatal screening: a national guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 360 p. (In Russ.)
23. Клинические рекомендации (методические рекомендации). Нарушения цикла образования мочевины. 2022. 67 с. Clinical recommendations (methodological recommendations). Violations of the urea formation cycle. 2022. 67 p. (In Russ.)
24. Enns G. M., Berry S. A., Berry G. T., et al. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med*. 2007; 356 (22): 2282-2292. DOI: 10.1056/NEJMoa066059.
25. Raina R., Nada A., Alhasan K., et al. Inborn errors of metabolism in neonates and pediatrics on varying dialysis modalities: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2025; 40 (7): 2177-2188. DOI: 10.1007/s00467-024-06547-7.
26. Xu J., Wang L., Zhang Y., Chen Z. Continuous renal replacement therapy for severe transient hyperammonemia in a preterm infant weighing 1120 g: A case report. *J Int Med Res*. 2025; 53 (5): 03000605251340556. DOI: 10.1177/03000605251340556.
27. Макулова А. И., Тукабаев Г. П., Золотарева Л. С., Топоркова А. О. с соавт. Опыт проведения перитонеального диализа у новорожденных и детей первых месяцев жизни в условиях родовспомогательных учреждений и стационаров, не имеющих в своем составе диализных отделений. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023; 11 (1): 19-27. DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-1-19-27. Makulova A. I., Tukabaev G. P., Zolotareva L. S., Toporkova A. O., et al. The experience of peritoneal dialysis in newborns and children of the first months of life in maternity hospitals and hospitals that do not have dialysis units. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2023; 11 (1): 19-27. DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-1-19-27. (In Russ.)
28. Posset R., Gropman A. L., Nagamani S. C. S., et al. Impact of diagnosis and therapy on cognitive outcome in urea cycle disorders – Data from the UCDC and E-IMD registries. *J Inherit Metab Dis*. 2020; 43 (5): 1010-1022. DOI: 10.1002/jimd.12246.
29. Lichter-Konecki U., Caldovic L., Morizono H., Simpson K. Ornithine transcarbamylase deficiency. In: Adam M. P., Feldman J., Mirzaa G. M., et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2026. 2013 Aug 29 [updated 2022 Dec 01].
30. Чугунова О. Л., Иванов Д. О., Козлова Е. М., Сафина А. И., и соавт. Острое повреждение почек у новорожденных (проект клинических рекомендаций от 29.04.2019). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7 (2): 68-81. Chugunova O. L., Ivanov D. O., Kozlova E. M., Safina A. I., et al. Acute kidney injury in newborns (draft clinical recommendations dated 04/29/2019). *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019; 7 (2): 68-81. (In Russ.)
31. Valayannopoulos V., Baruteau J., Delgado M. B., et al. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: a retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11: 32. DOI: 10.1186/s13023-016-0406-z.
32. Инструкция по медицинскому применению препарата Карглумовая кислота (Аммолиджен). РУ ЛП-№(003379)-(ПГ-РУ) от 10.10.2023 [Электронный ресурс]. Регистр лекарственных средств России. URL: <https://rls-ru.com/drugs/karglumovaya-kislota-89804> (дата обращения: 03.03.2026). Instructions for medical use of the drug Carglumic acid (Ammoligene). RU LP-No.(003379)-(RG-RU) dated 10.10.2023 [Electronic resource]. Register of Medicines of Russia. URL: <https://rls-ru.com/drugs/karglumovaya-kislota-89804> (Accessed: 03.03.2026). (In Russ.)

Сведения об авторах:

Шакая Марика Нугзаровна, к.м.н., руководитель отдела новорожденных, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского»; Россия, 101000, Москва, ул. Покровка, 22а; доцент кафедры детских болезней факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области

«Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; dr.shakaya@mail.ru

Бочарова Ирина Ивановна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела новорожденных, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского»; Россия, 101000, Москва, ул. Покровка, 22а; профессор кафедры детских болезней факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; 567891@mail.ru

Бокова Татьяна Алексеевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских болезней факультета усовершенствования врачей и руководитель отделения педиатрии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; bta2304@mail.ru

Information about the authors:

Marika N. Shakaya, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Newborns, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow

Region Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V. I. Krasnopolsky; 22a Pokrovka str., Moscow, 101000, Russia; Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; dr.shakaya@mail.ru

Irina I. Bocharova, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher at the Department of Newborns at the Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V. I. Krasnopolsky, and Professor at the Department of Pediatric Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; 567891@mail.ru

Tatyana A. Bokova, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatrics, Head of the Department of Pediatric Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; bta2304@mail.ru

Поступила/Received 28.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 28.02.2026

Принята в печать/Accepted 28.03.2026