

Тяжелая форма галактоземии I типа у недоношенного ребенка: трудности дифференциальной диагностики

И.В. Никитина¹, И.М. Амелин², И.Ш. Махмудов², О.А. Крог-Йенсен^{1,3}, Е.А. Тумасян²,
А.А. Ленюшкина¹, А.В. Дегтярева^{1,3}, Д.Н. Дегтярев^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Severe galactosemia of type 1 in a premature baby: difficulties of differential diagnosis

I.V. Nikitina¹, I.M. Amelin², I.Sh. Makhmudov², O.A. Krogh-Jensen^{1,3}, E.A. Tumasyan²,
A.A. Lenyushkina¹, A.V. Degtyareva^{1,3}, D.N. Degtyarev^{1,3}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Галактоземия — наследственное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма галактозы. У новорожденного ребенка на фоне вскармливания грудным молоком или адаптированной детской молочной смесью быстро развиваются клинические симптомы болезни, ассоциированные с накоплением галактозы и ее токсичных метаболитов в организме.

Для ранней диагностики галактоземии и профилактики угрожающих жизни осложнений в настоящее время проводится неонатальный скрининг. Однако заболевание может иметь кризовое течение со стремительным развитием, что требует мультидисциплинарного подхода в диагностике и выборе терапии. Необходима настороженность врачей в период ожидания результатов скрининга, особенно у недоношенных детей. В статье представлены современные данные литературы и приведено клиническое наблюдение недоношенного новорожденного с тяжелым течением классической формы галактоземии.

Ключевые слова: дети, недоношенные, галактоземия, неонатальный скрининг, галактоза, ОРИТН.

Для цитирования: Никитина И.В., Амелин И.М., Махмудов И.Ш., Крог-Йенсен О.А., Тумасян Е.А., Ленюшкина А.А., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Тяжелая форма галактоземии I типа у недоношенного ребенка: трудности дифференциальной диагностики. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 73–82. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-73-82

Galactosemia is a hereditary disease characterized by impaired galactose metabolism. A newborn fed by breast milk or an adapted infant formula quickly develop clinical manifestations of the disease associated with accumulation of galactose and its toxic metabolites in the body. Neonatal screening is currently used for early diagnosis of galactosemia and prevention of life-threatening complications. However, this disease may have a crisis course with rapid progression of the symptoms, thus requiring a multidisciplinary approach in the diagnosis and therapy, as well as doctors' alertness while expecting for screening results in preterm babies. This article presents up-to-date literature data and clinical observation of the preterm newborn with a severe course of the classical galactosemia.

Key words: children, preterm baby, galactosemia, neonatal screening, galactose, intensive care unit.

For citation: Nikitina I.V., Amelin I.M., Makhmudov I.Sh., Krogh-Jensen O.A., Tumasyan E.A., Lenyushkina A.A., Degtyareva A.V., Degtyarev D.N. Severe galactosemia of type 1 in a premature baby: difficulties of differential diagnosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 73–82 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-73-82

Галактоземия — генетически обусловленное заболевание, связанное с нарушением обмена углеводов, при котором в организме накапливается избы-

ток галактозы и ее метаболитов (галактозо-1-фосфата и галактитола). Тип наследования заболевания — аутосомно-рецессивный [1].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Никитина Ирина Владимировна — к.м.н., вед. науч. сотр. отделения реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии, доц. кафедры неонатологии НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-1103-1908
e-mail: i_nikitina@oparina4.ru

Крог-Йенсен Ольга Александровна — к.м.н., врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова, доц. кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-5178-5659

Ленюшкина Анна Алексеевна — к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0001-8929-2991

Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н., проф., зав. отделом педиатрии

Института неонатологии и педиатрии НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова, проф. кафедры неонатологии Института здоровья детей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0822-751X

Дегтярев Дмитрий Николаевич — д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова, зав. кафедрой неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-8975-2425
117997 Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4

Амелин Иван Михайлович — студент VII курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-4240-3161

Махмудов Илья Шамилович — студент VII курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0557-8835

Тумасян Елизавета Александровна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-5493-1685

В основе галактоземии I типа лежит дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛ-1-Ф-УТФ). Этот фермент принимает участие в превращении галактозы в глюкозу (рис. 1); его дефицит ведет к формированию характерного клинического симптомокомплекса.

Дефекты других ферментов — галактокиназы и уридин-дифосфат-галактозо-4-эпимеразы — лежат в основе галактоземии II и III типов соответственно (см. рис. 1). При этих заболеваниях, как и при галактоземии I типа, повышен уровень галактозы в крови, однако спектр клинических проявлений принципиально отличается. Единственным признаком галактокиназной недостаточности служит катаракта, тогда как другие органы и системы организма не страдают [2]. Безгалактозная диета не влияет на лечение и исход катаракты. Для эпимеразной недостаточности характерно бессимптомное течение, и ее выявление, как правило, осуществляется при неонатальном скрининге [3].

Распространенность галактоземии по данным массового обследования новорожденных в России составляет 1:20 тыс., при этом большинство случаев обусловлено мутациями в гене *GALT* [4]. В других странах мира заболевание встречается с частотой от 1:20 тыс. до 1:60 тыс. новорожденных, однако популя-

онные данные могут широко варьировать в конкретных группах населения [5, 6].

Классическая галактоземия I типа развивается у пациентов с «тяжелыми» мутациями гена *GALT*, такими как делеция Q188R, K285N, Δ5,2 L195P и другими, находящимися в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. При этом активность фермента ГАЛ-1-Ф-УТФ в эритроцитах и печени у гомозигот составляет от 0 до 1% от нормы [7]. Выделяют также вариант Дуарте, при котором наблюдается невыраженное снижение активности фермента в эритроцитах до 25–50% от нормы, что, как правило, не имеет клинического значения и не требует лечения. Феномен Дуарте можно считать биохимическим, но не клиническим вариантом галактоземии [8]. Этот вариант распространен с частотой около 12% среди населения в целом.

В основе патогенеза галактоземии выделяют два основных механизма. Первый из них связан с уменьшением синтеза высокоэнергетических соединений (аденозинтрифосфата, гуанозинтрифосфата, цитидинтрифосфата), а также угнетением ферментов глюконеогенеза и образования глюкозы из гликогена, что приводит к тяжелым метаболическим нарушениям в клетках различных органов [9, 10].

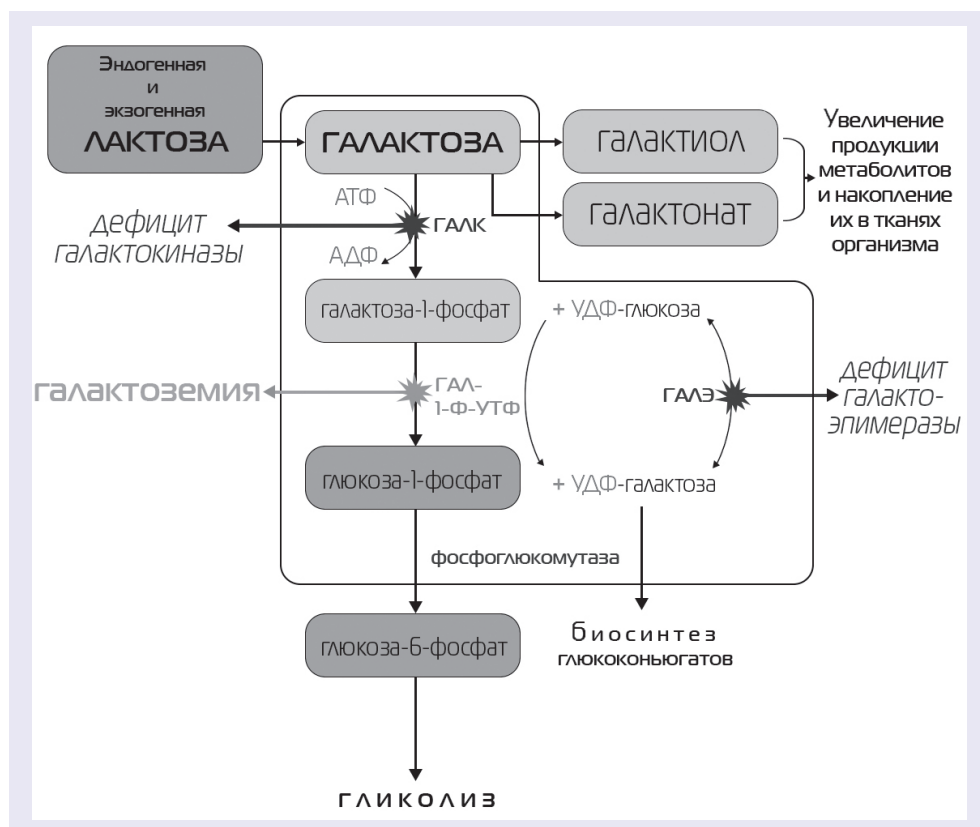


Рис. 1. Метаболизм галактозы при снижении активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛ-1-Ф-УТФ), галактокиназы (ГАЛК) и галактоэпимеразы (ГАЛЭ). УДФ — уридиндифосфат.

Fig. 1. Galactose metabolism with a decrease in the activity of galactose-1-phosphaturidyl transferase, galactokinase and galactoeptimerase.

Второй повреждающий фактор — синтез токсичных соединений, таких как галактитол, галактонат и галактонолактон. Галактитол обладает способностью проникать в хрусталик глаза, приводя к повышению осмотического давления, электролитным нарушениям, денатурации белка с формированием катаракты [11]. Кроме того, постепенно нарастающая концентрация галактитола в сыворотке крови в течение длительного времени может приводить к образованию глюкозы и способствовать развитию сахарного диабета. Другие метаболиты, синтезируемые из галактозо-1-фосфата, оказывают непосредственное гепато-, нейро- и нефротоксическое действие, а также вызывают гемолиз эритроцитов.

Основными органами-мишенями при галактоземии служат печень, ЦНС, почки, глаза и органы репродуктивной системы, в которых запускается каскад патологических реакций. Первые клинические проявления заболевания — срыгивания, диарея, плохая прибавка массы тела, гипогликемия и другие общие симптомы, принимающие стойкий характер и появляющиеся спустя несколько часов или дней после начала кормления ребенка молоком или молочной смесью, содержащей галактозу [12]. Характерны также желтуха, смешанная гипербилирубинемия, увеличение размеров печени, темное окрашивание мочи и периодически возникающий ахоличный стул, появление биохимических маркеров холестаза, синдрома цитолиза и развитие печеночно-клеточной недостаточности. В большинстве случаев нарушение общего состояния больного ребенка и стойкая гипогликемия предшествуют появлению клинического симптомокомплекса, включающего поражение печени, ЦНС, органов зрения и мочевыделительной системы [13].

В печени галактоза и ее метаболиты накапливаются в гепатоцитах, повреждая их, что приводит к развитию печеночно-клеточной недостаточности. В первую очередь отмечается снижение факторов свертывания крови — I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, результатом чего могут быть кожный геморрагический синдром, гемартрозы [14]. Степень опасности возникновения кровотечений возрастает по мере снижения абсолютных значений факторов свертывания: многократно повышается риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта, внутрижелудочковых и паренхиматозных кровоизлияний. В результате нарушения синтеза альбумина формируется асцит. Характерно также снижение других маркеров, характеризующих синтетическую функцию печени: фибриногена, холинэстеразы, холестерина и других показателей. Снижается скорость утилизации токсичных веществ, в том числе детоксикации аммиака, что сопровождается гипераммониемией.

Галактоза и ее метаболиты легко проникают через гематоэнцефалический барьер и накапливаются в веществе головного мозга, вызывая развитие

отека мозга, внутричерепной гипертензии, образование зон перивентрикулярной лейкомаляции и атрофических изменений в мозжечке и коре головного мозга. При молниеносном течении заболевание, как правило, осложняется печеночной энцефалопатией [15]. Клинические проявления при галактоземии могут включать синдром угнетения функций ЦНС, повышение возбудимости, тремор, менингеальные симптомы [16]. Накопление галактозы и ее метаболитов вызывает цитотоксический эффект в клетках клубочкового и тубулярного эпителия почек, который усугубляется системным аномальным галактозилированием многочисленных клеточных гликопротеинов. Это приводит к нарушению функции почек: нарушаются процессы фильтрации, реабсорбции, развивается протеинурия и гематурия [17].

Весьма грозным осложнением галактоземии I типа может стать сепсис, частота развития которого у пациентов составляет от 10 до 50%. Наиболее частым возбудителем септического процесса служат *Escherichia coli*, однако в роли «причинных» могут выступать и другие микроорганизмы (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.*). Данное осложнение связывают с двумя факторами: 1) галактоза служит питательной средой для роста патогенной флоры; 2) в ходе заболевания происходит ингибирование галактозой бактерицидной и фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов кишечной стенки вследствие нарушения клеточного высвобождения супероксид-ионов [18–20].

У пациентов с галактоземией в 38–66% случаев формируется катаракта [19], возникающая в результате неферментативного гликозилирования белка кристаллина, входящего в состав кортикальных волокон хрусталика. Это ведет к нарушению осмотического давления внутри хрусталика и проявляется его гидропической дегенерацией. Катаракта при галактоземии имеет форму «масляного пятна» [21], что является отличительным признаком.

Ориентировочным тестом при подозрении на галактоземию служит повышение уровня галактозы в сыворотке крови и редуцирующих веществ в моче. Диагностика основывается на определении низкого уровня фермента ГАЛ-1-Ф-УТФ в крови и результатах тестирования гена *GALT*. Так как активность фермента определяют в эритроцитах, нецелесообразно выполнение исследования в течение как минимум 1 мес после переливания эритроцитарной массы [22].

Основной патогенетический метод лечения галактоземии — диета с полным исключением галактозы и лактозы. Из рациона пациента исключают все виды молока, молочные продукты, а также продукты, в которые оно может добавляться. Исключаются продукты растительного происхождения, содержащие галактозиды и продукты животного происхождения, содержащие нуклеопротеины, так как они могут служить потенциальными источниками галактозы.

Для кормления используют специализированные смеси на основе изолята соевого белка, гидролизатов казеина [23].

Своевременное начало диетотерапии приводит к полному клиническому выздоровлению. Контроль за эффективностью лечебного питания целесообразно проводить путем периодического определения уровня галактозы в крови. Примерные сроки введения прикорма у детей с галактоземией практически не отличаются от таковых у здоровых детей. Рекомендуется ежегодная оценка получения кальция и витамина D путем измерения уровня 25-гидроксиколекальциферола в крови. Дотация кальция и витамина D должны производиться в соответствии с возрастными потребностями [23]. Детям школьного возраста рекомендуется проведение рентгенденситометрии скелета 1 раз в 2 года с целью выявления признаков остеопороза. На амбулаторно-поликлиническом этапе целесообразно регулярное наблюдение ребенка у педиатра, невропатолога, окулиста, генетика, психолога, логопеда. На первом году жизни необходимо определение уровня галактозы не реже 1 раза в 3 мес, затем — не реже 1 раза в год. Этот показатель не должен превышать 4 мг/дл, однако незначительное его повышение в течение первых месяцев жизни считается допустимым. Ежегодно детям следует проходить углубленную диспансеризацию в рамках дневного стационара с осуществлением контроля функции печени (биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование — УЗИ органов брюшной полости), показателей фосфорно-кальциевого обмена, осмотром офтальмолога; при необходимости проводят дополнительные исследования (компьютерная томография/магнитно-резонансная томография), реабилитационные мероприятия.

Каждый ребенок с галактоземией должен быть консультирован неврологом для выявления задержки психомоторного и речевого развития в возрасте 7–12 мес, 2, 3 и 5 лет. Девочкам с 12-летнего возраста рекомендуется УЗИ органов малого таза один раз в год для оценки состояния яичников и соответствия их размеров возрастным нормам. При выявлении первичной аменореи необходимо наблюдение гинеколога и эндокринолога с целью решения вопроса о назначении заместительной гормональной терапии с 15-летнего возраста [24].

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 №185 неонатальный скрининг на галактоземию был введен в Москве в 2006 г. (и в дальнейшем внедрен в практику по всей России) [25]. Решение вопроса о разработке раннего массового скрининга на это заболевание у новорожденных остро стояло перед медицинским сообществом ввиду того, что задержка диагностики и несвоевременный старт терапии приводили либо к летальному исходу, либо к необратимым последствиям для роста и развития ребенка.

Взятие образца крови для исследования (капиллярная кровь из пятки новорожденного на тест-бланк) производится через 3 ч после кормления на 4-е сутки жизни доношенным и на 7-е сутки недоношенным детям. Тест-бланк высушивают в течение 2 ч и в специальной упаковке в соответствии с температурным режимом отправляют в скрининговую лабораторию. Уровень галактозы определяют флуорометрическим методом. Сроки выполнения анализа составляют, как правило, 48 ч. Если ребенок был выписан из родильного дома ранее 4 сут жизни, кровь берут на дому или в поликлинике по месту жительства.

Однако, несмотря на быстрое получение результатов неонатального скрининга, течение галактоземии может иметь раннюю манифестацию или приобретать злокачественный характер; кроме того, у недоношенных новорожденных клиническая симптоматика на начальном этапе весьма неспецифична. Следовательно, в части клинических случаев своевременная диагностика заболевания может представлять значительные трудности [26].

Клинический случай. Недоношенный мальчик родился у женщины 38 лет, имеющей отягощенный соматический (хронический гастрит, ретикулярный варикоз, мультигенная тромбофилия низкого риска) и акушерско-гинекологический анамнез (коагуляция очагов эндометриоза, миома матки малых размеров, децидуальный полип; вторичное бесплодие в течение 2 лет). Данная беременность вторая, первая закончилась преждевременными оперативными родами на 33-й неделе гестации — дихориальная диамниотическая двойня в результате экстракорпорального оплодотворения, дети в настоящий момент здоровы. Данная беременность наступила самопроизвольно и протекала осложненно на всем протяжении. В I и II триместре беременности женщина дважды находилась на стационарном лечении по поводу угрозы прерывания. Получала гемостатическую, гормональную, магниезальную терапию.

Роды преждевременные на 33-й неделе гестации. Ребенок родился массой тела 2270 г, длиной 43 см. Оценка по шкале Апгар составила 7/8 баллов. В родильном блоке проведение реанимационных мероприятий не потребовалось.

Тяжесть состояния ребенка после рождения была обусловлена развитием дыхательных нарушений и недоношенностью, в связи с чем ребенок был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН), где проводилась респираторная терапия в режиме постоянного положительного давления в дыхательных путях (NCPAP — nasal continuous positive airway pressure) в течение 10 ч. Вскармливание начато с 6-го часа жизни нативным молоком в сочетании с молочной смесью для недоношенных «Пренан» с постепенным расширением до полного объема (160 мл/кг/сут) к 5-м суткам жизни. Симпто-

мов непереносимости энтеральной нагрузки выявлено не было. Проведение частичного парентерального питания потребовалось только в первые сутки жизни. По результатам первичного клинико-лабораторного обследования данных, подтверждающих инфекционную патологию, получено не было. Плановое биохимическое исследование крови на 3-и сутки жизни (определение уровня билирубина, глюкозы, электролитов) не выявило отклонений от возрастной нормы. Ребенку был выставлен диагноз: транзиторное тахипноэ новорожденного. Недоношенность 33 нед. Отмечался однократный эпизод неглубокого апноэ с самостоятельным быстрым восстановлением. С целью профилактики апноэ в течение 6 ч проводилась респираторная терапия через высокопоточные назальные канюли потоком 4 л/мин без дополнительной дотации кислорода. По данным УЗИ головного мозга, внутренних органов, сердца патологии не выявлено.

В возрасте 6 сут жизни, учитывая положительную динамику в клиническом состоянии ребенка, регресс дыхательных нарушений, стабильную гемодинамику, для дальнейшего лечения и выхаживания ребенок был переведен на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных. На 11-е сутки жизни была отмечена отрицательная динамика клинического состояния ребенка за счет нарастания синдрома угнетения ЦНС, возникновения мелены, повышения температуры тела до 38°C. Ребенок был переведен в ОРИТН. Застойное содержимое в желудке, снижение перистальтики кишечника было отмечено через несколько часов после появления мелены. При лабораторно-инструментальном исследовании выявлено течение некротизирующего энтероколита стадии 2А. В посевах отделяемого из зева и ануса отмечался рост *Enterococcus faecalis* 10⁶. Бактериологическое исследование крови для оценки стерильности роста микрофлоры не выявило.

При осмотре обращали внимание иктеричность кожных покровов, умеренное увеличение печени. В связи с кишечным кровотечением и признаками некротизирующего энтероколита начата энтеральная пауза, антибактериальная терапия двумя препаратами (ванкомицин + цефоперазон/сульбактам), антигеморрагическая терапия (трансфузия свежезамороженной плазмы, менадион натрия бисульфит 1% 0,1 мг/кг, этамзилат 40 мг/кг/сут). Дифференциальный диагноз проводился с поздней формой геморрагической болезни новорожденных, неонатальной пневмонией, поздним неонатальным сепсисом.

В этот же день были получены результаты неонатального скрининга, который зарегистрировал подъем уровня галактозы до 123 мг/дл (при норме до 7 мг/дл), что позволило предположить галактоземию.

По данным биохимического анализа крови и гемостазиограммы выявлены признаки печеночно-клеточной недостаточности: снижение уровня альбумина, холинэстеразы, фибриногена, протром-

бинового индекса, удлинение международного нормализованного отношения (МНО) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение уровней протеина С и антитромбина III, повышение уровня щелочной фосфатазы, прямой фракции билирубина. В клиническом анализе крови данных в пользу воспалительного процесса получено не было. На рентгенограмме органов грудной клетки без патологических изменений. Установлено повышение показателей прокальцитонинового теста, уровень С-реактивного белка оставался в пределах нормы.

На 12-е сутки жизни состояние ребенка продолжало ухудшаться, участились эпизоды гипертермии до 38 °С, прогрессировал геморрагический синдром (манифестировало желудочное кровотечение, подкожные кровоизлияния на бедре и мошонке. Развилась анемия смешанного характера за счет гемолиза вследствие токсического действия галактозы и ее метаболитов в сочетании с постгеморрагической анемией. Появились симптомы полиорганной недостаточности, в связи с развитием дыхательной недостаточности на фоне прогрессирующей гемической гипоксии ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с дополнительной подачей кислорода, FiO₂=0,25. Развилась артериальная гипотония, что потребовало назначения массивной кардиотонической терапии. Вследствие острого повреждения почек критически снизился диурез, появились макрогематурия и признаки общего отека синдрома. С целью коррекции анемии была начата трансфузия эритроцитарной массы, однако в полном объеме провести ее не удалось из-за развития острого повреждения почек.

В неврологическом статусе также отмечалась отрицательная динамика: появились эпизоды возбуждения, болезненная реакция на осмотр, сомнительные менингеальные знаки, слабopоложительный симптом ригидности затылочных мышц — нельзя было исключить развитие менингита. По результатам мониторинга функций мозга данных в пользу судорожного синдрома получено не было.

В гемостазиограмме отмечалось прогрессирование признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) — прогрессивное увеличение уровня D-димеров, нулевые уровни активности протеина С и антитромбина III. При офтальмологическом исследовании у ребенка была выявлена катаракта.

Учитывая крайнюю нестабильность состояния пациента и характерный симптомокомплекс галактоземии (некротический энтероколит, печеночно-клеточная недостаточность, нарушение канальцевой функции почек, гемодинамические расстройства, угнетение функции нервной системы, гемолитическая анемия, катаракта), при которой симптомы менингизма могут быть проявлением токсической энцефа-

лопатии, от проведения люмбальной пункции было решено воздержаться, были назначены антибактериальные препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер (карбапенем + гликопептид). С целью дотации факторов свертывания крови в терапию были включен криопреципитат (содержит фактор свертывания VIII и фибриноген), коррекцию дефицита противосвертывающих факторов было решено проводить препаратом октаплекс (содержит II, VII, IX, X факторы свертываемости крови, протеин С, протеин S) на фоне трансфузии свежзамороженной плазмы (также содержит протеин С), при недостаточном эффекте добавить антитромбин III.

На 13-е сутки жизни у ребенка продолжалось прогрессирование геморрагического синдрома: увеличилось количество и площадь кровоизлияний в кожу, при проведении нейросонографии (НСГ) обнаружено двустороннее внутрижелудочковое кровоизлияние I степени. Появились участки нарушения микроциркуляции на внутренней поверхности голеностопного сустава, на мошонке и внутренней поверхности левого голеностопного сустава (рис. 2).

В клиническом анализе крови выявлена тромбоцитопения ($59 \cdot 10^9/\text{л}$), начата трансфузия тромбоконцентрата с положительным клинико-лабораторным эффектом (уровень тромбоцитов через 48 ч составил $108 \cdot 10^9/\text{л}$, внутрижелудочковое кровоизлияние без прогрессирования). Контроль гемостазиограммы в динамике (рис. 3) показал прогрессирование ДВС-синдрома (прогрессивное увеличение уровня D-димеров на фоне тенденции к повышению концентрации фибриногена и восстановлению уровней протеина С и антитромбина III). С целью коррекции II, VII, IX и X факторов свертывания крови, а также дотации протеина С и протеина S был повторно введен октаплекс.

Одновременно с посиндромной терапией было продолжено обследование пациента: выявлена критически низкая активность фермента ГАЛ-1-Ф-УТФ в крови — менее 1% от нормы (0,23 ед. на 1 г Нб).

Активность фермента у матери новорожденного также определялась сниженной до 31% от нормы и составляла 2,76 ед. на 1 г Нб. При молекулярно-генетическом исследовании у пациента выявлена мутация в гене *GALT* в гомозиготном состоянии. Диагноз галактоземии I типа полностью подтвержден.

На 14-е сутки жизни была отмечена тенденция к стабилизации состояния ребенка, нормализовались гемодинамические показатели, при контрольной НСГ внутрижелудочковое кровоизлияние без признаков прогрессирования, новых очагов нарушения микроциркуляции выявлено не было. Однако сохранялось значительное повышение уровня прокальцитонина с максимальным подъемом до 5,14 нг/мл. На 16-е сутки жизни на фоне микрогематурии по данным гемостазиограммы сохранялись выраженные явления ДВС-синдрома (снижение уровня фибриногена, повышение уровня D-димеров до 17 600 нг/мл, при восстановившемся уровне протеина С и антитромбина III), ребенку была проведена трансфузия пятой дозы свежзамороженной плазмы. В дальнейшем проявления геморрагического синдрома купировались.

В возрасте 17 сут жизни состояние значительно улучшилось. Геморрагический синдром начал регрессировать, с целью коррекции микротромботических нарушений начата терапия гепарином натрия в дозе 240 ед/кг/сут под контролем анти-Ха активности с постепенным переходом на лечение низкомолекулярным гепарином (клексан) из расчета 2 мг/кг/сут, который ребенок получал в течение 16 дней. Артериальное давление, суточный диурез и температура тела нормализовались. По данным доплерометрии, восстановился кровоток в сосудах головного мозга. Тем не менее на фоне положительной клинической динамики стали более выраженными явления общего отека: отмечались плотные отеки подкожной жировой клетчатки, асцит. Механизм развития отеков обусловлен угнетением синтетической функции печени в сочетании

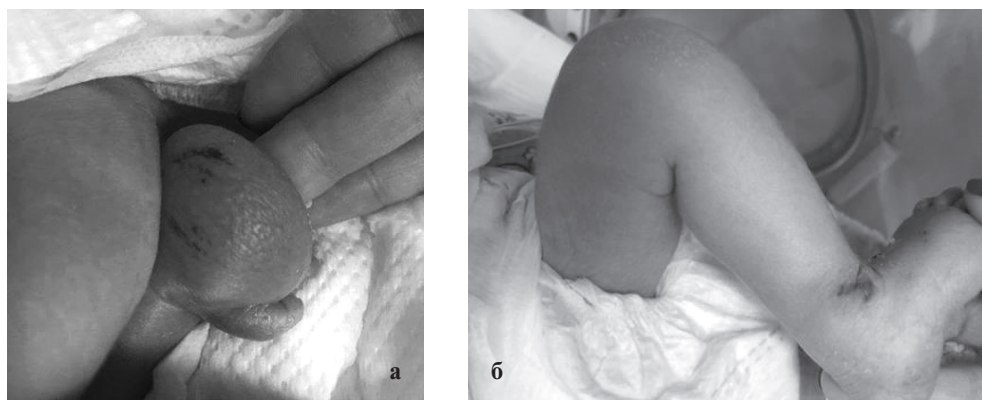


Рис. 2. Подкожные кровоизлияния и участки нарушения микроциркуляции на поверхности мошонки (а) и левого голеностопного сустава (б) у новорожденного с галактоземией.

Fig. 2. Subcutaneous hemorrhage and areas of microcirculation disorder on the surface of the scrotum (a) and on the surface of the left ankle joint (b) in the newborn with galactosemia.

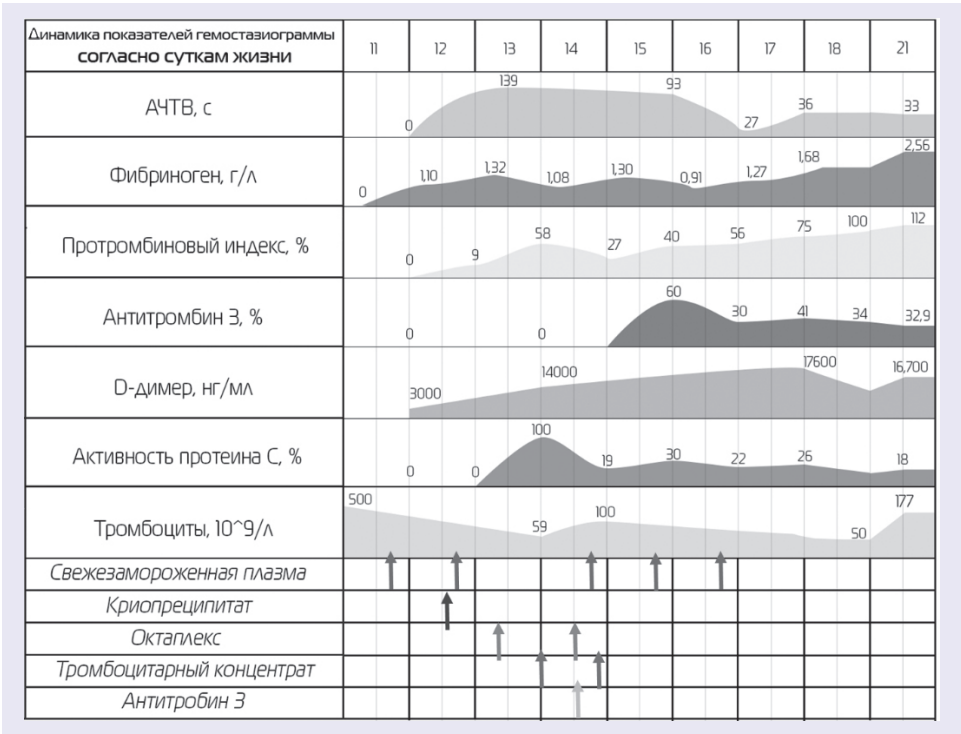


Рис. 3. Динамика показателей системы гемостаза у новорожденного с галактоземией на фоне комплексной терапии.
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.
Fig. 3. Dynamics of indices of the hemostatic system against the background of the complex therapy in the newborn with galactosemia.

с острым повреждением почек и олигурией. Формирование гипоальбуминемии привело к снижению онкотического давления крови и сопровождалось переходом жидкости в межклеточное пространство через поврежденный метаболитами галактозы гликокаликс мембран капилляров (рис. 4).
На 18-е сутки жизни на фоне комплексной терапии и энтеральной паузы состояние ребенка с отчетливой положительной динамикой в виде стабилизации клинического состояния и постепенного купирования проявлений печеночно-клеточной недостаточности. В биохимическом анализе крови значительно снизились уровень билирубина, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, восстановились уровни холестеринэстеразы, триглицеридов, холестерина. На 18-е сутки жизни, по прошествии 8 дней с момента начала энтеральной паузы, в отсутствие вздутия живота, патологического отделяемого из желудка, признаков активного воспаления кишечной стенки по данным УЗИ было возобновлено энтеральное питание через зонд смесью без галактозы и лактозы, на основе соевого белка «Нутрилак Соя» в трофическом объеме (10 мл/кг/сут) с последующим его постепенным расширением. По завершении энтеральной паузы был произведен контроль уровня общей галактозы, который составил 22,8 мг/дл.
На 20-е сутки у мальчика было отмечено повышение уровня церебральной и двигательной активности,

восстановилось регулярное самостоятельное дыхание, были снижены параметры проводимой ИВЛ, в дальнейшем ребенок был экстубирован и переведен на неинвазивную ИВЛ. С 23-х суток жизни признаки дыхательной недостаточности регрессировали, респираторная терапия была прекращена. При УЗИ головного мозга отмечена положительная динамика в виде восстановления уровня эхогенности перивент-

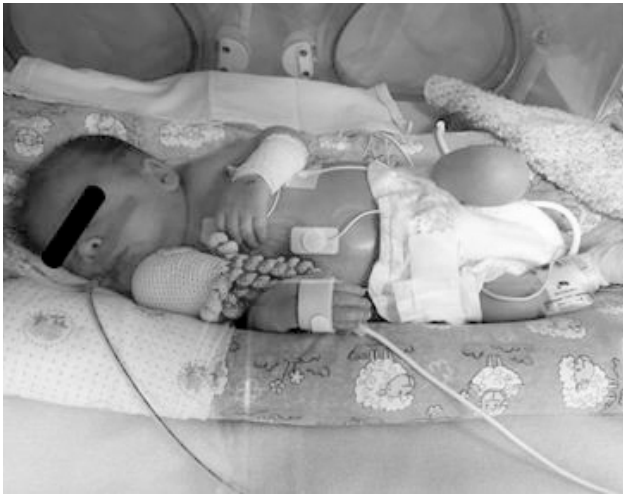


Рис. 4. Проявления общего отеочного синдрома у новорожденного с галактоземией на 17-е сутки жизни.
Fig. 4. Manifestations of the general edematous syndrome in the newborn 17 days of life with galactosemia.

трикулярных зон и частичного регресса внутрижелудочкового кровоизлияния. Повторный контроль уровня общей галактозы на 24-е сутки жизни показал нормализацию ее уровня до 2,41 нг/дл. Динамика клинических симптомов у недоношенного ребенка с течением галактоземии I типа на фоне лечения приведена на рис. 5.

На 41-е сутки жизни ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. В настоящее время продолжено катamnестическое наблюдение: отмечается регресс внутрижелудочкового кровоизлияния, нормативные показатели кровотока по артериям головного мозга, нервно-психическое развитие и прибавка в массе тела согласно возрастным нормам. Явления печеночно-клеточной недостаточности купировались. Продолжено вскармливание смесью на основе изолята соевого белка.

К моменту написания статьи катamnез составил 5 мес, общее состояние ребенка удовлетворительное, функциональное состояние печени, почек, желудочно-кишечного тракта в пределах нормы, физическое развитие среднее, гармоничное, соответствует паспортному возрасту, в неврологическом статусе отмечается синдром мышечной дистонии. Продолжается наблюдение офтальмологом по поводу катаракты.

Обсуждение

Галактоземия – редкое наследственное заболевание, при котором сроки появления и выраженность первых клинических признаков могут значительно варьировать (от первых дней после рождения до нескольких месяцев) [1, 27]. С внедрением скрининга в Российской Федерации появилась возможность постановки диагноза еще до момента появления первых признаков заболевания. Вместе с тем

у недоношенных детей скрининг проводится в более поздние сроки, что в совокупности с неспецифическим характером начальных проявлений может привести к поздней диагностике заболевания [28]. В рассмотренном нами клиническом случае ребенок родился недоношенным и получал энтеральное питание, преимущественно смесью для недоношенных детей с пониженным содержанием лактозы и галактозы. Доля материнского молока в первые несколько суток жизни была сравнительно невелика ввиду оперативного родоразрешения и нахождения ребенка в ОРИТН. Проведение энтерального питания субстратом с пониженным содержанием лактозы, вероятно, могло стать причиной более позднего дебюта болезни. Ухудшение состояния ребенка было отмечено на 11-е сутки жизни с манифестации неспецифических симптомов. При этом обращала внимание диссоциация ультразвуковой и рентгенологической картины с клиническими проявлениями некротизирующего энтероколита: вздутие живота, патологическое остаточное содержимое в желудке, ослабление перистальтики появились только через несколько часов после развития кишечного кровотечения. Одновременно был получен результат неонатального скрининга, что позволило предположить галактоземию. Анализируя особенности течения болезни у данного ребенка, следует также отметить появление менингеальных знаков в начале заболевания, что на фоне гипертермии не позволяло исключить тяжелое инфекционное поражение ЦНС. Однако данная симптоматика достаточно характерна и для кризового течения галактоземии I типа [23, 28].

Заключение

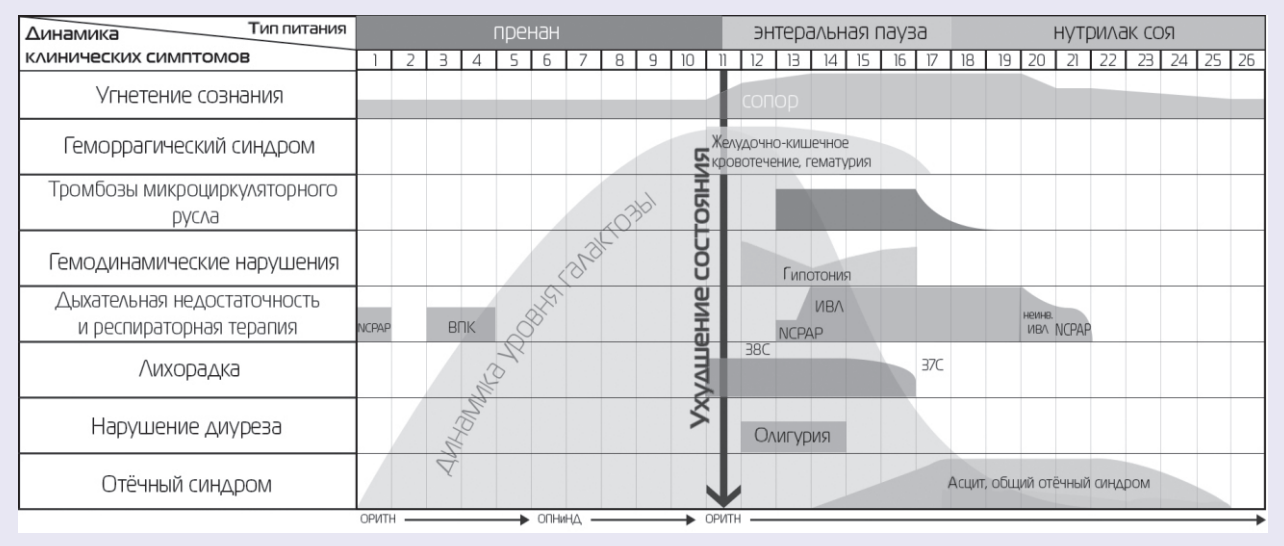


Рис. 5. Динамика клинических симптомов у недоношенного ребенка с галактоземией на фоне комплексной терапии. NSCPAP – Nasal continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях через назальные канюли); ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ВПК – высокопоточные канюли.

Fig. 5. Dynamics of clinical symptoms in the premature baby with galactosemia against the background of complex therapy.

Рассмотренный нами клинический случай галактоземии I типа у недоношенного ребенка демонстрирует неспецифические проявления в дебюте заболевания, которые могут скрываться под маской других патологических состояний, весьма часто встречающихся в неонатальном периоде, таких как поздний неонатальный сепсис или геморрагическая болезнь новорожденных. Однако диссоциация клинических симптомов и тщательный хронологический анализ их возникновения, наряду с характерными изменениями биохимических показателей крови и получением результатов неонатального скрининга, позволили быстро поставить пациенту правильный диагноз. В дальнейшем диагноз галактоземии I типа был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования.

Своевременный перевод в ОРИТН, отмена энтерального питания, содержащего галактозу и лактозу, а также назначение комплексной посиндромной терапии, направленной на коррекцию гемодинамических, респираторных нарушений, проявлений ДВС-синдрома, дали возможность стабилизировать состояние недоношенного ребенка и избежать необратимого повреждения органов и систем. Под-

бор энтерального питания был проведен в соответствии с общепринятой стратегией диетотерапии пациентов, страдающих галактоземией. В настоящее время продолжается дальнейшее амбулаторное наблюдение ребенка в отделе педиатрии нашего центра с участием педиатра, невролога и офтальмолога.

Таким образом, проведение комплекса скрининговых мероприятий позволяет врачу своевременно поставить диагноз галактоземии и назначить соответствующее лечение. Отсроченное начало терапии повышает вероятность летального исхода у детей с тяжелой формой заболевания вследствие стремительно нарастающих проявлений полиорганной недостаточности. Своевременно начатая диетотерапия улучшает качество жизни пациентов и их отдаленный прогноз. Необходим мультидисциплинарный подход в решении вопроса о подборе терапии, так как при стремительном течении галактоземии затрагиваются все органы и системы с возможностью развития тяжелых осложнений. Своевременная диагностика и комплексное лечение позволяют избежать инвалидизирующих осложнений и обеспечить благоприятный прогноз в плане физического и психомоторного развития ребенка.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Галактоземия у детей: клинические рекомендации, протоколы лечения [Electronic resource]. URL: <https://bz.medvestnik.ru/nosology/Galaktozemiya-u-detei.html> (Ссылка активна на: 03.03.2020.) [Galactosemia in children: clinical guidelines, treatment protocols [Electronic resource]. <https://bz.medvestnik.ru/nosology/Galaktozemiya-u-detei.html> (The link is active on: 03.03.2020.) (in Russ.)].
2. Bzduch V., Tomcikova D., Gerinec A., Behulova D. Cataract and early nystagmus due to galactokinase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40(5): 749–750. DOI: 10.1007/s10545-017-0040-8
3. Galactokinase Deficiency disease: Malacards – Research Articles, Drugs, Genes, Clinical Trials [Electronic resource]. https://www.malacards.org/card/galactokinase_deficiency (The link is active on: 22.02.2020).
4. Taylor Fischer S., Frederick A.B., Tran V., Li S., Jones D.P., Fridovich-Keil J.L. Metabolic perturbations in classic galactosemia beyond the Leloir pathway: Insights from an untargeted metabolomic study. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(2): 254–263. DOI: 10.1002/jimd.12007
5. Berry G.T., Elsas L.J. Introduction to the Maastricht workshop: lessons from the past and new directions in galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(2): 249–255. DOI: 10.1007/s10545-010-9232-1
6. Grama A., Blaga L., Nicolescu A., Deleanu C., Militaru M., Căinap S.S. et al. Novel Mutation in GALT Gene in Galactosemia Patient with Group B Streptococcus Meningitis and Acute Liver Failure. *Medicina* 2019; 55(4): 91. DOI: 10.3390/medicina55040091
7. Demirbas D., Huang X., Daesety V., Feenstra S., Haskovic M., Qi W. et al. The ability of an LC-MS/MS-based erythrocyte GALT enzyme assay to predict the phenotype in subjects with GALT deficiency. *Mol Genet Metab* 2019; 126(4): 368–376. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.01.016
8. Fridovich-Keil J.L., Gambello M.J., Singh R.H., Sharer J.D. Duarte Variant Galactosemia. In: GeneReviews®. Adam M.P. et al. (eds). Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2014 [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258640/> (The link is active on: 25.05.2020.)
9. Berry G.T. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. In: GeneReviews®. Adam M.P. et al. (eds). Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2017 [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/> (The link is active on: 25.05.2020.)
10. Tang M., Odejinmi S.I., Vankayalapati H., Wierenga K.J., Lai K. Innovative Therapy for Classic Galactosemia – Tale of Two HTS. *Mol Genet Metab* 2012; 105(1): 44–55. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.09.028
11. Chhapan R.J., Yerramneni R., Ramappa M. Diagnosing the oil drop: A case report and review of the literature. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(10): 1705–1706. DOI:10.4103/ijo. IJO_2022_18
12. Reference G.H. Galactosemia site [Electronic resource]. Genetics Home Reference. URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/galactosemia> (The link is active on: 22.02.2020.)
13. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., Нароган М.В. Желтухи новорожденных. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 192. [Volodin N.N., Degtyarev D.N., Degtyareva A.V., Narogan M.V. Jaundice of newborn. Moscow, GEOTAR-Media, 2018; 192 (in Russ.)]
14. Takci S., Kadayifcilar S., Coskun T., Yigit S., Hismi B. A Rare Galactosemia Complication: Vitreous Hemorrhage. *JIMD Reports* 2011; 5: 89–93. DOI: 10.1007/8904_2011_103
15. Hegarty R., Hadzic N., Gissen P., Dhawan A. Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience. *Eur J Pediatr* 2015; 174(10): 1387–1392. DOI: 10.1007/s00431-015-2540-6

16. Welsink-Karssies M.M., Oostrom K.J., Hermans M.E., Hol-lak C.E.M., Janssen M.C.H., Langendonk J.G. et al. Classical galactosemia: neuropsychological and psychosocial functioning beyond intellectual abilities. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 42–54. DOI: 10.1186/s13023-019-1277-0
17. Kotb M.A., Mansour L., Shamma R.A. Screening for galactosemia: is there a place for it? *Int J Gen Med* 2019; 12: 193–205. DOI: 10.2147/IJGM.S180706
18. Levy H.L., Sepe S.J., Shih V.E., Vawter G.F., Klein J.O. Sepsis due to *Escherichia coli* in neonates with galactosemia. *N Engl J Med* 1977; 297(15): 823–825.
19. Rathi N., Rathi A. Galactosemia Presenting as Recurrent Sepsis. *J Trop Pediatr* 2011; 57(6): 487–489. DOI: 10.1093/tropej/fmr018
20. Barr P.H. Association of *Escherichia coli* sepsis and galactosemia in neonates. *J Am Board Fam Pract* 1992; 5(1): 89–91.
21. Medsinghe A., Nischal K.K. Pediatric cataract: challenges and future directions. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 77–90. DOI: 10.2147/OPHTH.S59009
22. Coelho A.I., Rubio-Gozalbo M.E., Vicente J.B., Rivera I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *J Inher Metab Dis* 2017; 40(3): 325–342. DOI: 10.1007/s10545-017-0029-3
23. Welling L., Bernstein L.E., Berry G.T., Burlina A.B., Eyskens F., Gautschi M. et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inher Metab Dis* 2017; 40(2): 171–176. DOI: 10.1007/s10545-016-9990-5
24. Fridovich-Keil J.L., Gubbels C.S., Spencer J.B., Sanders R.D., Land J.A., Rubio-Gozalbo E. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *J Inher Metab Dis* 2011; 34(2): 357–366. DOI: 10.1007/s10545-010-9221-4
25. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» (вместе с Положением об организации проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания, Рекомендациями по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания) [Electronic resource]. <https://ppt.ru/docs/prikaz/minzdravsotsrazvitiya/n-185-70165> (Ссылка активна на: 03.03.2020.) [Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation 22.03.2006 N185 About a mass examination of newborn children for hereditary diseases (together with the Regulation on the organization of a mass examination of newborn children for hereditary diseases, Recommendations on the taking of blood samples during the mass examination of newborn children for hereditary diseases) [Electronic resource]. URL: <https://ppt.ru/docs/prikaz/minzdravsotsrazvitiya/n-185-70165> (The link is active on: 03.03.2020.) (in Russ.)].
26. Lak R., Yazdizadeh B., Davari M., Nouhi M., Kelishadi R. Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD012272. DOI: 10.1002/14651858.CD012272.pub2
27. Rubio-Gozalbo M.E., Haskovic M., Bosch A.M., Burnyte B., Coelho A.I., Cassiman D. et al. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 86. DOI: 10.1186/s13023-019-1047-z
28. Özgün N., Celik M., Akdeniz O., Ozbek M.N., Bulbul A., An-lar B. Early neurological complications in children with classical galactosemia and p.gln188arg mutation. *Int J Dev Neu-rosci* 2019; 78: 92–97. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2019.07.004

Поступила: 23.06.20

Received on: 2020.06.23

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.