

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ГАЛАКТОЗЕМии 1 ТИПА У НОВОРОЖДЕННОГО

Уварова Е.В.¹, Самойлович С.В.², Чепрасова М.М.², Яцевич И.Г.²

¹Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»,

²Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Галактоземия – наследственное нарушение углеводного обмена, при котором в организме накапливается избыток галактозы и ее метаболитов, что обуславливает клиническую картину заболевания и формирование отсроченных осложнений. Ранняя диагностика, симптоматическая терапия, подбор лечебного питания улучшают прогноз течения заболевания [1].

В данной статье мы представляем клинический случай галактоземии 1 типа у новорожденного с начальной выраженной непрямой гипербилирубинемией, протекающей на фоне врожденной цитомегаловирусной инфекции. Несмотря на отсутствие специфической клинической симптоматики, неонатального скрининга предварительный диагноз был поставлен на 8-е сутки жизни. Своевременно начатая патогенетическая, симптоматическая терапия позволила достигнуть компенсации врожденного дефекта метаболизма галактозы и оптимизировать прогноз физического и нервно-психического развития ребенка.

Ключевые слова: галактоземия, клинический случай, новорожденный, непрямая гипербилирубинемия, неонатальная желтуха.

Введение. В последние годы раннее выявление наследственных заболеваний обмена веществ является актуальной проблемой. Прогноз заболевания во многом зависит от ранней диагностики и своевременной патогенетической терапии.

Галактоземия – аутосомно-рецессивное заболевание, нарушение обмена галактозы, характеризующееся накоплением галактозы и патологических продуктов ее метаболизма в тканях. Частота галактоземии в разных популяциях колеблется от 1:18 000 до 1:187000 новорожденных [2]. В основе галактоземии лежит недостаточность одного из трех ферментов, участвующих в метаболизме галактозы: галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛТ), галактокиназы (ГАЛК), уридиндифосфат-галактозо-4-эпимиразы (ГАЛЭ). Выделяют три типа галактоземии, в зависимости от имеющегося у пациента дефекта одного из трех основных ферментов [3]:

1. Галактоземия 1 типа (классическая), обусловленная дефицитом фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛТ). Этот тип также включает в себя вариант Дуарте.

2. Галактоземия 2 типа – дефицит галактокиназы (ГАЛК).

3. Галактоземия 3 типа – дефицит уридиндифосфат-галактозо-4-эпимиразы (ГАЛЭ).

Галактоземия 1 типа или классическая галактоземия является наиболее тяжелой формой галактоземии. Органами-мишенями для накапливающихся токсичных метаболитов являются мозг, печень, почки, кишечник [4]. Обычно первые признаки заболевания возникают уже в раннем неонатальном периоде на фоне вскармливания грудным молоком или адаптированной детской молочной смесью и заключаются в появлении срыгивания, рвоты, отмечается плохая прибавка массы тела или ее потеря. Характерным симптомокомплексом галактоземии является некротический энтероколит, печеночно-клеточная недостаточность, нарушение канальцевой функции почек, гемодинамические расстройства, угнетение функции нервной системы, гемолитическая анемия, катаракта. Часто заболевание сопровождается развитием сепсиса, что может привести к летальному исходу в неонатальном периоде. Основной патогенетический метод лечения галактоземии – диета с полным исключением галактозы и лактозы.

Массовый неонатальный скрининг на галактоземию проводят на 4-е сутки жизни доношенным новорожденным и на 7-е сутки жизни – недоношенным детям. Уровень тотальной галактозы (сумма концентраций галактозы и галактозы-1-фосфата) в сыворотке крови не должен превышать 7,2 мг/дл [5]. Пренатальная диагностика галактоземии 1 типа включает определение активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в культуре амниоцитов или ворсинах хориона. В случае сниженной активности данного фермента необходимо исключить галактозу из диеты женщины [6].

Цель исследования: представить клинический случай классической галактоземии 1 типа у новорожденного и привлечь внимание врачей-неонатологов, врачей-педиатров к вопросу особенностей клинического течения данной патологии.

Материалы и методы исследования. Новорожденный находился на лечении в педиатрическом отделении для новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Проведен анализ медицинской карты стационарного пациента, анализ литературных данных по изучаемой патологии.

Результаты исследования и их обсуждение. Заслуживает внимания клинический случай галактоземии 1 типа, диагностированный у новорожденного, находившегося на лечении в педиатрическом отделении для новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с 8-го по 47 день жизни. Согласно данным медицинской документации ребенок (мальчик) родился от 2 беременности, 2 срочных родов в сроке 284 дня. Оценка по шкале Апгар 8/9. Вес при рождении составил 3700 г, рост – 54 см, окружность головы – 34 см, окружность груди – 33 см. Первая беременность 5 лет назад – срочные роды с весом при рождении 3470 г. Ребенок здоров. Данная беременность протекала на фоне многоводия, анемии легкой степени тяжести. Миома матки небольших размеров. Возраст матери – 31 год. Группа крови А(II) резус D положительный. Подковообразная почка у плода. Пиелозктазия слева у плода. Ребенок сразу приложен к груди, после рождения находился с мамой на совместном пребывании. Состояние удовлетворительное, на грудном вскармливании. Проведена вакцинация против вирусного гепатита В.

С 3-х суток жизни отмечено появление желтухи, которая была расценена как физиологическая. На 4 сутки жизни иктеричность кожи увеличилась, уровень общего билирубина – 362,8 мкмоль/л. Проводилась фототерапия, инфузионная терапия с целью дезинтоксикации. На 5 сутки на фоне лечения сохранялся прежний уровень общего билирубина – 365,8 мкмоль/л (уровень прямого билирубина – 25,9 мкмоль/л).

Переведен на второй этап выхаживания данного учреждения. Состояние ребенка – средней степени тяжести. Тяжесть состояния обусловлена непрямой гипербилирубинемией. Вскармливание грудным молоком, сосал охотно. Потеря массы тела – 8 %. Сознание сохранено. ДН0. ЧД – 46 дыханий в минуту. SaO₂ – 97 % без кислорода. Гемодинамика стабильная, ЧСС – 130 ударов в минуту, АД 76/42 мм.рт.ст. Печень + 2 см. Перистальтика выслушивается. Диурез достаточный. Стул переходный. Неонатальный скрининг на галактоземию не проводился.

В последующие двое суток состояние ребенка с отрицательной динамикой. Уровень общего билирубина увеличился до 420,4 мкмоль/л за счет непрямой фракции (уровень прямого билирубина – 34,8 мкмоль/л) на фоне проводимой интенсивной терапии. Вскармливание грудным молоком. Сосание из рожка медленное, не срыгивал. Потеря массы тела – 6,2 %. Сознание сохранено. Двигательная активность, рефлекс новорожденного снижены. ДН0. СН0. SaO₂ – 97 % без кислорода, АД 78/48 мм.рт.ст. Моча насыщенно-желтого цвета. Стул желтый. Параметры общего анализа крови, общего анализа мочи, уровни С-реактивного белка были в пределах референтных значений. Отмечалось повышение уровней АЛТ, АСТ в биохимическом анализе крови. Ребенок переведен в РНПЦ «Мать и дитя» для дальнейшего лечения. Диагноз при переводе: Неонатальная желтуха, обусловленная неконъюгированной гипербилирубинемией неуточненного генеза.

Новорождённый мальчик поступил в педиатрическое отделение ГУ РНПЦ «Мать и дитя» на 8-е сутки жизни. Объективный статус при поступлении: состояние тяжелое, обусловленное непрямой гипербилирубинемией. Температура тела 36,7 С. Масса тела – 3470 г (дефицит массы тела – 6,2 %). Сосет из рожка неохотно. Срыгиваний нет. Кислородонезависим. Рефлекс новорожденного, двигательная активность снижены. Кожные покровы иктеричные с серым и зеленым оттенками, периоральный цианоз. Тургор тканей достаточный. Регионарные лимфатические лимфоузлы не увеличены. Большой родничок 2х2 см, выполнен. Тоны сердца ритмичные, приглушены, систолический дующий шум. Дыхание пуэрильное над всеми легочными полями. ЧСС 148 ударов в минуту. ЧД – 52 дыханий в минуту. Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. ДН 0–1. Печень не увеличена, выходит из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка не пальпируется. Живот мягкий, доступен для глубокой пальпации во всех отделах. Перистальтика кишечника обычная. Стул желто-коричневый, кашицеобразный. Моча темно-желтого цвета.

На основании объективных клинических данных, а также данных акушерского и гинекологического анамнеза, лабораторно-инструментальных, клинических данных из предоставленной медицинской документации, был выставлен предварительный диагноз: неонатальная желтуха, смешанного генеза. Галактоземия? Синдром дыхательных расстройств. ДН 0–1. Подковообразная почка. Пиелэктазия слева. Высокий риск реализации ВУИ. Для энтерального питания ребенку была назначена специализированная соевая смесь.

Тяжесть состояния ребенка с 3 суток жизни была обусловлена непрямой гипербилирубинемией. Дифференциальный диагноз проводился с другими наследственными болезнями обмена, неонатальным гемохроматозом вследствие аллоиммунизации, внутриутробной инфекцией.

Предварительный диагноз галактоземия был выставлен с учетом того, что новорожденные часто демонстрирует неспецифические проявления в дебюте заболевания, а также необходимостью введения лечебного питания. В литературе нам

удалось найти сообщения о случаях галактоземии новорожденных с ранней тяжелой непрямой гипербилирубинемией [7, 8].

Для уточнения диагноза ребенку было проведено комплексное лабораторное и инструментальное обследование, которое включало в себя общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмму, ИФА (TORCH), кровь на маркеры гепатитов, ПЦР образцов крови, мочи, слюны на цитомегаловирусную инфекцию, ПЦР крови на герпес, токсоплазмоз, посев крови на стерильность, рентгенографию органов грудной клетки, нейросонографию, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ щитовидной, вилочковой железы, ЭКГ, эхокардиографию. Назначена консультация генетика. Проведен врачебный консилиум.

После консультации генетика, для исключения наследственных болезней обмена ребенку был проведен селективный скрининг крови (галактоза + галактоза-1-фосфат), селективный скрининг мочи, взяты образцы ДНК на галактоземию, ТМС аминокислот, активность лизосомальных ферментов. По результатам скрининга в крови выявлено повышение уровня галактозы + галактоза-1-фосфат (3256 мкмоль/л при норме до 250), в моче положительная проба на редуцирующие сахара и мукополисахаридоз. После получения всех результатов генетического исследования было выдано медико-генетическое заключение. Результаты молекулярно-генетической диагностики: у пробанда выявлено гомозиготное носительство мутации p.Q188R в экзоне 6 гена GALT. Диагноз: наследственная болезнь обмена. Классическая галактоземия 1 типа. Аутосомно-рецессивный тип наследования.

В биохимическом анализе крови наблюдалось значительное увеличение уровней сывороточного железа, щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, снижение уровня трансферрина. Сохранялась гипербилирубинемия за счет непрямого билирубина с положительной динамикой (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика изменения значений общего билирубина и прямого билирубина в крови

Показатель	8 день жизни	9 день жизни	10 день жизни	11 день жизни	12 день жизни	19 день жизни	34 день жизни	40 день жизни
Общий билирубин, мкмоль/л	551	353	400	227	174	35	25	18
Прямой билирубин, мкмоль/л	64,1	60,8	70,8	64,4	50,6	13,4	7,9	5,4

На 19-е сутки жизни состояние ребенка ухудшилось. В ОАК – лейкоцитоз ($55 \times 10^9/\text{л}$), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (миелоциты – 12 %, юные – 1 %, палочкоядерные нейтрофилы – 28 %; анемия (эритроциты – $2,92 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 92 г/л). В биохимическом анализе крови – выраженная гипопротейнемия (общий белок – 25 г/л, альбумин – 18 г/л). По результатам ПЦР обнаружена ДНК цитомегаловирусной инфекции в слюне. Проведен врачебный консилиум. Выставлен второй клинический диагноз (основной): инфекция, специфичная для перинатального периода. Врожденная цитомегаловирусная инфекция, латентное течение.

В последующие два дня состояние ребенка с отрицательной динамикой, за счет отека синдром, нарастания лейкоцитоза, анемического синдрома. Менингеальных симптомов не отмечалось. Температура тела нормальных значений. Отмечалось

повышение уровней С-реактивного белка до 32,5 мг/л, прокальцитонина до 1,04 нг/мл. По данным УЗИ брюшной полости: наблюдался асцит, гепатомегалия, реактивные изменения сосудов печени и стенок желчного пузыря. Подковообразная почка, пиелэктазия левой половины почки. По данным нейросонографии: признаки перивентрикулярного отека. Ассиметрия передних рогов боковых желудочков. Субэпидимальная киста справа. Консультирован гематологом, инфекционистом. Выполнена костномозговая пункция со взятием костного мозга на исследование. Заключение: данных за лейкоз нет. Лейкемоидная реакция.

Лечение проводилось согласно действующим клиническим протоколам и включало в себя антибактериальную терапию, коррекцию анемического синдрома (введение эритроцитарной массы), гипопроотеинемии (введение альбумина, октагама), геморрагического синдрома, желтушного синдрома.

На 22-е сутки жизни была отмечена тенденция к стабилизации состояния ребенка, нормализовались показатели крови, на контрольном УЗИ органов брюшной полости отмечалась положительная динамика. Состояние ребенка после 25-х суток с положительной динамикой. Новорожденный стал прибывать в массе тела. Нормализовались показатели железа, белка, ферментов в биохимическом анализе крови, показатели гемостазиограммы.

Ребенок был выписан домой в 1 месяц и 17 дней в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра, инфекциониста, невролога, эндокринолога, окулиста по месту жительства. Масса тела при выписке – 4260 г (+560 г), рост – 58 см, окружность головы – 38 см, окружность груди – 37 см. Рекомендовано продолжить вскармливание смесью на основе соевого белка.

Представленный нами клинический случай галактоземии 1 типа у новорожденного демонстрирует неспецифические проявления в дебюте заболевания. Обычно кормление грудным молоком или молочными смесями приводят к рвоте, диарее, нарастают явления эксикоза, быстро развивается гипотрофия. В нашем случае первым признаком заболевания была тяжелая ранняя непрямая гипербилирубинемия. В дальнейшем диагноз галактоземии 1 типа был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования. Своевременная отмена энтерального питания, содержащего галактозу и лактозу, назначение комплексной посиндромной терапии, направленной на купирование проявлений внутриутробной инфекции, геморрагического, анемического, отекающего синдрома, дали возможность стабилизировать состояние ребенка и избежать необратимого повреждения органов и систем.

Заключение. На основании представленного клинического случая можно сделать вывод, что классическая галактоземия – достаточно сложное для диагностики заболевание в отсутствии неонатального скрининга. Своевременно начатая диетотерапия и комплексное лечение улучшают качество жизни пациентов и их отдаленный прогноз. Мы рекомендуем включать диагноз галактоземия в дифференциальную диагностику ранней непрямой гипербилирубинемии новорожденных.

Литература

1. Karadag, N., Zenciroglu, A, Eminoglu, FT, et al. Literature review and outcome of classic galactosemia diagnosed in the neonatal period / N. Karadag // Clin Lab. – 2013. – 59(9–10): 1139–46.
2. Nicole, E.G., Grady, Dietra Millard. Congenital Galactosemia / E.G. Nicole, Dietra Millard Grady // Neoreviews. – 2017. – 18(4): e228–e233.

3. Яцык, Г.В. Галактоземия у новорожденного / Г.В. Яцык, Т.Э. Боровик, М.Д. Митиш, Т.В. Бушуева, Е.П. Бомбардинова // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6. – №3. – С. 107–111.
4. Broomfield, A.A, Brain, C, Grunewald, S. Galactosaemia an update / A.A. Broomfield, C. Brain, S. Grunewald // The Journal of Paediatrics and Child Health. – 2011. – 21: 65–70.
5. Никитина, И.В. Тяжелая форма галактоземии I типа у недоношенного ребенка: трудности дифференциальной диагностики / И.В. Никитина, И.М. Амелин, И.Ш. Махмудов, О.А. Круг-Йенсен, Е.А. Тумасян, А.А. Ленюшкина, А.В. Дегтярева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – №5. – С. 73–82.
6. Pasquali, M. Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) / Marzia Pasquali, Chunli Yu, Bradford Coffee // Genetics in Medicine. – 2018. – Vol. 20. – №1. – P. 3–11.
7. Woo, H.C. Early and severe indirect hyperbilirubinemia as a manifestation of galactosemia / H.C. Woo, C. Phornphutkul, A.R. Lupton // J Perinatol. – 2010. – 30: 295–7.
8. Kavehmanesh, Zohreh. A case of classic galactosemia manifesting as neonatal early and profound indirect hyperbilirubinemia / Zohreh Kavehmanesh, Mohammad Torkaman, Fatemeh Beiraghdar // Turkish Archives of Pediatrics. – 2020. – 55(3): 316–9.

A CASE OF TYPE 1 CLASSIC GALACTOSEMIA IN A NEWBORN

Uvarava K.V.¹, Samoylovich S.V.², Cheprasova M.M.², Yacevich I.G.²

¹ *Educational institution*

«Belarusian State Medical University»,

² *State institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Galactosemia is a hereditary disorder of carbohydrate metabolism, in which an excess of galactose and its metabolites accumulates in the body. This determines the clinical picture of the disease and the formation of delayed complications. Early diagnosis, symptomatic therapy, and selection of therapeutic nutrition improve the prognosis of the disease.

In this article, we present a clinical case of galactosemia type 1 in a newborn with initial severe indirect hyperbilirubinemia occurring against the background of congenital cytomegalovirus infection. The preliminary diagnosis was made on the 8th day of life, despite the absence of specific clinical symptoms and neonatal screening. Timely initiation of pathogenetic and symptomatic therapy made it possible to compensate for the congenital defect in galactose metabolism and optimize the prognosis of the child's physical and neuropsychic development.

Keywords: galactosemia, clinical case, newborn, indirect hyperbilirubinemia, neonatal jaundice.

Поступила 15.10.2023