

С.Н. Алексеева, А.Л. Сухомясова, Г.И. Софронова,  
З.П. Андросова, С.А. Кондратьева, Е.Е. Гуринова, П.В. Павлова

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРОПИОНОВОЙ АЦИДЕМИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.32

УДК 616-01/09

В статье приведен клинический случай ведения ребенка с наследственной болезнью обмена веществ до постановки правильного диагноза пропионовая ацидемия. У доношенного ребенка в возрасте 11 сут развился метаболический криз, который был воспринят как проявление неонатальной патологии, такой как неонатальная желтуха, перинатальное поражение ЦНС. На фоне дезинтоксикационной терапии у больного отмечалась клиническая положительная динамика, но светлый промежуток длился всего две недели. На фоне основного заболевания у ребенка отмечался вторичный иммунодефицит, в результате повторялись пневмонии. Пациент обследовался по трем направлениям: изменениям периферической крови – лейкопения, тромбоцитопения, анемия; неврологической симптоматике – сопорозное состояние, вялость, отказ от еды, угнетение всех рефлексов, мышечной гипотонии; учитывая анамнез, невозможность сопоставления всех клинических симптомов под один диагноз подключилось генетическое исследование. Отсутствие методики тандемной масс-спектрометрии на месте удлинило срок правильной постановки диагноза и своевременного лечения.

**Ключевые слова:** пропионовая ацидемия, наследственные, болезни, обмена.

The article presents the clinical case of management of a child with a genetic metabolic disease until setting a correct diagnosis propionic acidemia. The full-term child aged 11 days had developed metabolic crisis, which was taken as an expression of neonatal pathology, such as neonatal jaundice, perinatal CNS lesion. On a background of detoxification the patient had the clinical positive dynamics, but a bright period lasted only two weeks. Due to a main disease the child had secondary immunodeficiency, which resulted in recurrent pneumonias. The patient was examined in three ways: changes of peripheral blood – leukopenia, thrombocytopenia, anemia; neurological symptoms – soporous condition, lethargy, refusal of meals, oppression of all reflexes, muscular hypotension; in view of anamnesis, impossibility of a comparison all the clinical symptoms to one diagnosis tap genetic research. The lack of the methodology of tandem mass spectrometry extended the time of correct diagnosis and timely treatment.

**Keywords:** propionic acidemia, hereditary, metabolic diseases.

**Введение.** Многие врожденные нарушения обмена в неонатальном периоде протекают весьма остро с явлениями метаболической декомпенсации, ацидозом, рвотой, респираторными расстройствами. Эта симптоматика часто имитирует острый инфекционный процесс. Характер клинических изменений носит смешанный вариант. Помимо неврологических расстройств обнаруживается целый комплекс тяжелых изменений различных органов и систем. По особенностям течения патологического процесса и срокам манифестации первых клинических признаков выделяют: наследственные метаболические энцефалопатии (НМЭ) с манифестацией в период новорожденности; НМЭ с манифестацией на 4-м–6-м мес. жизни; НМЭ на

1-м–4-м году жизни; НМЭ с манифестацией у детей старших возрастов [2].

Пропионовая ацидемия (ацидурия) – код МКБ-10 E71.1 – генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное дефицитом пропионил-КоА карбоксилазы, что ведет к блокированию обмена пропионатов на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА и нарушению метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина. Заболевание встречается в различных популяциях. Частота среди новорожденных в странах Европы и США 1:350000. В отдельных странах (напр., в Саудовской Аравии) частота достигает 1:2000. В Российской Федерации частота заболевания не определена. Заболевание характеризуется острой манифестацией в первые дни жизни (при неонатальной форме), реже – в первые месяцы жизни (при младенческой форме), протекает приступообразно [3, 4].

Начальные признаки болезни – рвота, дегидратация, отказ от еды, снижение массы тела, инфантильные спазмы, дыхательные расстройства (тахипноэ, сменяющееся апноэ), генерализованная мышечная гипотония, гиперрефлексия, вялость, сонливость, коматозные состояния. В некоторых случаях обращает внимание своеобразное лицо больных: одутловатые

щеки, увеличенная верхняя губа. Летальность в раннем возрасте доходит до 40% [4].

**Материалы и методы исследования.** Проведен про- и ретроспективный анализ медицинской карты стационарного больного, находившегося в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей №1 Перинатального центра (ОПННД№1 ПнЦ), в онкогематологическом и психоневрологическом отделении №2 (ПНОН№2) Педиатрического центра ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ».

**Результаты и обсуждение.** Ребенок Н. родился от матери 26 лет, по национальности саха, страдающей тугоухостью III–IV степени. Известно, что женщина имеет осложненный акушерско-гинекологический анамнез: девочка от первой беременности и первого брака страдает тугоухостью, родилась через естественные родовые пути; во время второй беременности от второго брака заболела Lues; беременность на 26-й нед. завершилась мертворождением. По поводу Lues лечилась, с учета снята. Третья беременность закончилась медицинским абортom на 8-й нед. Четвертая беременность протекала на фоне хориоамнионита, роды оперативные в ягодичном предлежании, мальчик умер на 11-е сут жизни в центральной районной больнице с клиническим и патологоанатомическим диагнозом внутриутробная пневмония.

**АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, sargylanao@mail.ru; **СУХОМЯСОВА Айталина Лукична** – к.м.н., зав. учеб.-науч. лаб. «Геномная медицина» СВФУ, зав. медико-генетическим центром ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ», AitalinaS@yandex.ru; ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ»: **СОФРОНОВА Гульнара Ивановна** – к.м.н., врач невролог, gulnara-ykt@yandex.ru, **АНДРОСОВА Зинаида Петровна** – к.м.н., врач невролог, **КОНДРАТЬЕВА Саргылана Афанасьевна** – зав. отд., врач детский онколог и гематолог, gematologia@mail.ru, **ГУРИНОВА Елизавета Егоровна** – врач генетик; **ПАВЛОВА Прасковья Витальевна** – студентка 6 курса МИ СВФУ, paraskopova@mail.ru.

Ребенок Н. от пятой беременности, протекавшей без особенностей, роды оперативные в срок, в головном предлежании. Показаниями к оперативному родоразрешению явились осложненный акушерский анамнез, рубец на матке. Клинико-гистологически подтвержден хориоамнионит. По физическим параметрам ребенок соответствовал сроку гестации, вес при рождении 3460, рост 52. Оценка по шкале Апгар составила 8/8. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Получив вакцинацию против гепатита В и БЦЖ, пройдя аудиоскрининг в акушерском стационаре и неонатальный скрининг на 5 наследственных заболеваний, выписаны домой на 6-е сут из акушерского стационара.

На 11-е сут жизни ребенок поступает в ОПННД №1 ПнЦ с жалобами на желтуху и вялость, отказ от еды. При объективном осмотре отмечается шафрановый цвет кожных покровов, вес при поступлении 3140 (-320 г, 9,2%), крик слабый, отмечаются симптомы угнетения ЦНС: общая мышечная гипотония и гипорефлексия, ребенок отказывается от кормления. При поступлении выставляется диагноз: Билирубиновая энцефалопатия? В клинической картине присоединяется интеркуррентная инфекция – острая пневмония неясной этиологии, неонатальный сепсис. В лабораторном исследовании выявляется уровень общего билирубина 280 мкмоль/л. По общему анализу крови определяются лейкопения, периодически тромбоцитопения (табл.1). В иммунограмме выявляется клеточный иммунодефицит (табл.2). По РКТ легких в возрасте 14 сут: обнаружена двухсторонняя полисегментарная пневмония, субсегментарный ателектаз левого легкого. На фоне проводимого лечения: фототерапии, дезинтоксикационной терапии, антибиотикотерапии, заместительной терапии иммуноглобулинами, иммуномодулирующей терапии, ребенок дает положительную динамику. Становится достаточно активным, кормится молочной смесью, мама отказывается от грудного вскармливания. При оценке неврологического статуса настораживает отсутствие коммуникабельности, при проведении аудиоскрининга выявляется, что ребенок составляет группу риска по тугоухости. По МРТ головного мозга в возрасте 25 дней определяется небольшая задержка миелинизации в веществе полушарий большого мозга. Легкая вентрикулодилатация боковых желудочков без признаков избыточного внутрижелудочкового давления.

Пациенту Н. выставляется диагноз: основной: Бронхопневмония неуточненная. Бактериальный сепсис новорожденного. Сопутствующий: Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, тяжелой степени. Угрожаем по тугоухости. Неонатальная желтуха.

В возрасте 1,5 мес. выписывается домой с назначением врачом неврологом курса пантогама.

Через две недели поступает в Педиатрический центр с диагнозом: Анемия раннего возраста. Нейтропения. Дозозависимое побочное действие пантогама? Жалобы на сонливость, угнетение, длительный сон, отказ от еды. Из анамнеза болезни известно, что стал вялым и сонливым на 15-е сут после выписки из ОПННД №1 ПнЦ ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ». Пациент Н. обследуется по трем направлениям: изменениям периферической крови – лейкопения, тромбоцитопения, анемия; неврологической симптоматике – сопорозное состояние, вялость, отказ от еды, угне-

тение всех рефлексов, мышечная гипотония; учитывая анамнез, невозможность сопоставления всех клинических симптомов под один диагноз, подключается генетическое исследование.

По показателям периферической крови определяются стойкая лейкопения до  $0,8 \times 10^9/\text{л}$ , периодическое снижение уровня гемоглобина и тромбоцитов (табл. 3). В кислотно-основном состоянии крови определяется стойкий метаболический ацидоз: pH – 7,22, BE – 12 ммоль/л. В миелограмме в возрасте 2 мес. 4 дней отмечаются усиление пролиферации элементов мегакариоцитарного роста с признаками диспоза, а также умеренная эозинофилия – 7,75%, в возрасте 2 мес. 10 дней резкое угнетение пролиферации элементов грануло-мегакариоцитопоза – проявление гипопластического процесса.

Обращало внимание своеобразное лицо больного: одутловатые щеки, увеличенная верхняя губа. В период

Таблица 1

Показатели общего анализа крови в динамике при поступлении в ОПННД №1

Сутки жизни	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	Нв, г/л	Нт, %	Тромбоциты, $10^9/\text{л}$
11	4,5	4,97	170	51,2	192
12	4,5	4,53	152	46,7	144
13	2,5	4,07	137	41,8	47
15	3	4,2	152	48,5	58
21	6,2	3,2	113	32,1	390
24	8,2	3,29	110	34	494
30	7,9	3,38	109	34,1	324
35	7,2	3,2	111	32,7	474
44	5,8	3,02	105	30,1	191

Таблица 2

Динамика иммунограммы пациента Н.

Возраст	IgA	IgM	IgG	ЦИК	CD 3+	CD 4+	CD 8+	CD4/CD8	CD 19+	CD 20+	CD 25+	CD16+CD 56+
16 дней	1,65	0,96	10,5	99,7	87	70	17	2,6	4	3	14	7
1 мес. 5 дней	0,6	0,96	5,27	93,5		52	20	2,6	12	9	9	12
2 мес. 5 дней	1,45	4,11	7,46	91,98	79	55	27	2,04	2	1	5	18
2 мес. 13 дней	1,82	0,82	6,64	93	87	70	17	2,6	4	3	14	7

Таблица 3

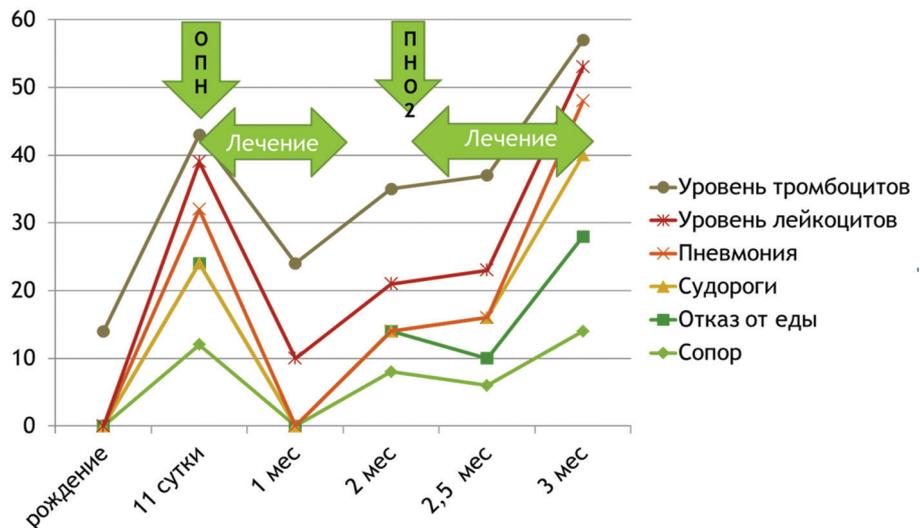
Показатели общего анализа крови пациента Н. в динамике при поступлении в Педиатрический центр

Возраст	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	Нв, г/л	Нт, %	Тромбоциты, $10^9/\text{л}$
2 мес. 2 дня	1,9	2,85	93	26,1	303
2 мес. 4 дня	1,5	2,55	81	23,1	179
2 мес. 5 дней	1,7	4,14	107	32,2	102
2 мес. 10 дней	1,8	4,22	114	32,4	28
2 мес. 19 дней	3,0	3,58	98	28,7	400
3 мес.	3,3	3,29	95	25,8	713
3 мес. 3 дня	2,4	3,27	95	27,2	580
3 мес. 6 дней	0,8	2,99	91	25,1	133
3 мес. 7 дней	1,3	3,29	98	27,6	44

метаболического криза отмечаются сопор, отказ от еды, рвота, судороги. На фоне проводимой дезинтоксикационной терапии отмечается кратковременное улучшение самочувствия. Пациент начинает показывать голод, сосательный рефлекс активизируется, набирает вес. В периоды стабилизации состояния определяются улучшение динамики показателей крови, регресс судорог.

По МРТ головного мозга в возрасте 2 мес. 4 дней определяются симметричные участки ишемии в корковых отделах теменных долей, в таламусах и центральных отделах полушарий мозжечка с обеих сторон. МР-признаки перинатальной энцефалопатии. Ко всей симптоматике присоединяется инфекционный процесс, внутрибольничная сегментарная пневмония: в возрасте 2 мес. 9 дней – КТ признаки интерстициальной инфильтрации в S6, 9 правого легкого, S 6, 10 левого легкого. По электроэнцефалографии определяется картина сопорозной стадии комы (рисунк). Первичногенерализованная эпилептическая активность, не связанная с приступами тремора. Очаговой активности четко не выявлено. ЭЭГ в возрасте 2 мес. 9 дней: ЭЭГ картина паттерна «вспышка-подавление». За период лечения ребенок был осмотрен неврологом, офтальмологом, генетиком, сурдологом, гематологом. При биохимическом исследовании крови: глюкоза 5,68-5,8 ммоль/л, состояние гипогликемии по анализам не определялась, мочевины 3,7 ммоль/л, креатинин 39,1 мкмоль/л, лактат 5,24 ммоль/л, с нагрузкой 7,65 ммоль/л.

Анализ клинко-лабораторных данных позволил заподозрить наследственное заболевание обмена веществ. По вопросу диагностики и лечения врачами проведено дистанционное консультирование с Федеральным научно-клиническим центром детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН. Пробы крови направлены в лабораторию наследственных болезней обмена ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН на tandemную масс-спектрометрию. По результатам исследования выявлено повышение концентрации пропионилкарнитина, тест на метилмалоновую кислоту отрицательный. Выявленное значительное увеличение органических кислот в крови в сочетании с характерными клини-



Динамика клинических проявлений пациента Н. при повторном поступлении в стационар

ческими проявлениями позволило диагностировать у ребенка пропионовую ацидемию, неонатальную форму.

После подтверждения диагноза тактика лечения была основана на следующих принципах: ограничение поступления изолейцина, валина, треонина и метионина с пищей до минимальной потребности; назначение левокарнитина для усиления связывания токсичного пропионил-радикала; исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма; контролирование кислотно-основного состояния крови, предотвращение развития ацидоза, поддержание водного баланса; усиление терапии в период метаболического криза [1, 3].

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, специфическое питание, ребенок погиб от полиорганной недостаточности и токсической энцефалопатии, обусловленной тяжелым метаболическим ацидозом. Больной Н. жил 3 мес. 11 дней (рисунк). Выставлен патологоанатомический диагноз: Основное заболевание: Наследственная болезнь обмена. Пропионовая ацидемия (E 71.1).

Осложнения основного заболевания: Апластическое состояние крови: агранулоцитоз, анемия, нейтропения, тромбоцитопения (D 60-70). Вторичный некроз слизистой желудка, тонкой кишки. Желудочно-кишечное кровотечение. ДВС-синдром: кровоизлияние под эпикардом, слизистую дыхательных путей, пищевод, серозную оболочку толстого кишечника. Субарахноидальные периваскулярные кровоизлияния. Очаговая гидропическая и жировая дистрофия печени. Асцит. Гидроперикард. Отек головного мозга

Сопутствующие заболевания: Про-

стая дисплазия почек. Тугоухость по клиническим данным. Сопоставление: совпадение. Причина смерти: Прогрессирование основного заболевания. Категория сложности II.

**Заключение.** Данным клиническим примером хочется показать долгий диагностический поиск, позднюю постановку диагноза и привлечь внимание неонатологов, реаниматологов, педиатров, неврологов к проблеме диагностики наследственных заболеваний обмена веществ. Отсутствие скрининговой методики диагностики откладывает драгоценное время постановки правильного диагноза и назначения специфической терапии.

Тщательное клиническое обследование ребенка и определение симптомокомплекса в значительной мере способствует успеху дифференциально-диагностического процесса, который состоит из 4 этапов. Каждый из этапов имеет свои задачи:

1-й этап – предусматривает обследование детей с недифференцированной патологией и разграничение наследственных и ненаследственных заболеваний. При этом особое значение придается клиническому симптомокомплексу, данным генеалогии, акушерскому анамнезу.

2-й этап – характеризуется выявлением детей с возможной наследственной патологией обмена аминокислот и определением у них доминирующих клинических симптомов. Врачу предлагается провести сопоставление по наличию доминирующих признаков с шестью группами наследственных аминокислотопатий: 1 – заболевания, сопровождающиеся кетоацидозом и рвотой, 2 – заболевания, сопровождающиеся изменением цвета и запаха

мочи, 3 – заболевания, сопровождающиеся патологией глаз и умственной отсталостью, 4 – заболевания, сопровождающиеся поражением ЦНС и печени, 5 – заболевания, сопровождающиеся умственной отсталостью и судорожным синдромом, 6 – заболевания, сопровождающиеся психоневрологическими расстройствами и поражением кожи.

3-й этап – проводится внутригрупповая дифференциальная диагностика.

4-й этап – целенаправленное лабораторное обследование. Эффективность определяется тщательностью обследования на первых трех этапах [2].

Таким образом, на долабораторном уровне обследования использование

сугубо клинических признаков позволяет существенно сократить число нозологических форм для дифференциальной диагностики и определить характер последующих лабораторных исследований.

### Литература

1. Баранов А.А. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена. Методическое письмо / А.А. Баранов, Л.С. Назова-Баранова, Т.Э. Боровик [и др.]. – М., 2013. – 97 с.

Baranov A.A. Dietotherapy in hereditary diseases of amino acid metabolism. Methodical letter / A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, T.E. Borovik [et al.]. – M., 2013. – 97 p.

2. Барашнев Ю.И., Бахаров В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и на-

следственных заболеваний / Ю.И. Барашнев, В.А. Бахаров, П.В. Новиков. – М., 2004. – 560 с.

Barashnev Yu.I. Diagnosis and treatment of congenital and hereditary diseases / Yu.I. Barashnev, V.A. Baharov, P.V. Novikov. – M., 2004. – 560 p.

3. Приказ МЗ РФ от 29.12.2012 №1670н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при пропиевой ацидемии».

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 29.12.2012 №1670n «On approval of the standard of specialized medical care for children with propionic acidemia».

4. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по оказанию медицинской помощи больным пропиевой ацидезией. – М., 2013. – С 24.

Federal clinical recommendations (protocols) for the provision of medical care to patients with propionic acidemia. – M., 2013. – P. 24.

## ОБМЕН ОПЫТОМ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.33

УДК 614.2:311.313(571.56)

## А.А. Яворский МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АБОРТОВ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

В статье представлены результаты медико-статистического анализа аборт в РС(Я) за длительный период (1991–2015 гг.). Отмечены снижение уровня распространенности абортов и трансформация их структуры. В наибольшей степени снизился уровень абортов по социальным показаниям и зарегистрированных криминальных абортов. Отмечено увеличение доли самопроизвольных и неуточненных абортов в структуре всех видов абортов. Результаты проведенного корреляционного анализа подтверждают влияние репродуктивного поведения женщин на демографические процессы в Республике Саха (Якутия).

**Ключевые слова:** аборты, репродуктивные потери, демографические процессы.

The article represents the results of medical and statistical analysis of abortion in the Sakha Republic (Yakutia) for the long-term period (1991–2015). A decrease in the incidence of abortion and transformation of its structure has been noted. The level of abortions due to social indications and registered criminal abortions has decreased the most. An increase in the proportion of spontaneous and unspecified abortions in total ratio of abortion has been found out. The results of the correlation analysis confirm the influence of the women reproductive behavior on demographic processes in the Sakha Republic (Yakutia).

**Keywords:** abortions, reproductive losses, demographic processes.

**Введение.** Обеспечение приоритета профилактики в сфере охраны здоровья и развития первичной медико-санитарной помощи населению является одной из важнейших задач Государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Особое внимание в рамках подпрограммы «Охраны здоровья матери и ребенка» уделяется профилактике и снижению количества абортов. Приоритетность проводимых мероприятий определяется социально-демографическими процессами, характеризующимися устойчивой депопуляцией, постарением и ухудшением здоровья всех групп населения [3, 4, 6].

В современных демографических условиях проблема репродуктивных

потерь приобрела особую актуальность, так как, несмотря на сохраняющуюся тенденцию к снижению, аборты занимают ведущее место в реализации репродуктивной функции женщины и структуре репродуктивных потерь [1, 2, 5].

**Целью** проведенного исследования явился медико-статистический анализ динамики уровня распространенности и структуры всех видов абортов с последующей оценкой их влияния на демографические процессы в Республике Саха (Якутия).

**Материалы и методы исследования.** Для достижения поставленной цели в ходе исследования был проведен ретроспективный анализ динамики уровня распространенности и структуры абортов в Республике Саха (Якутия) за длительный период (1991–2015 гг.). Исходным материалом послужила форма государственного

федерального статистического наблюдения № 13 «Сведения о прерывании беременности (в сроки до 22 недель)» (n=25). Анализированы показатели частоты абортов из расчета на 1000 женщин фертильного возраста и 100 нормальных родов. Проанализированы показатели частоты абортов и их динамика в разных репродуктивных возрастных группах за анализируемый период. Сопоставлена динамика уровня абортов на ранних и поздних сроках прерывания беременности. Определена динамика абортов у первобеременных.

Для анализа взаимосвязи между репродуктивно-демографическими показателями и абортами проведен корреляционный анализ по Пирсону. За основу проведения анализа были взяты статистические данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Респу-