

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616-053.2:577.124
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-90-93

Случай галактоземии у новорожденного ребенка с низкой массой тела

Л.В. Кравченко, О.В. Авилова, Р.А. Шокарев

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Представлено клиническое наблюдение галактоземии у новорожденного ребенка. Особенностью данного случая является осложнённое течение заболевания на фоне внутримозговых кровоизлияний нетравматического генеза, алиментарной гипотрофии тяжелой степени, неонатальной желтухи. Своевременное назначение лечебного питания привело к клиническому улучшению состояния ребёнка.

Ключевые слова: галактоземия, новорожденный, дефицит массы, ишемия мозга.

Для цитирования: Кравченко Л.В., Авилова О.В., Шокарев Р.А. Случай галактоземии у новорожденного ребенка с низкой массой тела. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):90-93. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-90-93

Контактное лицо: Кравченко Лариса Вахтанговна, larakra@list.ru.

Case of galactosemia in a newborn child

L.V. Kravchenko, O.V. Avilova, R.A. Shokarev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Clinical observation of galactosemia in a newborn child is presented. A special feature of this case is the complicated course of the disease against the background of intracranial hemorrhages of nontraumatic genesis, alimentary hepatotrophy of a severe degree, neonatal jaundice. Timely appointment of therapeutic nutrition led to a clinical improvement in the state of the child.

Keywords: galactosemia, newborn, lack of mass, cerebral ischemia.

For citation: Kravchenko L.V., Avilova O.V., Shokarev R.A. Case of galactosemia in a newborn child. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):90-93. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-90-93

Corresponding author: Larisa V. Kravchenko, larakra@list.ru.

Введение

Галактоземия – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся накоплением галактозы и ее метаболитов (галактозо-1-фосфата и галактитола) в организме, вызывает патологические изменения печени, почек, ЦНС, глаз. Частота галактоземии по данным массового обследования новорожденных в России составляет 1: 20 000 [1].

С 2006 г. в России проводят неонатальный скрининг, выявляющий повышение уровня галактозы в крови.

По этиологии в зависимости от имеющегося у больного дефекта одного из трех основных ферментов, участвующих в метаболизме галактозы, выделяют следующие варианты заболевания:

I. *Классическая галактоземия I типа*, обусловленная дефицитом фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (ГАЛТ), принимающего участие в превращении галактозы в глюкозу.

II. *Недостаточность галактокиназы (ГАЛК)*.

III. *Дефицит уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы (ГАЛЭ или эпимеразы)*.

В патогенезе галактоземии выделяют два основных механизма. Первый связан с уменьшением синтеза высокоэнергетических соединений (АТФ, ГДФ, ЦТФ), а также с угнетением ферментов глюконеогенеза и образованием глюкозы из гликогена, что приводит к тяжелым метаболическим нарушениям в клетках различных органов. Второй — синтез токсических соединений таких, как галактитол (обладает способностью проникать в хрусталик глаза, приводя к повышению осмотического давления, электролитным нарушениям, денатурации белка с формированием катаракты, а также способствует развитию сахарного диабета), галактонат, галактонолактон. Метаболиты, синтезируемые из ГАЛТ, оказывают непосредственное гепато-, нейро-, нефротоксическое действие, вызывают гемолиз эритроцитов. Клинические признаки заболевания появляются спустя несколько часов или дней после начала кормления ребенка молоком или молочной смесью, содержащей галактозу. Характерны срыгивания, диарея, плохая прибавка массы тела и другие симптомы, свидетельствующие о гипогликемии, имеющей в дальнейшем стойкий характер. Отмечают желтуху,

увеличение размеров печени, появления темного цвета мочи и периодически возникающей ахолии стула. Одновременно с поражением печени выявляют изменения органа зрения (формирование катаракты), ЦНС (признаки внутричерепной гипертензии) и почек (преимущественно канальцевая недостаточность с развитием гиперхлоремического ацидоза, альбуминурии, аминокацидурии, галактозурии) [1,2,3]. Низкая масса тела у новорожденных является предрасполагающим фактором тяжелого течения ряда заболеваний, в том числе перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, наследственных заболеваний [4,5].

В биохимическом анализе крови могут быть выявлены следующие изменения: гипогликемия, повышение биохимических маркеров холестаза (увеличение прямой фракции билирубина, ЩФ, ГГТ, холестерина, бета-липопротеидов и жирных кислот), повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ). Может развиваться нарушение белково-синтетической функции печени со снижением факторов свертывания крови (протромбиновый индекс, фибриноген), уровня альбумина, холинэстеразы сыворотки крови, гемолитическая анемия. Возможно развитие метаболического ацидоза. Существует четкая зависимость прогноза заболевания от сроков установления диагноза.

При проведении неонатального скрининга на галактоземию в случае выявления уровня тотальной галактозы 7,2 мг/дл и выше необходима консультация генетика и определение активности фермента ГАЛТ. Диагностически значимым считается снижение активности фермента ГАЛТ менее 1,3 Е/гНв.

Требуются консультации узких специалистов (окулиста, детского невропатолога).

Лечение галактоземии предусматривает пожизненное исключение поступления в организм продуктов, содержащих лактозу и галактозу [6].

Цель исследования — раннее выявление и диагностика галактоземии у новорожденного ребенка.

Ниже приводим наблюдение галактоземии у новорожденного ребенка.

Ребенок, Руслан М., поступил в НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, (директор — д.м.н. Лебедев А.А.) в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей РНИИАП (заведующая отделением — к.м.н. К.И. Лазарева) в возрасте 18 суток для обследования и лечения с жалобами родителей на снижение двигательной активности ребенка, выраженную желтушную окраску кожных покровов, отсутствие прибавки в массе, наличие рвоты и срыгиваний, а также подозрение на галактоземию по результатам неонатального скрининга на наследственные болезни обмена.

Ребенок от матери (26 лет), страдающей врожденной дисфункцией коры надпочечников (неклассическая форма), остеохондрозом поясничного отдела позвоночника (хроническое рецидивирующее течение), синдромом люмбоишалгии справа, нейроциркуляторной дистонией по смешанному типу, посттромбофлебитическим синдромом левой верхней конечности, отечно-болевая форма. У матери выявлен полиморфизм генов гемостаза и фолатного цикла.

Данная беременность первая, протекала с токсикозом в 4 недели, ОРВИ в 5 недель, угрозой прерывания, угрозой преждевременных родов в 30 недель, хронической плацентарной недостаточностью. Роды первые путем операции кесарево сечение в сроке 39 недель. Масса при рождении — 3300 г, длина — 52 см, оценка по шкале Апгар — 8-8 баллов. Ребенок родился в удовлетворительном состоянии. С 3-х суток жизни отмечалась субиктеричность кожи.

Ребенок был выписан из роддома на 6-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

В течение последующих 12 суток жизни ребенок терял в массе, появилось выраженное желтушное окрашивание кожи, отмечались срыгивания и рвота сразу после еды и между кормлениями, появились сухость и жесткость кожи, заторможенность.

На 16-е сутки жизни из детской поликлиники поступила информация о необходимости консультации генетика в связи с положительным результатом анализа на галактоземию при скрининге на наследственные болезни обмена.

Результат неонатального скрининга на галактоземию выявил повышение уровня галактозы в высушенных пятнах крови на 4-е сутки до 75,3 мкг/дл, на 14-е сутки — до 84,5 мкг/дл при нормативных значениях до 7,2 мкг/дл.

Ребенок был консультирован заведующим лабораторией медицинской генетики института и направлен на госпитализацию в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей.

При поступлении общее состояние ребенка расценивалось как тяжелое за счет резко выраженного дефицита массы тела, синдрома желтухи, неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения ЦНС. Кожные покровы и склеры иктеричные с зеленоватым оттенком, отмечалась «мраморность» кожных покровов. Тургор тканей снижен, подкожно-жировая клетчатка истончена. Масса при поступлении — 2750 гр. Дефицит массы составил 28 %. Голова округлой формы, большой родничок 2,0x2,0 см, на уровне костей черепа. В легких дыхание ослабленное, хрипы не выслушивались. Тоны сердца приглушены, тенденция к брадиаритмии. Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме. Ребенок на грудном вскармливании, сосет вяло, быстро устает, обильно срыгивает. Печень увеличена на 3,5 см ниже уровня реберной дуги, селезенка на 0,5 см ниже края реберной дуги. Отмечалась выраженная венозная сеть на груди и животе. Пупочная ранка под геморрагической коркой. Мочеполовая система по мужскому типу, сформирована правильно, яички в мошонке.

У ребенка также была выявлена неврологическая симптоматика: реакция на осмотр слабым криком, сниженной двигательной активностью, мышечный тонус в конечностях дистоничен по гипотоническому типу, сухожильные рефлексы снижены, D=S. Рефлексы спинальных автоматизмов снижены, рефлексы оральных автоматизмов вызываются, снижены. Тремор рук и ног.

Ребенок находился в отделении 26 суток, с 07.04.17 по 03.05.17. За время госпитализации была проведена вся необходимая лабораторная и инструментальная диагностика, позволившая выставить основной и сопутствующие диагнозы, определить тактику ведения и лечения данного

ребенка. На момент поступления ребенка в общий анализ крови обращала на себя внимание тромбоцитопения до $100 \times 10^9/\text{л}$, в общем анализе мочи – протеинурия, глюкозурия. Биохимическое исследование крови выявило гипогликемию (2,8 ммоль/л), гипоальбуминемию (29 г/л), гипербилирубинемия (200 ммоль/л) за счет прямой фракции (170 ммоль/л), повышение уровня трансаминаз (АСТ 180U/л и АЛТ 120U/л). Исследование крови на коагулограмму выявило снижение синтеза факторов свертывания крови, потребовавшее введение одноклассовой и одно резусной свежемороженой плазмы с целью коррекции плазменно-коагуляционного звена гемостаза. При мониторинговании кислотно-щелочного состояния крови отмечался метаболический ацидоз.

Ребенку было проведено следующие инструментальные обследования:

1. Нейросонограмма. Боковые желудочки — 1,5x1,6 мм, щелевидные, III желудочек — 2,7 мм, диффузные гипоксически-ишемические изменения паренхимы головного мозга. Справа субэпендимально лоцируется гематома в стадии лизиса 2,4x4,9 мм, слева — 3,0x6,6 мм.
2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило перегиб средней трети желчного пузыря и аплазию левой почки. ЭхоКС — функционирующие фетальные протоки (ООО), при этом сократительная способность левого желудочка была сохранена.
3. Транскраниальная доплерография — снижение кровотока в магистральных внутричерепных артериях по диастолическому типу, повышение тонуса артериол, ускорение кровотока по венам Розенталя, косвенные признаки внутричерепной гипертензии постгипоксически-геморрагического и дисметаболического генеза.
4. На ЭЭГ регистрировались легкие диффузные изменения, эпилептикоподобные и пароксизмальной активности зарегистрировано не было.

Также были проведены консультации узких специалистов:

1. Окулист: ангиопатия сетчатки первой степени обоих глаз.
2. Детский невролог: перивентрикулярное кровоизлияние I степени справа и слева. Ишемия мозга, средней степени, синдром вегето-висцеральных дисфункции, синдром угнетения ЦНС.

Мать ребенка трижды была консультирована психологом.

На основании полученных данных был заподозрена галактоземия.

Исследование крови на содержание галактозо-1 фосфат уридилтрансферазы проведено в лаборатории селективного скрининга в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр». Результат проведенной энзимодиагностики выявил резкое снижение активности галактозо-1 фосфат уридилтрансферазы в крови у пациента — 0,001 Е/гНб, что составило менее 1 % от нормы (4,4-15 Е/гНб). Активность галактозо-1 фосфат уридилтрансферазы у матери — 3,46 Е/гНб (39 % от нормы), отца- 3,54Е/г Нб (40 % от нормы).

На основании клинико-биохимических данных ребенку поставлен основной клинический диагноз: классическая галактоземия I типа, обусловленная дефицитом фермента галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы (ГАЛТ). Сопутствующие диагнозы: нетравматические внутричерепные кровоизлияния у плода и новорожденного: перивентрикулярное кровоизлияние I степени справа и слева, ишемия мозга, средней степени, синдром вегето-висцеральных дисфункции, синдром угнетения ЦНС; неонатальная желтуха средней степени тяжести вследствие синдрома холестаза; функционирующие фетальные протоки (открытое овальное окно); перегиб средней трети желчного пузыря; аплазия левой почки; алиментарная гипотрофия тяжелой степени; нормохромная, нормоцитарная анемия легкой степени.

В плане диетотерапии было исключено грудное молоко из питания, ребенку была назначена смесь, произведенная на основе сои «Фрисосой».

Параллельно проводилось следующее лечение: глюкоза 10 % с компонентами, 10 % аминокислот инфант, реамберин, 0,9 % натрия хлорид, иммуновенин, свежемороженая плазма одноклассовая одноклассовая, гепатопротекторы (урсофальк), ноотропная терапия (кортексин), антианемическая терапия (мальтофер, фолиевая кислота), биопрепараты (примадофилус детский).

На фоне проводимой терапии за время нахождения в стационаре (26 суток) у мальчика исчезли рвота и срыгивания, улучшился аппетит, отмечалась положительная динамика в массе тела (прибавил 1000 г), нормализовались размеры печени и селезенки, восстановился мышечный тонус и рефлексы.

Ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии по месту жительства под наблюдение участкового педиатра с рекомендациями. Была рекомендована повторная госпитализация через 1 месяц. Результаты повторной госпитализации ребенка выявили положительную динамику в течение заболевания на фоне проводимой терапии в виде стойкого улучшения психомоторного развития. Была продолжена диетотерапия в сочетании с приемом нейротропных препаратов.

Особенностью данного случая является раннее выявление такого редкого заболевания как галактоземия, что обусловило стойкую положительную динамику в состоянии ребенка на фоне своевременно начатого комплексного лечения, включающего этиотропную и патогенетическую терапию.

Таким образом, несмотря на то что галактоземия является редким генетически заболеванием, клиническая симптоматика которого носит неспецифический характер, педиатры должны иметь настороженность в отношении данной патологии и возможность определения в крови галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы при своевременном направлении ребенка на консультацию к врачу-генетику.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. и соавт. *Галактоземия у детей: Клинические рекомендации*. – Москва; 2016.
2. Akar M., Celik M., Kasapkara C.S., Ozbek M.N., Aldudak B., Tuzun H. Mutational analysis of the galactose-1-phosphateuridyl transferase (GALT) gene in south-east part of Turkey: a regional report. // *GenetCouns.* - 2015. - №26 (1). - С. 91-4.
3. Волгина С.Я., Асанов А.Ю. Галактоземия у детей // *Практическая медицина*. – 2014. – Т. 85. - №9. – С. 32-41.
4. Авруцкая В.В., Крукиер И.И., Дегтярева А.С., Кравченко Л.В., Авилова О.В. Роль цитокиновой продукции у женщин с физиологической и осложненной задержкой роста плода беременностью // *Российский иммунологический журнал*. – 2015. – Т.9(18). №1 (1). – С. 5-6.
5. Кравченко Л.В., Крукиер И.И., Авилова О.В., Бабиянц А.Я. Особенности мозгового кровотока у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. - №2. – С. 74
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., и др. *Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена*. – Москва; 2013.

Информация об авторах

Кравченко Лариса Вахтанговна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-0036-4926. E-mail: larakra@list.ru

Авилова Оксана Владимировна, младший научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: avilova.ok@gmail.com.

Шокарев Роман Александрович, к.м.н., заведующий лабораторией медицинской генетики НИИ акушерства и педиатрии Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: R.Shokarev@rniiap.ru.

Получено / Received: 08.04.2018

Принято к печати / Accepted: 14.08.2018

REFERENCES

1. Баранов А.А. и соавт. *Галактоземия у детей: Клинические рекомендации*. – Москва; 2016.
2. Akar M., Celik M., Kasapkara C.S., Ozbek M.N., Aldudak B., Tuzun H. Mutational analysis of the galactose-1-phosphateuridyl transferase (GALT) gene in south-east part of Turkey: a regional report. // *GenetCouns.* - 2015. - №26 (1). - С. 91-4.
3. Волгина С.Я., Асанов А.Ю. Галактоземия у детей // *Практическая медицина*. – 2014. – Т. 85. - №9. – С. 32-41.
4. Авруцкая В.В., Крукиер И.И., Дегтярева А.С., Кравченко Л.В., Авилова О.В. Роль цитокиновой продукции у женщин с физиологической и осложненной задержкой роста плода беременностью // *Российский иммунологический журнал*. – 2015. – Т.9(18). №1 (1). – С. 5-6.
5. Кравченко Л.В., Крукиер И.И., Авилова О.В., Бабиянц А.Я. Особенности мозгового кровотока у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. - №2. – С. 74
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., и др. *Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена*. – Москва; 2013.

Information about the authors

Larisa V. Kravchenko, Dr.Sci. Med., Lead Researcher, Department of Pediatric; Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-0036-4926. E-mail: larakra@list.ru.

Oksana V. Avilova, Junior Researcher, Department of Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: avilova.ok@gmail.com.

Roman A. Shokarev, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Medical Genetics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: R.Shokarev@rniiap.ru.