



Оригинальное исследование
УДК 616.01/-099
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-1-2>

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГИПЕРАММОНИЕМИИ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ ДВГМУ

Анастасия Александровна Пан^{1✉}, Ирина Васильевна Зайкова-Хелимская²,
Сергей Алексеевич Алексеенко³, Инна Федоровна Хен⁴, Илья Андреевич Быков⁵

¹⁻⁵Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

^{1✉}gjpbnnbdd@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1606-5919>

²irinavh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7517-4027>

³sa.alexenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

⁴innakhen@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6829-8823>

⁵svgkofein@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2375-4625>

Аннотация. В настоящее время влияние гипераммониемии (ГА) на организм человека активно изучается. Хорошо изучено повышение уровня аммиака при заболеваниях печени. Однако, данных по исследованию влияния ГА на здоровых людей не так много.

Целью нашей работы была оценка влияния гипераммониемии на уровень усталости, активного внимания, успеваемости у здоровых студентов ДВГМУ и определение факторов, ассоциированных с повышенным уровнем аммиака. В результате исследования была выявлена высокая распространенность гипераммониемии среди здоровых молодых людей без четкой взаимосвязи с изучаемыми факторами. В связи с этим, требуется дальнейшее углубленное исследование и динамическое наблюдение за здоровыми лицами с гипераммониемией для выявления причин и, возможно, не диагностируемых заболеваний, влияющих на уровень аммиака.

Ключевые слова: гипераммониемия, усталость, активное внимание, L-орнитин-L-аспартат

Для цитирования: Оценка влияния гипераммониемии на состояние здоровья студентов ДВГМУ / А.А. Пан, И.В. Зайкова-Хелимская, С.А. Алексеенко и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 1. – С. 12-16. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-1-2>.

EVALUATION OF THE INFLUENCE OF HYPERAMMONEMIA ON THE HEALTH STATUS OF THE FESMU STUDENTS

Anastasia A. Pan^{1✉}, Irina V. Zaikova-Khelimskaya², Sergey A. Alekseenko³, Inna F. Khen⁴, Ilya A. Bykov⁵

¹⁻⁵Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk, Russia

^{1✉}gjpbnnbdd@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1606-5919>

²irinavh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7517-4027>

³sa.alexenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

⁴innakhen@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6829-8823>

⁵svgkofein@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2375-4625>

Abstract. Currently, the effect of hyperammonemia (HA) on the human body is being actively studied. An increase in ammonia levels in liver disease has been well studied. However, there is not much data on the study of the effect of GA on healthy people.

The goal of our work was to assess the effect of hyperammonemia on the level of fatigue, active attention, academic performance in healthy students of the Far Eastern State Medical University and to determine the factors associated with elevated ammonia levels. The study revealed a high prevalence of hyperammonemia in healthy young people without a clear relationship with the studied factors. In this regard, further in-depth research and dynamic monitoring of healthy individuals with hyperammonemia is required to identify the causes and, possibly, undiagnosed diseases that affect the level of ammonia.

Keywords: hyperammonemia, fatigue, active attention, L-ornithine-L-aspartate



For citation: Evaluation of the influence of hyperammonemia on the health status of The FESMU students / A.A. Pan, I.V. Zaikova-Khelimskaya, S.A. Alekseenko, et al. // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 1. – P. 12-16. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-1-2>.

Научное медицинское сообщество всё чаще обращается к проблеме гипераммониемии (ГА), которая характеризуется нарушением метаболизации аммиака, повышением его содержания в крови, что оказывает токсическое действие на организм [1, 2]. Причины ГА равно как и спектр эффектов, действующих на организм человека остаются во многом неизученными.

Анализ современной литературы свидетельствует о том, что проблема ГА в настоящее время изучается не только в области гастроэнтерологии, но

и в смежных дисциплинах [3]. Однако общей чертой большинства исследований является то, что работы проводят среди людей с острыми и/или хроническими заболеваниями. Влияние и причины развития ГА у здоровых молодых людей являются малоизученной областью.

Цель работы – оценка влияния гипераммониемии на уровень усталости, активного внимания, успеваемости у здоровых студентов ДВГМУ и выявление факторов, ассоциированных с гипераммониемией.

Материалы и методы

В поперечном эпидемиологическом исследовании приняли участие 40 студентов-волонтеров (15 мужчин, 25 женщин) в возрасте $22,63 \pm 0,51$ лет 5 и 6 курсов Дальневосточного государственного медицинского университета.

Исследование проводилось на базе ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина г. Хабаровск».

Условия для забора анализа крови на уровень аммиака были следующими: согласие на участие в исследовании, респондент на момент исследования не должен был иметь острых и/или хронических заболеваний, беременность; за 24 ч до сдачи крови исключались умеренные, интенсивные физические нагрузки, в т.ч. ночные дежурства, прием препаратов, прием пищи за 8 ч до забора крови, но не более 12 ч, курение в день исследования.

Уровень аммиака капиллярной крови оценивали с помощью портативного анализатора PocketChem BA PA 4140. Норма аммониемии определялась по инструкции, прилагаемой к тест-полоскам Ammonia Test Kit II, и соответствовала диапазону от 0 до 74 мкг/дл или от 0 до 54 мкмоль/л. Методика исследования включала: забор крови из пальца, далее образец биологического материала с помощью стеклянного капилляра переносился на тест-полоску, и через 3 минуты 20 секунд результат анализа высвечивался на экране прибора. В аппарате используется метод одноволновой рефлекссионной фотометрии. Диапазон измерений включает от 10 до 400 мкг/дл или от 8 до 285 мкмоль/л. Во избежание некорректных результатов, во время забора крови не допускались интенсивные надавливающие, массажные, растирающие движения на палец респондента [4, 5].

Для оценки уровня усталости респондентам предлагали пройти анкету Fatigue Assessment Scale, которая состояла из 10 вопросов. При подсчете результатов использовалась пятибалльная шкала Лайкерта в диапазоне от 1 («никогда») до 5 («всегда»). Показатели ≥ 22 б. свидетельствовали о наличии усталости, при этом диапазон 22-34 б. определялся как существенная усталость, >34 б. – как чрезмерная утомляемость. Преимущества данного опросника в том, что

он включает в себя оценку как физической, так и умственной усталости [6].

Для оценки уровня активного внимания использовался тест связи чисел. ТСЧ активно применяется для определения стадии ПЭ у пациентов с циррозом печени, в том числе латентной ПЭ, которая клинически не проявляется и характеризуется снижением скорости познавательной деятельности и точности тонкой моторики; для оценки динамики психометрических тестов в процессе лечения. Респонденту на время предлагалось в порядке возрастания соединить цифры от 1 до 25. Прохождение ТСЧ более чем за 40 секунд могло свидетельствовать о наличии нарушения активности внимания, о чрезмерном утомлении, так и о нарушении работы печени [3].

Исследовались следующие факторы, которые могли послужить причиной развития гипераммониемии: наличие повышенного уровня стресса, депривации сна, вредных привычек (курение, алкоголь, употребление наркотических средств), регулярных физических нагрузок, трудовой деятельности, совмещаемой с учёбой, проживание в общежитии, наличие перенесенной инфекции COVID-19 в анамнезе. Для их выявления использовался специально разработанный опросник (табл. 1). Уровень успеваемости оценивался по среднему баллу зачетной книжки студента.

Таблица 1 – Опросник

№	Вопрос	Да	Нет
1	Вредные привычки: курение, алкоголь, наркотики (в т.ч. ранее)		
2	Прием препаратов, в т.ч. БАДы, КОКи		
3	Спите ли Вы более 7-8 ч?		
4	Испытываете ли Вы стресс/переутомление/нарушение сна?		
5	Болели ли Вы COVID-19? Если да, то, когда, в какой форме (легкая, средняя, тяжелая, с пневмонией/без пневмонии)?		
6	Проживаете ли Вы в общежитии?		
7	Работаете ли Вы? Если да, то какая работа (суточная/дневная)? Сколько дежурств в неделю?		
8	Занимаетесь ли фитнесом, спортом, физической активностью? Если да, то какой и сколько раз в неделю		



В случае выявленной гипераммониемии средней и тяжелой степени был рекомендован прием препарата L-орнитин-L-аспартат, который занимает ведущую роль в лечении данной патологии [3, 7, 8].

Наличие и степень ассоциации вышеописанных переменных с гипераммониемией подвергались оценке корреляции Пирсона с применением методики номинальной поинтервальной ассоциации Eta, с расчётом коэффициента степени ассоциации и р-значения для оценки значимости связи. Анализ ассоциации ГА с уровнем усталости, успеваемостью студента и результатов ТСЧ производился с помощью метода линей-

ной регрессии. Регрессионная модель подвергалась оценке на наличие выбросов, а также применения теста Дарбина-Ватсона. Для оценки нормальности распределения всех переменных перед проведением корреляционного и регрессионного анализа оценка нормальности распределения производилась с помощью метода Колмогорова-Смирнова. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistic, V. 24.0. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ [9, 10].

Результаты и обсуждение

У респондентов в 95 % случаев была выявлена гипераммониемия. Медиана концентрации аммиака составила $191,43 \pm 33,99$ мкг/дл (диапазон от 43 мкг/дл до экстремально повышенного >400 мкг/дл) при норме до 74 мкг/дл. ГА негативно влияет на нервную систему, что проявляется в нарушении концентрации внимания, рассеянности, сонливости, нервозности [8]. Так у 92,5 % респондентов выявлено нарушение активности внимания по результатам ТСЧ. Медиана показателя составила $57,75 \pm 4,82$ секунд (диапазон от 26 до 96 секунд) при норме до 40 секунд. В нашем исследовании у респондентов степень отклонения когнитивных нарушений по ТСЧ была от латентной до 1-2 степени [11, 12], что требует дифференциальной диагностики между функциональными отклонениями и проявлением энцефалопатии неуточненного генеза.

Более чем в половине случаев (65 %) выявлена усталость по опроснику FAS, медиана значения составила $25,90 \pm 2,54$ балла (диапазон от 17 до 45 баллов) при норме до 21 балла.

Результаты исследования оказались неоднозначными. Показатели уровня аммиака у студентов имели существенные отклонения от нормальных значений. При этом не установлено статистически значимой корреляции между уровнем активного внимания, успеваемостью по учебе, усталостью и гипераммониемией ($r = -0,172$, $p = 0,289$; $r = -0,115$, $p = 0,479$; $r = -0,031$, $p = 0,851$ соответственно), хотя и имеется в большинстве случаев обратная корреляция. Помимо вышеперечисленного, нами не выявлено ассоциации между гипераммониемией и вредными привычками (курение, алкоголь), депривацией сна, наличием повышенного уровня стресса, совмещением учебной и трудовой деятельности, проживанием в общежитии, COVID-19 в анамнезе, занятием фитнесом в повседневной жизни.

В повышении уровня аммиака, снижении активного внимания не было отмечено гендерных различий ($\eta = 0,024$, $p = 0,884$; $\eta = 0,058$, $p = 0,722$ соответственно). Отмечена слабopоложительная корреляция между уровнем усталости и женским полом ($\eta = 0,253$, $p = 0,135$). Однако ни в одном случае не получено статистически значимых результатов (табл. 2).

У респондентов ($n = 4$) с ГА средней и тяжелой степени тяжести после 10-дневного курса препаратом L-орнитин-L-аспартат в 100 % случаев было зафиксировано снижение уровня аммиака в среднем на 137,75 мкг/дл ($r = 0,087$, $p = 0,931$). Все респонденты отметили улучшение сна, повышение уровня работоспособности в течение дня. До нормальных значений снизился уровень усталости по шкале FAS в среднем на 6,7 баллов ($r = 0,036$, $p = 0,964$). В 75 % случаев улучшилось активное внимание по опроснику ТСЧ в среднем на 7,5 секунд ($r = 0,674$, $p = 0,327$). Однако статистически достоверных результатов также не получено.

Интересен тот факт, что в сравнении с исследованием А.И. Долгушиной и соавт. 2020 г., которое проводилось среди студентов старших курсов Южно-Уральского государственного медицинского университета, медиана концентрации аммиака в крови 104 мкг/дл и медиана уровня активности внимания по ТСЧ 27,5 секунд оказались в 1,8 и в 2,1 раза больше соответственно, чем данные нашего исследования [13]. При этом медианы показателей усталости по FAS имели незначительные различия (рисунок). Возможно, на показатели аммиака и ТСЧ могли повлиять различия в климатических условиях Сибири и Дальнего Востока [14, 15]. Не исключается, что причиной значительного увеличения аммиака и снижения уровня активного внимания среди студентов ДВГМУ, могли стать отдалённые последствия перенесённой инфекции COVID-19.

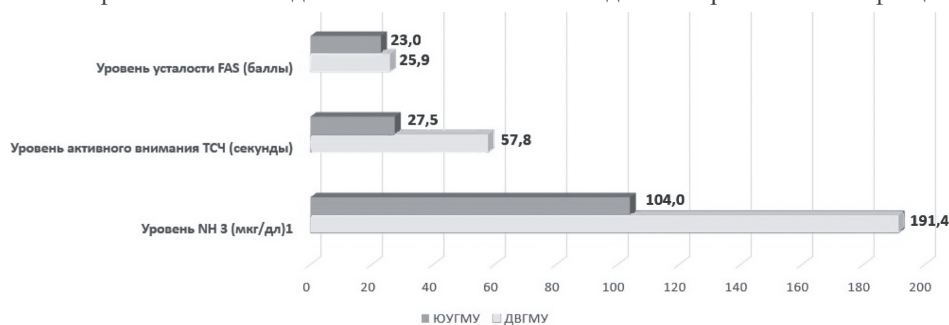


Рис. Отношение показателей аммиака, активного внимания, усталости у студентов ДВГМУ и ЮГМУ



Таблица 2 – Характеристика признаков по гендерному параметру

Признак	Женский пол (n=25)	Мужской пол (n=15)	Соотношение корреляции Eta (η)
Аммиак, мкг/дл	193,4±42,0	188,2±64,8	0,024
Активное внимание по ТСЧ, секунды	57,1±6,1	58,9±8,8	0,058
Усталость по FAS, баллы	27,4±3,5	23,33±3,6	0,253

Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности гипераммониемии у здоровых молодых людей. Так же выявлено негативное влияние повышенного уровня аммиака на уровень усталости и активного внимания у студентов. В связи с этим, требуется дальнейшее углубленное обследование и динамическое наблюдение за лицами с ГА для выявления причин и, возможно, не диагностируемых заболеваний, влияющих на уровень аммиака.

Список источников

- Северин С.Е. Биологическая химия. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. – 624 с.
- Берёзов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
- Российский консенсус «Гипераммониемия у взрослых» (Версия 2021) / Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 3. – С. 97-118.
- Инструкция к портативному анализатору PocketChem BA PA 4140. URL: <https://ncmmweb.files.wordpress.com/2017/01/pocketchem-ba-pa-4140-rus.pdf> (дата обращения 01.04.2023).
- Инструкция к тест-полоскам Ammonia Test Kit II. URL: <https://xn--80aajbe5ajcy1b.xn--p1ai/products/test-nabor-ammoniya-v-tselnoy-krovi-ammonia-50-opredeleniy> (дата обращения 01.04.2023).
- Бикбулатова Л.Ф., Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Шкала оценки усталости, адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – № 1. – С. 37-42.
- Галеева З.М., Галиуллин О.Ф., Езюкова Е.Г., Тухбатуллина Р.Г. Гипераммониемия в клинической практике: анализ собственных клинических наблюдений // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». – 2019. – Т. 4, № 38 (413). – С. 23-26.
- Плотникова Е.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К. Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции // Медицинский совет. – 2021. – № 21-1. – С. 95-104.
- Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 7-23.
- Красько О.В. Статистический анализ данных в медицинских исследованиях: в 2 частях. – Минск: МГЭУ им. А.Д. Сахарова, 2014. – 127 с.
- Моисеева Е.О. Современные клинические и инструментальные методы диагностики печеночной энцефалопатии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. – № 1. – С. 73-83.
- Алексеенко С.А., Агеева Е.А., Полковникова О.П. Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии // Медицинский альманах. – 2019. – № 1 (58). – С. 57-59.
- Долгушина А.И., Кузнецова А.С., Картошкина Ю.В., Селянина А.А. Усталость и уровень аммиака капиллярной крови у студентов медицинского университета // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 4. – С. 31-32.
- Ленская О.Ю., Ботова М.Г. Особенности текущих климатических изменений в регионе Южного Урала // Вестник ЧелГУ. – 2011. – № 5. – С. 44-49.
- Петров Е.С., Новороцкий П.В., Леншин В.Т. Климат Хабаровского края и ЕАО. – Владивосток-Хабаровск: Дальнаука, 2000. – 174 с.

References

- Severin S.E. Biological chemistry. – M.: GEOTAR-Media, 2011. – 624 p.
- Berezov T.T., Korovkin B.F. Biological chemistry. – M.: Medicine, 1998. – 704 p.
- Russian consensus «Hyperammonemia in adults» (Version 2021) / Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., et al. // Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2021. – № 3. – P. 97-118.
- Instructions for the portable analyzer PocketChem BA PA 4140. URL: <https://ncmmweb.files.wordpress.com/2017/01/pocketchem-ba-pa-4140-rus.pdf> (Access Date: 04.01.2023).
- Instructions for Ammonia Test Kit II test strips. URL: <https://xn--80aajbe5ajcy1b.xn--p1ai/products/test-nabor-ammoniya-v-tselnoy-krovi-ammonia-50-opredeleniy> (Access Date: 04/01/2023).
- Bikbulatova L.F., Kutlubaev M.A., Akhmadeeva L.R. Fatigue assessment scale, adaptation and assessment of psychometric properties in inpatient neurology and therapy clinics // Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2012. – № 1. – P. 37-42.
- Galeeva Z.M., Galiullin O.F., Ezyukova E.G., Tukhbatullina R.G. Hyperammonemia in clinical practice: analysis of our own clinical observations // Medical Alphabet. Series «Practical Gastroenterology». – 2019. – Vol. 4, № 38 (413). – P. 23-26.



8. Plotnikova E.Yu., Sinkova M.N., Isakov L.K. Asthenia and fatigue in hyperammonemia: etiopathogenesis and methods of correction // Medical Council. – 2021. – № 21-1. – P. 95-104.
9. Grzhibovsky A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Descriptive statistics using statistical software packages Statistica and SPSS // Science and Healthcare. – 2016. – № 1. – P. 7-23.
10. Krasko O.V. Statistical data analysis in medical research: in 2 parts. – Minsk: International Sakharov Environmental Institute, 2014. – 127 p.
11. Moiseeva E.O. Modern clinical and instrumental methods for diagnosing hepatic encephalopathy // Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2010. – № 1. – P. 73-83.
12. Alekseenko S.A., Ageeva E.A., Polkovnikova O.P. Modern approaches to the diagnosis and treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver diseases at the pre-cirrhotic stage // Medical Almanac. – 2019. – № 1 (58). – P. 57-59.
13. Dolgushina A.I., Kuznetsova A.S., Kartoshkina Yu.V., Selyanina A.A. Fatigue and capillary blood ammonia levels in medical university students // Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2020. – № 4. – P. 31-32.
14. Lenskaya O.Yu., Botova M.G. Features of current climate changes in the region of the Southern Urals // Bulletin of ChelSU. – 2011. – № 5. – P. 44-49.
15. Petrov E.S., Novorotsky P.V., Lenshin V.T. Climate of the Khabarovsk Territory and the Jewish Autonomous Region. – Vladivostok-Khabarovsk: Dalnauka, 2000. – 174 p.

Вклад авторов:

Пан А.А. – сбор материала, обработка материала, написание статьи;
Зайкова-Хелимская И.В. – идея, написание статьи, научное редактирование текста статьи;
Алексеенко С.А. – идея, научное редактирование текста статьи;
Хен И.Ф. – научное редактирование текста статьи;
Быков И.А. – обработка материала, научное редактирование текста статьи.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors:

Pan A.A. – collecting material, processing material, writing an article;
Zaikova-Khelimskaya I.V. – idea, writing an article, scientific editing of the text of the article;
Alekseenko S.A. – idea, scientific editing of the text of the article;
Hyun I.F. – scientific editing of the text of the article;
Bykov I.A. – processing of the material, scientific editing of the text of the article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.12.2023.

The article was accepted for publication 12.12.2023.

