

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «28» ноября 2024 года
Протокол №220

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ГИПЕРАММОНИЕМИЯ. НАРУШЕНИЕ ЦИКЛА МОЧЕВИНЫ

1. Вводная часть

1.1 Коды МКБ-10:

| МКБ-10 | |
|--------|-------------------------------------|
| Код | Название |
| E72 | Другие нарушения обмена аминокислот |
| E72.2 | Нарушения обмена цикла мочевины |
| E72.4 | Нарушения обмена орнитина |

1.2 Дата разработки и пересмотра протокола: 2023 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ - Аланинаминотрансфераза;

АСТ - Аспартатаминотрансфераза;

ВОП – врачи общей практики;

ДН – Дыхательная недостаточность;

МРТ – Магнитно-резонансная томография;

КЩС – Кислотно-щелочное состояние;

КТ – Компьютерная томография;

НЦМ – нарушение цикла мочевины;

УЗИ ОБП – Ультразвуковое исследование органов брюшной полости;

ОАК – Общий анализ крови;

ОПП – Острое почечное повреждение;

ССН – Сердечно-сосудистая недостаточность;

РКИ – Рандомизированное контролируемое исследование;

ТМС – Тандемная масс-спектрометрия;

ASS – Argininosuccinate synthetase deficiency (дефицит аргининосукцинатсинтетазы);

ASL – Argininosuccinate lyase deficiency (дефицит аргининосукцинатлиазы);

CPSI – Carbamoyl phosphate synthetase I (дефицит карбамилфосфатсинтетазы I);

NAGS – N-acetyl glutamate synthetase deficiency (дефицит N-ацетилглутаматсинтетазы);

ОТС – Ornithine transcarbamylase (ОТС) deficiency (дефицит орнитинтранскарбамилазы).

CTLN1 – цитруллинемия I типа

1.4 Пользователи протокола: неонатологи, педиатры, ВОП, реаниматологи.

1.5 Категория пациентов: дети.

1.6 Шкала уровня доказательности:

| | |
|----------|---|
| A | Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| B | Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию. |
| C | Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию. |
| D | Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов. |

1.7 Определение:

Неонатальная гипераммониемия – патологическое состояние, возникающее в периоде новорожденности, характеризующееся повышенным содержанием свободных ионов аммония в крови ^[1].

Нарушение цикла мочевины (НЦМ) – это большая группа редких генетических заболеваний, которые обусловлены дефектом фермента или транспортного белка, который приводит к блокировке и нарушению правильного обмена веществ ^[2].

1.8 Классификация:

Клиническая классификация гипераммониемии по этиологии ^[2-3]

• **Первичная – НЦМ**

✓ Дефицит карбамилфосфатсинтетазы I (CPSI)

✓ Дефицит орнитинтранскарбамилазы (ОТС)

✓ Дефицит аргининосукцинатсинтетазы (ASS) (также известный как классическая цитруллинемия или цитруллинемия I типа (CTLN1))

✓ Дефицит аргининосукцинатлиазы (ASL) (также известный как аргининосукцинатная ацидурия)

✓ Дефицит N-ацетилглутаматсинтетазы (NAGS)

✓ Дефицит аргиназы

• **Вторичная** – заболевания, сопровождающихся повышенным образованием аммиака или недостаточной его утилизацией (заболевания печени, сосудистые мальформации, инфекции мочевых путей, вызванной бактериями, продуцирующими уреазу (*Proteus mirabilis* и некоторые штаммы *Klebsiella species*), прием лекарственных препаратов).

Классификация по течению заболевания [4-6].

• **Типичная картина:** симптомы проявляются в первые 24–48 часов после рождения. У младенца появляются симптомы после начала кормления, потому что грудное молоко или детская смесь обеспечивают белковую нагрузку. Начальные признаки включают сонливость, неспособность поддерживать нормальную температуру тела и плохой аппетит, за которыми обычно следуют рвота, вялость и кома, что идентично таковому у младенцев с сепсисом.

• **Атипичная картина** (пациенты с частичным дефицитом ферментов):

✓ хроническая рвота, задержка развития, судорожные припадки, нарушения сна.

✓ головная боль, анорексия, рвота, вялость, атаксия после повышенного потребления белка или в периоды катаболического стресса

✓ лабораторные отклонения

2. Методы, подходы и процедуры диагностики

2.1 Диагностические критерии [8-12].

Жалобы:

- срыгивания, рвота;
- плохой аппетит;
- сонливость; судороги;
- головная боль;
- потеря массы тела.

Анамнез:

- семейный отягощённый анамнез по наследственным заболеваниям;
- отягощённый акушерский анамнез: мертворождение, случаи синдрома внезапной смерти в неонатальном и постнеонатальных периодах.

Физикальное обследование:

- мышечная гипотония; сопор, кома;
- температурная лабильность;
- задержка психического развития;
- нарушение сна;
- анорексия;
- атаксия;
- обморок;
- синдром возбуждения/угнетения, летаргия;

- респираторные нарушения (апноэ, респираторный алкалоз, тахипное, поверхностное дыхание);
- клинические признаки сепсиса (изменение цвета кожных покровов, диспепсия);
- полиорганная недостаточность (ССН, ДН, ОПП).

Основные лабораторные исследования ^[13-15]:

- Скрининговый экспресс-тест для определения аммиака в крови проводится: повышение содержания аммиака в крови.
- Биохимический метод исследования аммиака в крови: повышение содержания аммиака в крови.

Таблица 1. Возрастные нормы содержания аммиака в крови ^[10]

| Возрастные группы | Содержание аммиака в крови в норме, мкмоль/л |
|----------------------------|---|
| Недоношенные новорожденные | 50–150 |
| Доношенные новорожденные | 64–110 |
| Старше 1 месяца | 21–50 |

NB!

Необходимы условия исследования уровня аммиака в крови:

- ✓ образцы крови необходимо брать только из интактной (неповрежденной) периферической вены;
- ✓ исследование должно осуществляться в первые 2 ч после забора крови (оптимально в течение 30 минут после забора крови);
- ✓ нельзя проводить исследование крови при наличии гемолиза

Дополнительные лабораторные исследования:

- **Тандемная масс-спектрометрия (ТМС):** подтверждение генетических заболеваний.
- **ОАК:** лейкопения, тромбоцитопения;
- **КЩС:** метаболический лактат – ацидоз;
- **Биохимический анализ крови** (глюкоза, С-реактивный белок, билирубин, тимоловая проба, АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, аминокислоты, ацилкарнитины): гипогликемия, повышение уровня С-реактивный белок, билирубина, тимоловой пробы, АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аминокислот, ацилкарнитинов;
- **Иммунохимическое исследование** на определение прокальцитонина в крови: в пределах нормы;
- **Общий анализ мочи:** повышение уровней оротовой кислоты, кетоновых тел, органических кислот;

Основные инструментальные исследования:

- **Нейросонография:** гидроцефалия.
- **УЗИ ОБП:** гепатоспленомегалия.
- **МРТ головного мозга:** гипоксически-ишемическая энцефалопатия.

Дополнительные инструментальные исследования: нет.

Показания для консультации специалистов ^[14-15]:

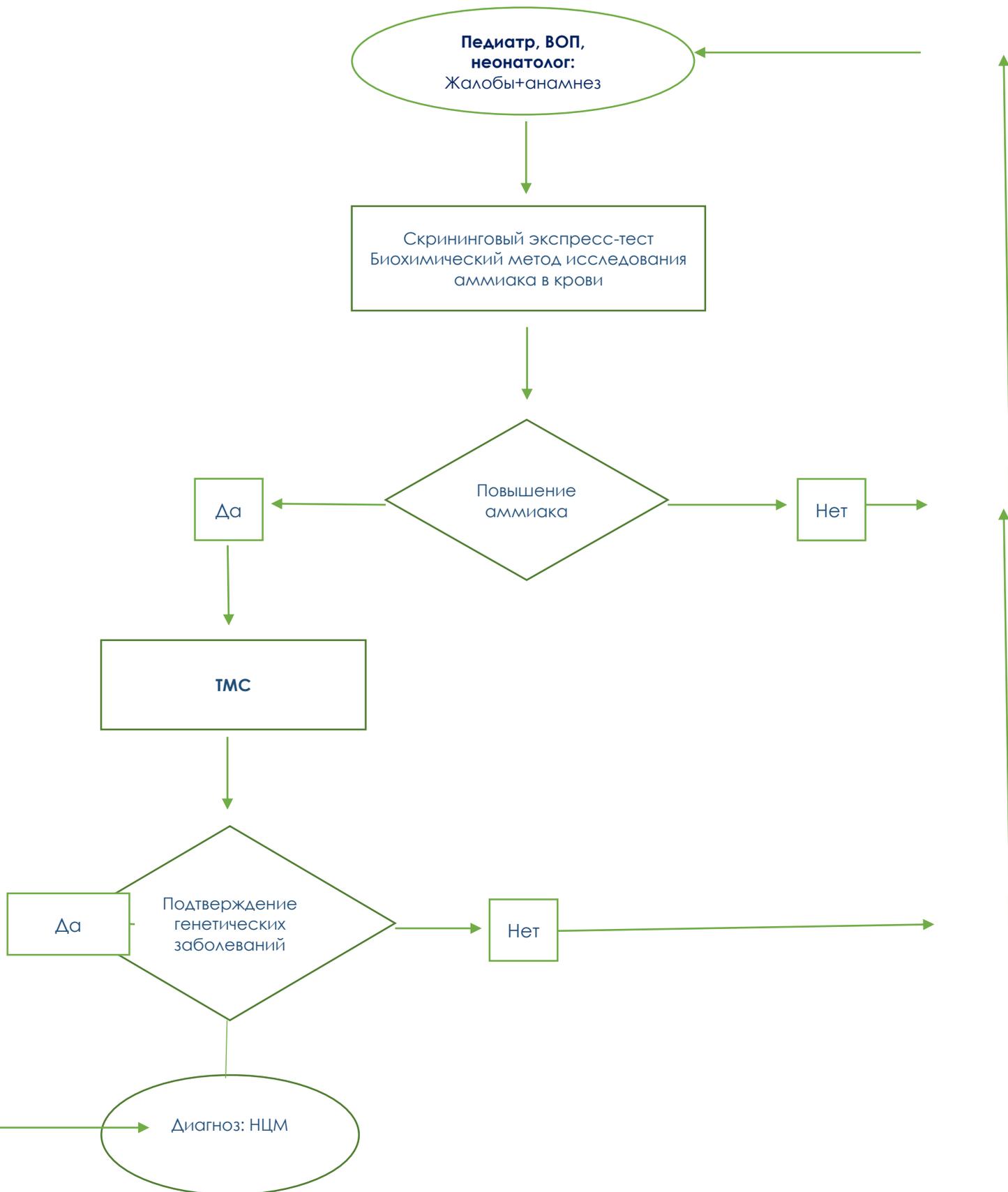
Консультация генетика – при подозрении генетической патологии;

Консультация невропатолога – при выявлении патологии нервной системы;

Консультация гепатолога – при выявлении патологии печени;

Консультация гематолога – при выявлении гепатоспленомегалии.

2.2 Диагностический алгоритм:



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование^[16-17]:

| Диагноз | Обоснование для дифференциальной диагностики | Обследования | Критерии исключения диагноза |
|---|---|--------------------------------|--|
| Сепсис | Схожая клиническая картина: ✓ отказ от еды ✓ нарушения ЦНС (летаргия, синдром угнетения/возбуждения) ✓ респираторные нарушения | ОАК | не характерны воспалительные изменения в ОАК |
| | | С-реактивный белок | С-реактивный белок в пределах нормы |
| | | Прокальцитонин | прокальцитонин в пределах нормы |
| | | Бактериологический посев крови | отрицательное бактериологическое исследование крови |
| | | Рентгенография ОГК | Удовлетворительная пневматизация легких по рентгенографии |
| Гипоксически-ишемическая энцефалопатия тяжелой степени/кома | Схожая клиническая картина: нарушения ЦНС (летаргия, синдром угнетения/возбуждения) | Уточнение анамнеза | Отягощенный семейный анамнез по наследственным заболеваниям. |

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ^[18-20]:

НЦМ – это группа генетических заболеваний, у которых нет этиологического лечения, терапия направлена на дезинтоксикацию (удаление аммиака из организма).

3.1 Немедикаментозное лечение^[18-20]:

Режим: общий

Диета:

Основой лечения гипераммониемий является ограничение белка в диете.

- ограничения в пищевом рационе потребления животного белка до 0,5-0,6 г/кг в сутки для обеспечения отрицательного азотистого баланса/

3.2 Медикаментозное лечение^[18-20]:

Дезинтоксикационная терапия:

- **фенилбутират натрия:** назначается с целью дезинтоксикации перорально, во время еды/кормления от 3 до 6 раз в день, терапия проводится пожизненно.

Перечень основных лекарственных средств:

| Фармакотерапевтическая группа | МНН лекарственного средства | Способ применения | Уровень доказательности |
|-------------------------------|-----------------------------|---|-------------------------|
| Детоксикант аммония | Фенилбутират натрия* | <p>Младенцы и дети <20 кг: Перорально: от 450 до 600 мг/кг/день во время еды/кормления от 3 до 6 раз в день; максимальная суточная доза: 20 г/сут. Длительность курса: пожизненно.</p> <p>Дети ≥20 кг: Перорально: от 9,9 до 13 г / м² /день в во время еды от 3 до 6 раз в день; максимальная суточная доза: 20 г / сут. Длительность курса: пожизненно.</p> | A ^[18-20] |

**не зарегистрирован в РК*

3.3 Хирургическое вмешательство: нет

3.4 Дальнейшее ведение^[22]:

Профилактика последующих эпизодов гипераммониемии:

Пожизненный мониторинг: диспансерное наблюдение у педиатра, невролога.

Все пациенты, у которых диагностированы НЦМ должны быть обеспечены аммониеметрами.

Проведение лабораторного мониторинга показателей (измерение аммония плазмы в образцах венозной/капиллярной крови (целевой уровень <80 мкмоль/л):

- ✓ при изменениях в диете, ухудшениях состояния ребенка – ежедневно;
- ✓ Аммиак 2 раза в месяц в первые 2 месяца после постановки диагноза, далее 1 раз в 4 месяца и по показаниям.

ОАК 1 раз в месяц в течении 3 месяцев, на фоне лечения 1 раз в год при отсутствии клинической симптоматики.

Биохимический анализ крови (глюкоза, С-реактивный белок, билирубин, тимоловая проба, АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, аминокислоты, ацилкарнитины) – 1 раз в месяц в течении 3 месяцев, на фоне лечения 1 раз в год при отсутствии клинической симптоматики

Коагулограмма – 1 раз в месяц в первые 2 месяца после постановки диагноза, далее 1 раз в 4 месяца и по показаниям.

ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ ОБП – частота 1 раз в 6 месяцев, **НСГ** – 1 раз в 3 месяца на 1 году жизни.

Антропометрия (измерение роста и веса) – 1 раз в 4 месяца

NB!

Наибольший риск гипераммониемии в течение первого года жизни связан с вирусными заболеваниями (увеличивается катаболизм белков)!

- ✓ избегать инфекционных контактов;
- ✓ своевременная иммунизация в соответствии с Национальным календарем вакцинации РК;
 - В случаях, когда пероральный прием лекарств ограничен (из-за болезни, хирургического вмешательства) следует ввести внутривенное введение фенилацетата натрия-бензоата натрия и аргинина до тех пор, пока пероральная диета и лекарства не станут возможными. В эти периоды следует контролировать уровень аммиака.
 - Лабораторный мониторинг уровня аминокислот в крови.

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе ^[20]:

- Нормализация уровня аммиака в крови.

4. Показания для госпитализации:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет

4.2 Показания для экстренной госпитализации ^[21-23]:

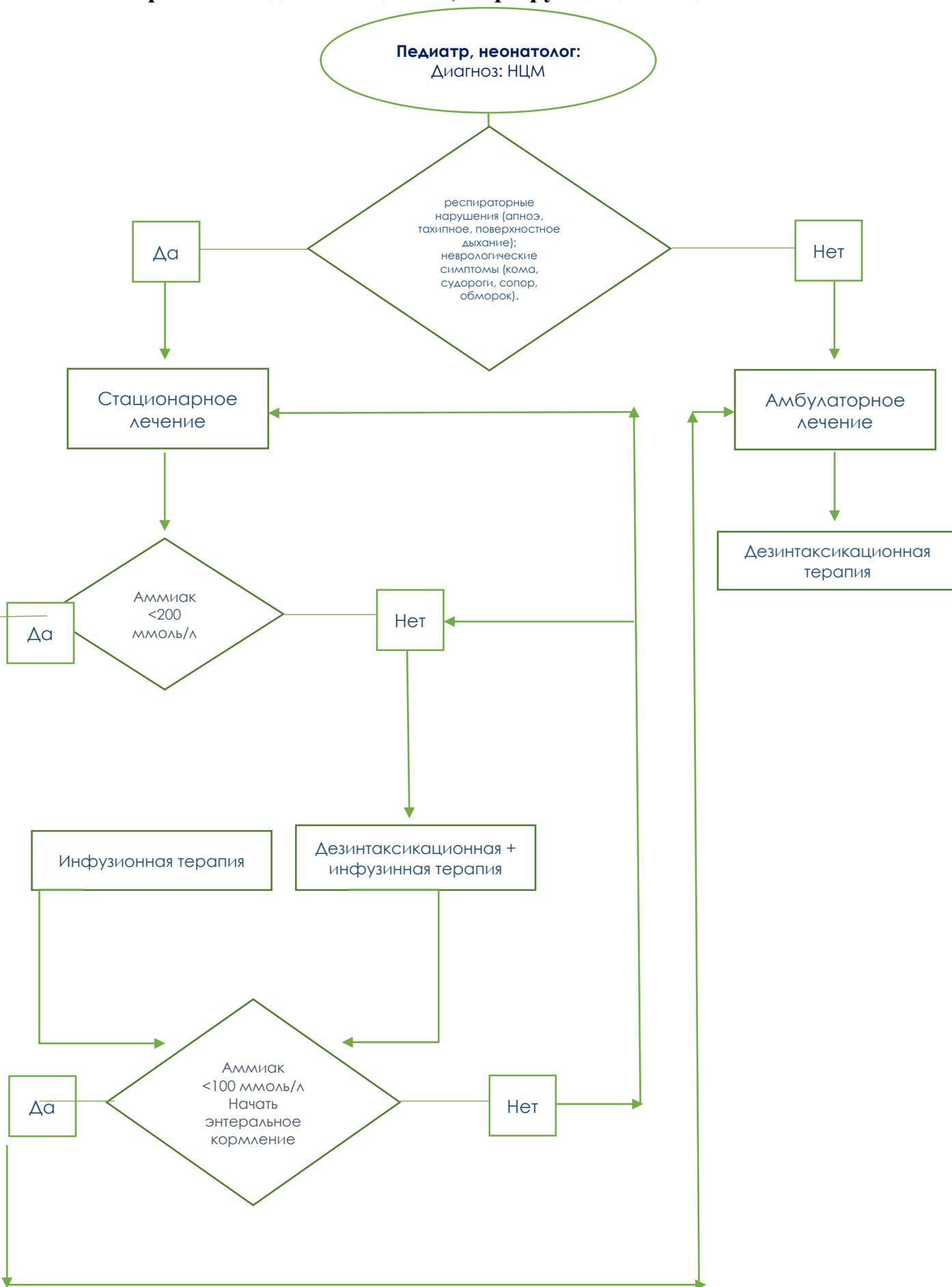
- ✓ респираторные нарушения (апноэ, тахипное, поверхностное дыхание);
- ✓ неврологические симптомы (кома, судороги, сопор, обморок).

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ ^[21-26]:

Подход к лечению заключается в следующем:

- прекращение потребления белка с целью сведения к минимуму катаболизма белка;
- регидратация;
- поддержание хорошего диуреза;
- дезинтоксикационная терапия.

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента



5.3 Немедикаментозное лечение [27].

Режим: Общий.

Диета:

Прекращение дотации белка в течение 24–48 ч (превышение этого периода может привести к усилению катаболизма и ухудшению состояния пациента);

Энтеральное питание начинать при уровне аммиака <100 мкмоль/л. Назогастральный зонд может быть необходим для обеспечения надлежащего потребления. Младенцев кормят безбелковой смесью, в сочетании со смесями аминокислот и смесями на основе коровьего молока. Половину суточной потребности в белке обычно дают в виде смеси аминокислот, а половину — в виде белка коровьего молока. Рекомендованное суточное потребление белка зависит от возраста и колеблется от 2–2,5 г/кг в день при рождении до менее 0,6–0,8 г/кг в день у детей старшего возраста.

5.3 Медикаментозное лечение [28].

Медикаментозная терапия проводится в зависимости от уровня гипераммониемии:

- при гипераммониемии <200 мкмоль/л – **инфузионная терапия** –;
- при гипераммониемии >200 мкмоль/л – **дезинтоксикационная терапия + инфузионная терапия**

Инфузионная терапия с целью обеспечения энергетической потребности и предотвращения развития катаболических процессов (необходимо обеспечить минимум 110% суточной потребности в энергии):

✓ раствор глюкозы: начальная доза 10 мг/кг/мин, дальнейшая доза корригируется под контролем уровня глюкозы в крови;

✓ дотация жировых эмульсий для обеспечения энергетической потребности: начальная доза согласно инструкции, к препарату;

✓ аминокислоты: от 1,5 до 1,75 г/кг белка в день в виде раствора аминокислот.

Дезинтоксикационная терапия проводится в два этапа:

- 1) **внутривенная** дезинтоксикационная терапия;
- 2) **пероральная** дезинтоксикационная терапия.

Внутривенная дезинтоксикационная терапия в зависимости от этиологии гипераммониемии:

- до тех пор, пока этиология заболевания не установлена: фенилацетата натрия-бензоата натрия и аргинина гидрохлорида;

- при NAGS, CPSI и OTC – аргинина гидрохлорида, фенилацетата натрия-бензоата натрия и цитруллин;

- при дефиците NAGS – карглуминовая;

- при дефиците ASS и ASL аргинина гидрохлорид и фенилацетат-натрия бензоат.

- при дефиците аргиназы – фенил ацетата.

Пероральная дезинтоксикационная терапия: пациента переводят фенилбутират натрия при следующих условиях:

- ✓ при достижении уровня аммиака в крови менее 100 мкмоль/л;
- ✓ переходе пациента на энтеральное питание

Перечень основных лекарственных средств [28-40]:

| Фармакотерапевтическая группа | МНН лекарственного средства | Способ применения | Уровень доказательности |
|-------------------------------|--------------------------------------|--|-------------------------|
| Детоксикант аммония | Фенилацетат натрия-бензоат натрия: * | <p>Младенцы и дети ≤20 кг: <i>Стартовая доза:</i> внутривенно: 2,5 мл/кг (обеспечивает 250 мг/кг фенилацетата натрия и 250 мг/кг бензоата натрия) в течение 90–120 минут. <i>Поддерживающая доза:</i> Непрерывная внутривенная инфузия: 2,5 мл/кг в виде поддерживающей инфузии в течение 24 часов (обеспечивает 250 мг/кг фенилацетата натрия и 250 мг/кг бензоата натрия в течение 24 часов). Дети и подростки >20 кг: <i>Стартовая доза:</i> внутривенно: 55 мл/м² (обеспечивает фенилацетат натрия 5,5 г/м² и бензоат натрия 5,5 г/м²), вводимых в течение 90–120 минут. <i>Поддерживающая доза:</i> Непрерывная внутривенная инфузия: 55 мл/м² в виде поддерживающей инфузии в течение 24 часов (обеспечивает 5,5 г/м² фенилацетата натрия и 5,5 г/м² бензоата натрия в течение 24 часов); Длительность: пожизненно.</p> | А ^[29-32] |
| | Карглуминовая кислота* | Доза от 100 до 250 мг/кг/сутки перорально 3 раза в день, длительность курса до нормализации уровня аммиака в крови | А ^[33,34] |
| | Фенилбутират натрия* | <p>Младенцы и дети <20 кг: Перорально: от 450 до 600 мг/кг/день во время еды/кормления от 3 до 6 раз в день; максимальная суточная доза:</p> | А ^[18-20] |

| | | | |
|--------------|------------------------|---|----------------------|
| | | <p>20 г/сут. Длительность курса: пожизненно.</p> <p>Дети ≥ 20 кг: Перорально: от 9,9 до 13 г / м² /день в во время еды от 3 до 6 раз в день; максимальная суточная доза: 20 г / сут. Длительность курса: пожизненно.</p> | |
| | Фенилбутират глицерол* | <p>Доза: 4,5 до 11,2 мл/м² /сут.</p> <p>Пациентам в возрасте 2 лет и старше: назначать в 3 равных дозировках, округляя каждую до ближайших 0,5 мл</p> <p>Пациентам младше 2 лет: Назначать в 3 или более равных дозировках, округляя каждую до ближайших 0,1 мл.</p> <p>Общая суточная доза не должна превышать 17,5 мл.</p> | A ^[6-18] |
| Аминокислоты | Гидрохлорид аргинина* | <p>Стартовая доза вводится внутривенно в течение 90 минут в 10% растворе глюкозы из расчета 25–35 мл/кг:</p> <p>✓ Для пациентов с массой тела ≤ 20 кг составляет 200 мг/кг,.</p> <p>✓ Для пациентов > 20 кг стартовая доза составляет 4 г/м².</p> <p>Поддерживающая доза вводится внутривенно:</p> <p>1) При дефиците CPSI составляет для пациентов:</p> <p>✓ с массой тела ≤ 20 кг – 200 мг/кг в сутки;</p> <p>✓ с массой тела > 20 кг – 4 г/м² в сутки.</p> <p>2) При дефиците ASS и ASL составляет для пациентов:</p> <p>✓ с массой тела ≤ 20 кг 600 мг/кг в сутки;</p> <p>✓ с массой тела > 20 кг. 12 г/м² в сутки</p> <p>Длительность курса: пожизненно.</p> | A ^[35-37] |
| | Цитруллин* | <p>При дефиците CPSI также назначают перорально дозы цитрулина для пациентов:</p> <p>✓ с массой тела ≤ 20 кг – от 150 до 200 мг/кг в сутки;</p> | A ^[38] |

| | | | |
|------------------------|----------------------|--|----------------------|
| | | ✓ с массой тела >20 кг и от 3 до 4 г/м ² в сутки. Длительность курса: пожизненно. | |
| Ирригационные растворы | Растворы глюкозы | Внутривенно. Начальная доза 10 мг/кг/мин, дальнейшая доза корректируется под контролем уровня глюкозы в крови. Длительность курса: до перевода пациента на энтеральное питание | В ^[39,40] |
| Парентеральное питание | Комплекс аминокислот | Внутривенно, из расчета от 1,5 до 1,75 г/кг белка в день. Длительность курса: до перевода пациента на энтеральное питание | В ^[39,40] |

* не зарегистрирован в РК

Перечень дополнительных лекарственных средств ^[39-40]:

| | | | |
|------------------------|------------------|---|----------------------|
| Парентеральное питание | Жировые эмульсии | Внутривенно, при исключении дефекта окисления жирных кислот, расчет дозы: недоношенных, доношенных новорожденных – 0,5-4 г/кг/сут, младенцы и дети – 0,5-3 г/кг/сут. Длительность курса: до перевода пациента на энтеральное питание | В ^[39,40] |
|------------------------|------------------|---|----------------------|

5.3 Хирургическое вмешательство: нет

5.4 Дальнейшее ведение ^[41]:

Мониторинг пациента должен быть направлен на выявление и предотвращение чрезмерного ограничения белка, дефицита незаменимых аминокислот и увеличения поступления аммиака в организм.

Мониторинг включает в себя отслеживание уровня аммиака и аминокислот в крови, показателей функции печени.

NB!

Лекарства, которых следует избегать ^[41]:

- Глюкокортикоиды усиливают катаболизм белков и не должны использоваться рутинно.
- Вальпроевая кислота ингибирует синтез мочевины, что приводит к повышению уровня аммиака в сыворотке, поэтому данное лекарство не должно использоваться для лечения судорог.
- Маннитол неэффективен при лечении отека головного мозга, вызванного гипераммониемией из-за НЦМ.
- Гепатотоксичные препараты следует использовать с осторожностью.

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе ^[41]:

Нормализация уровня аммиака в крови

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных;

- 1) Абентаева Ботакоз Абубакировна – кандидат медицинских наук, доктор PhD, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Корпоративного фонда «University Medical Center»;
- 2) Чарипова Бибигуль Толегеновна – доктор PhD, неонатолог, отделения реанимации и интенсивной терапии Корпоративного фонда «University Medical Center»;
- 3) Баянова Миргуль Файзуллиевна – кандидат медицинских наук, генетик, заведующая отделением клинико-генетической диагностики Корпоративного фонда «University Medical Center»;
- 4) Камзина Айгерим Бахытбековна – заведующая отделением интенсивной терапии новорожденных АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии»;
- 5) Рахимжанова Маржан Кумаровна – магистр общественного здравоохранения, руководитель программы эндокринных и наследственных заболеваний клинико-академического департамента педиатрии Корпоративного фонда «University Medical Center»;
- 6) Камиева Раушан Токтажановна – неонатолог, отделения реанимации и интенсивной терапии Корпоративного фонда «University Medical Center»;
- 7) Тлеугалиева Жанна Куандыккызы – неонатолог, отделения реанимации и интенсивной терапии Корпоративного фонда «University Medical Center»;
- 8) Жетимкаринова Гаухар Ерлановна – клинический фармаколог Корпоративного фонда «University Medical Center»;

9) Муканова Шолпан Насыровна – независимый эксперт, менеджер высшей категории, начальник Отдела методологии и стандартизации бизнес-процессов Департамента менеджмента качества Корпоративного фонда «University Medical Center»;

10) Исатаева Нагима Мухамедрахимовна – кандидат медицинских наук, независимый эксперт, менеджер высшей категории, главный менеджер Отдела методологии и стандартизации бизнес-процессов Департамента менеджмента качества Корпоративного фонда «University Medical Center».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензент: Жубанышева Карлыгаш Биржановна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой неонатологии НУО «Казахстанско-Российский Медицинский университет», неонатолог-реаниматолог, высшая категория, профессор, Президент ассоциации неонатологов и специалистов детской медицины.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр не реже 1 раза в 5 лет и не чаще 1 раза в 3 года при наличии новых методов диагностики и лечения с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

- 1) Ah Mew, N.; Simpson, K.L.; Gropman, A.L.; Lanpher, B.C.; Chapman, K.A.; Summar, M.L. Urea cycle disorders overview. In GeneReviews ®; Adam, M.P., Ardinger, H.H., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Stephens, K., Amemiya, A., Eds.; University of Washington: Seattle, WA, USA, 2017.
- 2) Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 2016; 43:127.
- 3) Moammar H, Cheriyan G, Mathew R, Al-Sannaa N. Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008. *Ann Saudi Med* 2018; 30:271.
- 4) Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, et al. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2019; 113:127.
- 5) Matsumoto, S.; Haberle, J.; Kido, J.; Mitsubuchi, H.; Endo, F.; Nakamura, K. Urea cycle disorders-update. *J. Hum. Genet.* 2019, 64, 833–847.
- 6) Burrage LC, Madan S, Li X, et al. Chronic liver disease and impaired hepatic glycogen metabolism in argininosuccinate lyase deficiency. *JCI Insight* 2020; 5.
- 7) Leonard JV, Morris AA. Urea cycle disorders. *Semin Neonatol* 2020; 7:27.
- 8) Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Bassett SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 2016; 335:855.
- 9) Gardeitchik T, Humphrey M, Nation J, Boneh A. Early clinical manifestations and eating patterns in patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2019; 161:328.
- 10) Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2018; 97:1420.

- 11) Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 2018; 102:E69.
- 12) Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 2019; 138:S30.
- 13) Tuchman M, Yudkoff M. Blood levels of ammonia and nitrogen scavenging amino acids in patients with inherited hyperammonemia. *Mol Genet Metab* 2018; 66:10.
- 14) Savy, N.; Brossier, D.; Brunel-Guitton, C.; Ducharme-Crevier, L.; Du Pont-Thibodeau, G.; Jouvet, P. Acute pediatric hyperammonemia: Current diagnosis and management strategies. *Hepatic. Med. Evid. Res.* 2018, 10, 105–115.
- 15) Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2017; 30:880.
- 16) Raina, R.; Bedoyan, J.K.; Lichter-Konecki, U.; Jouvet, P.; Picca, S.; Mew, N.A.; Machado, M.C.; Chakraborty, R.; Vemuganti, M.; Grewal, M.K.; et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. *Nat. Rev. Nephrol* 2020, 16, 471–482.
- 17) FDA news release. FDA approves new drug for the chronic management of some urea cycle disorders. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm337639.htm> (Accessed on February 19, 2013).
- 18) Ravicti (glycerol phenylbutyrate) prescribing information. https://www.ravicti.com//files/RAVICTI_Prescribing_Information.pdf (Accessed on February 19, 2013).
- 19) Berry SA, Longo N, Diaz GA, et al. Safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for management of urea cycle disorders in patients aged 2 months to 2 years. *Mol Genet Metab* 2017; 122:46.
- 20) Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective analysis. *J Pediatr* 2018; 134:268.
- 21) Msall M, Batshaw ML, Suss R, et al. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N Engl J Med* 2016; 310:1500.
- 22) Jiang Y, Almannai M, Sutton VR, et al. Quantitation of phenylbutyrate metabolites by UPLC-MS/MS demonstrates inverse correlation of phenylacetate:phenylacetylglutamine ratio with plasma glutamine levels. *Mol Genet Metab* 2017; 122:39.
- 23) Fiati Kenston, S.S.; Song, X.; Li, Z.; Zhao, J. Mechanistic insight, diagnosis, and treatment of ammonia-induced hepatic encephalopathy. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2019, 34, 31–39.
- 24) Walker V. Ammonia toxicity and its prevention in inherited defects of the urea cycle. *Diabetes Obes Metab* 2019; 11:823.
- 25) Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2017; 30:880.
- 26) Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 2017; 138:S30.
- 27) Darmaun D, Welch S, Rini A, et al. Phenylbutyrate-induced glutamine depletion in humans: effect on leucine metabolism. *Am J Physiol* 2018; 274:E801.
- 28) Green TP, Marchessault RP, Freese DK. Disposition of sodium benzoate in newborn infants with hyperammonemia. *J Pediatr* 2019; 102:785.

- 29) Brusilow SW, Valle DL, Batshaw M. New pathways of nitrogen excretion in inborn errors of urea synthesis. *Lancet* 2019; 2:452.
- 30) Praphanphoj V, Boyadjiev SA, Waber LJ, et al. Three cases of intravenous sodium benzoate and sodium phenylacetate toxicity occurring in the treatment of acute hyperammonaemia. *J Inherit Metab Dis* 2015; 23:129.
- 31) Thompson CA. Carglumic acid approved to treat genetic hyperammonemia. *Am J Health Syst Pharm* 2018; 67:690.
- 32) Daniotti M, la Marca G, Fiorini P, Filippi L. New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. *Int J Gen Med* 2018; 4:21.
- 33) Brusilow SW, Batshaw ML. Arginine therapy of argininosuccinase deficiency. *Lancet* 2019; 1:124.
- 34) Batshaw ML, Brusilow S, Waber L, et al. Treatment of inborn errors of urea synthesis: activation of alternative pathways of waste nitrogen synthesis and excretion. *N Engl J Med* 2019; 306:1387.
- 35) Lee B, Yu H, Jahoor F, et al. In vivo urea cycle flux distinguishes and correlates with phenotypic severity in disorders of the urea cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 97:8021.
- 36) Tanaka K, Nakamura K, Matsumoto S, et al. Citrulline for urea cycle disorders in Japan. *Pediatr Int* 2017; 59:422.
- 37) Waisbren, S.E.; Gropman, A.L.; Batshaw, M.L. Improving long term outcomes in urea cycle disorders-report from the Urea Cycle Disorders Consortium. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2016, 39, 573–584.
- 38) Morgan TM, Schlegel C, Edwards KM, et al. Vaccines are not associated with metabolic events in children with urea cycle disorders. *Pediatrics* 2017; 127:e1147.
- 39) Klein NP, Aukes L, Lee J, et al. Evaluation of immunization rates and safety among children with inborn errors of metabolism. *Pediatrics* 2019; 127:e1139.
- 40) Liotta EM, Romanova AL, Lizza BD, et al. Osmotic shifts, cerebraledema, and neurologic deterioration in severe hepatic encephalopathy. *Crit Care Med.* 2018;46(2):280–289. Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2016; 30:880.
- 41) Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2016; 30:880.