

## Галактоземия у детей – редкое наблюдение в практике педиатра

С.Я. Волгина, Р.Г. Фаткуллина, Е.С. Глинская

ГБУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»; Детская республиканская клиническая больница, Казань

### Galactosemia: a rare case in pediatric practice

S.Ya. Volgina, R.G. Fatkullina, E.S. Glinskaya

Kazan State Medical University; Republican Children's Clinical Hospital, Kazan

Галактоземия – редкое опасное для жизни наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, дифференциальная диагностика которого до настоящего времени представляет большие трудности, особенно если по каким-то причинам отсутствуют результаты неонатального скрининга. В статье представлено клиническое наблюдение 10-дневного пациента с классической галактоземией 1-го типа. Отражена важность своевременного диагностического поиска и перевода пациента на безлактозные смеси.

*Ключевые слова:* дети, галактоземия, диагностика, лечение.

Galactosemia is a rare life-threatening inherited autosomal recessive disease, the differential diagnosis of which has been very difficult up to date, especially if there are no results of neonatal screening for some reasons. The paper describes a clinical case of a 10-day patient with type I classic galactosemia and reflects the importance of a timely diagnostic search and switching him to lactose-free formulas.

*Key words:* infants, galactosemia, diagnosis, treatment.

Проблемы редких болезней в нашей стране остаются крайне актуальными. Именно педиатры должны хорошо ориентироваться в новом, но очень сложном направлении медицинской науки, так как орфанные заболевания могут приводить к инвалидизации и смертности пациентов как в раннем детстве, так и в старшем возрасте. Поэтому особое значение придается внедрению современных методов диагностики и разработке новых эффективных способов терапии редких болезней.

Галактоземия – группа наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных недостаточностью ферментов (галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы – ГАЛТ, галактокиназы, уридиндифосфатгалактозо-4-эпимеразы), участвующих в метаболизме галактозы, в результате чего нарушается превращение галактозы в глюкозу и в организме больного накапливаются продукты аномального углеводного обмена (галактозо-1-фосфат и галактитол). Накапливающиеся метаболиты вызывают поражение ЦНС, паренхиматозных органов и провоцируют развитие катаракты [1]. Наиболее тяжелой формой болезни является галактоземия 1-го типа и ее классический вариант. Ее частота в ряде европейских

стран составляет 1:30 000–40 000 новорожденных [2]. Ген *GALT* картирован на коротком плече хромосомы 9p13. В настоящее время идентифицировано более чем 250 мутаций гена *GALT*, которые были обнаружены при скрининге новорожденных.

На основании приказа № 185 от 22.03.2006 г. Минздрава РФ «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» неонатальный скрининг на галактоземию проводят на 4-е сутки жизни доношенным и на 7-е сутки жизни – недоношенным детям, что позволяет выявить это заболевание практически у всех больных. Вместе с тем в ряде случаев проведение скрининга новорожденных оказывается невозможным или может быть нарушена организация оказания помощи этим детям. Поэтому знание врачом теоретических аспектов и диагностических критериев позволяет своевременно поставить диагноз редко встречающихся заболеваний, назначить патогенетическую терапию и избежать осложнений, угрожающих жизни пациента.

#### Клинический пример

*Мальчик Д.* госпитализирован в отделение патологии новорожденных на 10-й день жизни в связи с нарастанием желтушного синдрома.

*Из анамнеза:* родился от 2-й беременности, 2-х родов в срок с массой 3100 г, длиной 52 см, окружностью головы 35 см. Беременность протекала на фоне перенесенного ОРВИ в I триместре, фетоплацентарной недостаточности. Ребенок родился с оценкой 8 баллов по шкале Апгар, к груди приложен на 1-й день жизни, в родильном доме вакцинирован БЦЖ. Группа крови матери – В (III) Rh +, ребенка – А (II) Rh +. Максимальная убыль массы тела составила 9,5%. В связи

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 5:216–219

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Глинская Елена Сергеевна – студентка VI курса педиатрического факультета указанного учреждения

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Фаткуллина Резида Гаптельсаматовна – зав. педиатрическим отделением Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

с появлением желтухи на 4-й день жизни определен билирубин – 240 мкмоль/л (норма менее 256 мкмоль/л у доношенных детей), проводилась фототерапия. Кровь на неонатальный скрининг взята на 4-й день жизни. Мальчик выписан из родильного дома на 4-й день жизни на грудном вскармливании с диагнозом: неонатальная желтуха; риск внутриутробной инфекции.

*При поступлении в стационар* – выраженная желтуха, общий билирубин 637 мкмоль/л, прямой – 68 мкмоль/л. Проводилась инфузионная терапия (10% раствор глюкозы), вводились белковые препараты (Аминовен), вазодилататоры (25% раствор сульфата магния), нормальный человеческий иммуноглобулин, препарат, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей (Элькар), гепатопротекторы (Урсофальк).

На фоне лечения отмечалось нарастание билирубиновой интоксикации, появление неврологической симптоматики, водно-электролитных нарушений, печеночной недостаточности, пареза кишечника. На 16-й день жизни был переведен в отделение реанимации с диагнозом: внутриутробная инфекция, недифференцированная. Конъюгационная желтуха тяжелой степени. Синдром холестаза. Билирубиновая энцефалопатия. Угрожаемый по холестатическому гепатиту. Гнойный омфалит. Болезнь обмена (галактоземия, тирозинемия?). Асцит. Полиорганная недостаточность. Церебральная ишемия II степени с субвентрикулярными псевдокистами. Гипертензионный синдром. Синдром мышечной дистонии. Вегетовисцеральные нарушения (парез кишечника). Эксикиоз II степени. Анемия тяжелой степени, смешанной этиологии.

*Лабораторное обследование.* На этапе обследования с 10-го дня жизни до месячного возраста ребенка отмечались анемия – гемоглобин от 101 до 142 г/л (после перелитой эритроцитной массы), эритроциты – от  $2,9 \cdot 10^{12}$ /л до  $4,6 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцитопения – от  $43 \cdot 10^9$ /л до  $113 \cdot 10^9$ /л, синдром цитолиза – повышение активности трансаминаз: аланин-аспартатаминотрансферазы – 137/135 Е/л, 84/107 Е/л, синдром холестаза – повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) до 123,5 (норма 16–75) Е/л, гипербилирубинемия за счет непрямой фракции – 637/68 – 107/74 мкмоль/л, нарушение белково-синтетической функции печени – гипопропротеинемия 45–49,5 (норма 51–73) г/л, гипопротромбинемия. Мочевина, С-реактивный белок, креатинин в пределах нормы, альфа-фетопротеин – 18 655 мс/мл. В крови антитела (IgM и IgG) к вирусам (цитомегаловирус, токсоплазма, вирус краснухи) не обнаружены.

Кислотно-основное состояние, электролиты крови: рН 7,367 (норма 7,35–7,45) ед.,  $pCO_2$  – 28,9 (норма 35–45) мм рт.ст.,  $pO_2$  – 57,1 (норма 80–100) мм рт.ст., ВЕ – 7,5 ммоль/л,  $Na^+$  – 128,8 (норма 135–148) ммоль/л,  $K^+$  – 5,58 (норма 3,5–4,5) ммоль/л. Коагулограмма: от отсутствия коагуляции до следующих показателей – фибриноген – 2,4 (норма 2–4) г/л, протромбиновый индекс (ПТИ) – 91,7 (норма 70–120) %, международ-

ное нормализованное отношение (МНО) – 1,02 (норма 0,8–1,2), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 41,6 (норма 28–40) с, тромбиновое время (ТВ) – 25,9 (норма 14–21) с.

Протеинурия – 1,5 г/л, лейкоцитурия – до 3000 в анализе мочи по Нечипоренко. Посев крови и посев мазка из зева на микрофлору – рост флоры не обнаружен. Посев кала на патогенную кишечную флору – флора не выделена.

Анализ мочи на скринингтесты – умеренная гипераминоацидурия, слабopоложительная проба Феллинга, очень слабopоложительная проба Гейнеса.

Несмотря на проводимый в республике скрининг новорожденных на галактоземию и отсутствие сведений о положительных результатах, было решено оценить уровень галактозы в крови. Содержание галактозы в крови (в динамике) – 59,0 мг/дл (результат неонатального скрининга), 55,9 и 1,3 (норма до 7) мг/дл. Содержание фенилаланина в крови в динамике – 2,7 и 9,6 (норма до 2) мг/дл.

ЭКГ – нарушение внутрижелудочковой проводимости и процессов реполяризации, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Эхокардиография – открытое овальное окно (3,5 мм), ложные хорды левого желудочка.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени – повышение эхогенности структур печени с единичными уплотнениями по ходу внутрпеченочных желчных протоков, портальной вены, печеночных вен; правая доля печени 73 мм, левая – 45 мм. УЗИ почек: левая почка – 60×29 мм, увеличена, паренхима 12 мм; эхогенность повышена, чашечно-лоханочная система сглавлена; правая почка – 58×31 мм, увеличена, паренхима 14,8 мм; эхогенность повышена; щелевая пиелоктазия диаметром 3,7 мм.

Нейросонография – ишемически-геморрагическое поражение ЦНС. Перивентрикулярное кровоизлияние I степени. Субвентрикулярные псевдокисты с обеих сторон. Тканевый гипертензионный синдром. В динамике – ликворная система в пределах нормы. Гидрофильность менее выражена, борозды дифференцируются лучше.

Проводилась дифференциальная диагностика с внутриутробными инфекциями, различными формами желтух, включая конъюгационную, с дисахаридной недостаточностью, другими наследственными нарушениями обмена (галактоземия, тирозинемия).

*Лечение:* искусственная вентиляция легких (4 дня), антибактериальная терапия (Меронем), гемостатическая терапия (Апротекс, Викасол, переливание свежзамороженной плазмы), коррекция анемии (переливание эритроцитной массы), фототерапия, получал гормоны (Преднизолон), блокаторы  $H_1$  гистаминовых рецепторов (Димедрол), ингибиторы протеолитических ферментов (Контрикал), гепатопротекторы (Урсофальк), мочегонные препараты (Верошпирон), бронхолитики (Эуфиллин), витамины (А, Е, В<sub>1</sub>).

На фоне терапии и безлактозной диеты состояние ребенка с небольшим улучшением — уменьшение холестаза, купированы проявления гепатита, ребенок на самостоятельном дыхании и кормлении. Получает смесь «Прегестимил» по 90 мл, усваивает.

*С 1 до 1,5 мес находился в отделении педиатрии ДРКБ с диагнозом: наследственная болезнь обмена (галактоземия?) с явлениями холестаза, гепатита. Билирубиновая энцефалопатия. Перинатальное поражение ЦНС в форме двусторонней пирамидной недостаточности. Врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки). Острый нефрит. Анемия постгеморрагическая, средней степени. Двусторонняя пахово-мошоночная грыжа.*

При динамическом наблюдении в педиатрическом отделении ДРКБ в общем анализе крови отмечалось снижение содержания гемоглобина до 108 г/л, тромбоцитов — до  $286 \cdot 10^9$ /л; в биохимическом анализе крови — некоторое увеличение активности ГГТП (до 194,4 Е/л). Изменения коагулограммы: фибриноген — 1,7 (норма 2–4) г/л, ПТИ — 52,2 (норма 70–120) %, МНО — 1,41 (норма 0,8–1,2), АЧТВ — 26 (норма 28–40) с, ТВ — 22 (норма 14–21) с.

По данным УЗИ — печень без патологии, желчный пузырь — перегиб в области тела и шейки. Поджелудочная железа и селезенка — без особенностей. Левая почка —  $58 \times 23$  мм, полное удвоение (?), экзогенность умеренно повышена, дифференциация хорошая, пиелоэктазия. Правая почка —  $50 \times 20$  мм (норма), экзогенность умеренно повышена, дифференциация хорошая, чашечно-лоханочная система уплотнена.

Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение генетика и педиатра.

*Консультация генетика в возрасте ребенка 4,5 мес. Родители и сибс 7 лет здоровы, брак родителей неродственный. Проведена ДНК диагностика в лаборатории наследственных болезней обмена МГНЦ РАМН. Заключение. У ребенка в гене *GALT* (наследственная галактоземия I-го типа) обнаружена частая мутация Q188R в гетерозиготном состоянии. Таким образом, диагноз галактоземии I-го типа подтвержден. Для выявления второй мутации требуется продолжить молекулярно-генетическое исследование.*

На момент последнего осмотра педиатром: ребенку 4,6 мес. Жалоб на состояние здоровья ребенка родители не предъявляют. При объективном осмотре патологических изменений не выявлено, в массе прибавляет. Масса — 6400 кг, длина тела — 62,5 см, окружность головы — 41 см, окружность груди — 39 см, что соответствует гармоничному физическому развитию (нормотрофия-нормосомия).

### **Обсуждение**

Галактоземия представляет серьезную проблему в практической медицине в связи с тяжестью состояния больных и формированием серьезных осложнений. При отсутствии лечения заболевание приводит к ле-

тальному исходу. Следует подчеркнуть, что классическая галактоземия — наиболее тяжелая форма нарушения метаболизма галактозы, при которой развиваются опасные для жизни осложнения, включая сепсис, гипогликемию, гепатоцеллюлярные повреждения, геморрагический диатез, желтуху, судороги, пищевую непереносимость. У выживших младенцев, которые продолжают получать лактозу, развиваются серьезные повреждения головного мозга, кровоизлияние в стекловидное тело, приводящее к слепоте, катаракта. При классической форме галактоземии возможны отсроченные проявления болезни в виде неврологического дефицита (тремор, дистония, экстрапирамидные нарушения с атаксией), нарушения речи, отставание в росте, интеллектуальном развитии, у девочек формируется преждевременная недостаточность яичников [3–14].

*При дифференциальной диагностике галактоземии следует исключать наследственную непереносимость фруктозы (дефицит фруктозо-1-фосфат альдозазы), инфекционные заболевания, обструктивный вариант желчнокаменной болезни, включая синдром Алажиля, прогрессивный семейный внутрипеченочный холестаз (болезнь Byler), дефицит цитрина, гемохроматоз новорожденных, тирозинемия I-го типа, болезнь Нимана–Пика тип С и др.*

Следует помнить, что при галактоземии необходимо исключить из рациона грудное молоко, молочные смеси, содержащие лактозу, коровье молоко, молочные продукты, продукты, содержащие казеин и сыворотку. Ряд продуктов растительного происхождения содержит олигосахариды — галактозиды, а продукты животного происхождения — нуклеопротеины, которые могут быть потенциальными источниками галактозы. Пациенты с галактоземией нуждаются в соблюдении диеты в течение всей жизни.

Важно не забывать, что существуют лекарственные препараты, содержащие лактозу или галактозу в качестве вспомогательных средств (таблетки, капсулы, подслащенные эликсиры, гомеопатические препараты), которые следует исключать, особенно в период младенчества. Нельзя также пользоваться настойками и спиртовыми лекарственными формами, замедляющими элиминацию галактозы из печени.

Исследования показывают, что, несмотря на ограничение экзогенного поступления галактозы в организм ребенка, существует эндогенная выработка галактозы в количестве 1,0–2,0 г/сут. Для снижения образования галактозо-1-фосфата используют ингибиторы фермента галактокиназы [15].

### **Заключение**

Несмотря на то что галактоземия относится к редким заболеваниям и диагностируется в результате проведения неонатального скрининга, иногда могут встречаться случаи, когда дети по каким-либо причинам не были обследованы на галактоземию или информация о больном ребенке своевременно

не передавалась участковому врачу-педиатру (как в представленном клиническом случае). Поэтому, прежде всего, педиатр должен знать основные аспек-

ты диагностики, клинических проявлений, наблюдения и лечения детей с этой наследственной патологией обмена углеводов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Berry G.T., Elsas L.J.* Introduction to the Maastricht workshop on galactosemia: lessons from the past and new directions in galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 249–255.
2. National Newborn Screening and Genetics Resource Center. National newborn screening status report. 2013; <http://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf>.
3. *Takci S., Kadayifcilar S., Coskun T.* A rare galactosemia complication: vitreous hemorrhage. *JIMD Rep* 2012; 5: 89–93.
4. *Doyle C.M., Channon S., Orlowska D. et al.* The neuropsychological profile of galactosaemia. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 603–609.
5. *Potter N.L.* Voice disorders in children with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 377.
6. *Potter N.L., Nievergelt Y., Shriberg L.D.* Motor and speech disorders in classic galactosemia. *JIMD Rep* 2013; 11: 31–41.
7. *Hoffmann B., Wendel U., Schweitzer-Krantz S.* Cross-sectional analysis of speech and cognitive performance in 32 patients with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 421–427.
8. *Timmers I., van den Hurk J., Di Salle F.* Language production and working memory in classic galactosemia from a cognitive neuroscience perspective: future research directions. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 367–376.
9. *ten Hoedt A.E., Maurice-Stam H., Boelen C.C. et al.* Parenting a child with phenylketonuria or galactosemia: implications for health-related quality of life. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 391–398.
10. *Waisbren S.E., Potter N.L., Gordon C.M. et al.* The adult galactosemic phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 279–286.
11. *Rubio-Agusti I., Carecchio M., Bhatia K.P. et al.* Movement disorders in adult patients with classical galactosemia. *Mov Disord* 2013; 28: 804–810.
12. *Fridovich-Keil J.L., Gubbels C.S., Spencer J.B. et al.* Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 357–366.
13. *Gubbels C.S., Welt C.K., Dumoulin J.C. et al.* The male reproductive system in classic galactosemia: cryptorchidism and low semen volume. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 779–786.
14. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* J.M. Saudubray, G. van den Berghe, J.H. Walter (eds). New York, NY: Springer 2012; 275.
15. *Tang M., Wierenga K., Elsas L.J. et al.* Molecular and biochemical characterization of human galactokinase and its small molecule inhibitors. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 376–385.

Поступила 01.07.15