

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ГАЛАКТОЗЕМИИ

Елена Робертовна Еремина^{1,2}, Людмила Павловна Назаренко^{3,4}

(¹Бурятский государственный университет, ректор — д.п.н., проф., акад. РАО С.В. Калмыков; ²Республиканский перинатальный центр, гл. врач — к.м.н. А.В. Боголов; ³НИИ медицинской генетики СО РАМН, директор — проф., акад. РАМН В.П. Пузырёв, лаборатория наследственной патологии, руководитель — д.м.н., проф. Л.П. Назаренко;

⁴Сибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., акад. РАМН В.В. Новицкий)

Резюме. Представлено клиническое описание семейного случая классической галактоземии. У соматически здоровых родителей, не являющихся кровными родственниками, двое детей погибли в первый месяц жизни. Второму ребенку в результате неонатального скрининга на галактоземию был определен повышенный уровень общей галактозы в крови. Ребенку от третьей беременности со вторых суток жизни была назначена безлактозная диета, что в совокупности с проводимым лечением позволило скорректировать состояние новорожденного.

Ключевые слова: классическая галактоземия, неонатальный скрининг, мутации в гене галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы.

CLINICAL CASE OF CLASSICAL GALACTOSAEMIA

E.R. Eremina^{1,2}, L.P. Nazarenko^{3,4}

(¹Buryat State University, Ulan-Ude; ²Republican Perinatal Centre, Ulan-Ude; ³Scientific Research Institute of Medical Genetics Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk; ⁴Siberian State Medical University, Tomsk)

Summary. The clinical description of a family case of classical galactosaemia is presented. In the healthy parents who are not blood relatives, two children died the first month of a life. In the second child as a result of neonatal screening for galactosaemia the raised level of galactosa in blood has been defined. The child from the third pregnancy from second days of a life the diet without lactosa has been indicated, that in combination with the treatment allowed to correct the condition of the newborn.

Key words: classical galactosaemia, neonatal screening, mutations in the galactose-1-phosphate uridyl transferase gene.

Одной из наследственных болезней обмена углеводов является галактоземия. Известно несколько ферментов, участвующих в метаболизме галактозы, дефекты которых могут приводить к клиническим проявлениям заболевания (галактозо-1 фосфат уридилтрансфераза, галактокиназа, галактозо-4-эпимераза). Галактоземия I типа, или классическая галактоземия (OMIM 230400), возникает в период новорожденности и связана с дефицитом фермента галактозо-1 фосфат уридилтрансферазы (GALT; EC 2.7.7.12), участвующего в превращении галактозы в глюкозу. Накопление галактозы в крови и моче приводит к высоким внутриклеточным концентрациям 1-фосфат галактозы (gal-1-p), которую считают токсичной для нескольких тканей, особенно для печени, мозга и почек [9].

Клиническая симптоматика болезни появляется вскоре после приема грудного молока, при этом преобладают желудочно-кишечные и печеночные симптомы, включая отказ от приема пищи, рвоту, диарею, желтуху. Почечно-тубулярная дисфункция может нарастать вплоть до токсической почки. Задержка психомоторного развития с преобладанием психической составляющей прогрессирует и может усугубляться внутричерепной гипертензией, отеком мозга. Обычно наблюдается катаракта, развивающаяся с первых дней жизни [4]. Смерть пациента при отсутствии лечения наступает в течение первых недель жизни на фоне печеночной и церебральной недостаточности, часто развивается сепсис. Назначение безлактозной диеты вызывает регресс развившихся клинических признаков [5].

Наиболее эффективным подходом профилактики галактоземии принято считать неонатальный скрининг новорожденных, который позволяет выявлять этот дефект метаболизма углеводов. Массовый неонатальный скрининг направлен на диагностику классической галактоземии в пресимптоматической стадии заболевания, позволяет своевременно начать лечение и предотвратить тяжелую инвалидизацию [10]. В Бурятии доклиническая диагностика галактоземии начала проводиться с 2006 года в рамках Национального приоритетного проекта «Здоровье» [2].

Частота классической галактоземии среди ново-

рожденных варьирует от 1:26000 в Ирландии [15] до 1:400000 в китайской популяции [11] и 1:1000000 у японцев [14]. Средняя частота заболевания в Европе составляет 1:47000 [16]. По результатам скрининга новорожденных на наследственные болезни обмена веществ частота галактоземии в Краснодарском крае Российской Федерации составляет 1:19340 новорожденных [6], в Чувашской Республике — 1:39849 [3], тогда как в период 2006-2008 гг. среди более 120 000 новорожденных в Республике Башкортостан не родилось больных с этим заболеванием [7]. Согласно данным П.В. Новикова (2008), частота галактоземии в целом по стране равна 1:32692 [8].

Алгоритм подтверждающей диагностики галактоземии I типа включает определение активности фермента галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы (GALT) в цельной крови или форменных элементах крови и скрининг на частые мутации и полиморфизмы в гене GALT [1].

Мы представляем описание клинического случая галактоземии I типа в семье Г. Сведения о клинических проявлениях и течении заболевания у пациентов получены на основании анализа медицинской документации. Мать и отец ребенка соматически здоровы, кровное родство между собою отрицают.

Первая беременность закончилась самопроизвольными родами рождением девочки массой 4570 г при росте 58 см, оцененной по шкале Агар 4 балла на первой минуте и 6 баллов на пятой минуте жизни. Мать состояла на учете с 7 недель беременности, носительница цитомегаловирусной инфекции и хламидиоза. Состояние ребенка при рождении — средней тяжести за счет дыхательной недостаточности, синдрома угнетения ЦНС. На 18 час жизни произошло ухудшение состояния ребенка за счет судорожного синдрома, купированного на 4 сутки противосудорожной терапией. Со вторых суток жизни наблюдалась конъюгационная желтуха II степени с медленным угасанием к 25 суткам. При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости патологии не обнаружено. Состояние девочки в динамике ухудшилось за счет синдрома угнетения ЦНС, осложнившегося ДВС-синдромом и нарастанием полиорганной недостаточности.

Ребенок умер на 27 сутки жизни. При патологоанатомическом исследовании описаны: гипоксическое поражение ЦНС, перивентрикулярная лейкомаляция правого и левого полушарий головного мозга, обширные инфаркты мозжечка. К осложнениям основного заболевания отнесены: отек мягких мозговых оболочек и вещества головного мозга; острое венозное полнокровие и дистрофические изменения внутренних органов; геморрагический синдром — кровоизлияния субплевральные, в капсулу тимуса, эпикард, паранефральную клетчатку. Неонатальный скрининг на галактоземию ребенку не проводился.

Женщине даны следующие рекомендации: контрацепция — 1 год, планирование беременности, определение антител к ЦМВИ; учитывая I группу крови — определение антител по ABO системе, УЗИ щитовидной железы. Рекомендации по обследованию и лечению, в том числе санация цитомегаловирусной инфекции, женщиной не были выполнены.

От второй беременности родился мальчик с массой 4400 г, ростом 54 см, оценка по шкале Агар 7 баллов на первой минуте и 8 баллов на пятой минуте жизни. С третьих суток жизни отмечалось выраженное нарастание общего билирубина до 364 мкмоль/л, печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ), печень в размере не увеличена, желтуха. Состояние ребенка ухудшилось на 7 сутки за счет нарастания неврологической симптоматики — синдрома угнетения ЦНС, отмечены вялость, плохое сосание. Смерть наступила на 9 сутки. На аутопсии — врожденный фиброз печени (врожденная гиперплазия внутрипеченочных желчных протоков), изменения окраски слизистых и серозных оболочек до землистого цвета, геморрагический синдром, отек мягких мозговых оболочек и вещества головного мозга.

В результате проведения неонатального скрининга на наследственные заболевания у ребенка выявлен повышенный уровень общей галактозы — 67 мг/дл. Повторно определить уровень общей галактозы в крови не удалось. Рекомендации врача-генетика о необходимости обследования на носительство мутаций в гене GALT супруги не выполнили.

Третья беременность закончилась оперативными родами рождением мальчика массой 5480 г, ростом 58 см, оценка по шкале Апгар 7 баллов на первой минуте и 7 баллов на пятой минуте жизни. Через 2 часа после рождения произошло нарастание дыхательной недостаточности и цианоза, отмечены периодические судорожные подергивания диафрагмы, ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких. К концу первых суток жизни дыхательная недостаточность прогрессировала, сохранялась артериальная гипотензия с тахикардией. Отмечены тонические судороги конечностей, диафрагмы, оперкулярные пароксизмы, которые удалось купи-

ровать противосудорожной терапией. С рождения у мальчика отмечен пограничный уровень билирубина, который нарастал с первых суток, умеренная гипогликемия. Живот обычной формы и мягкий, печень +3,0 см, селезенка увеличена на 1,0 см. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости — перипортальный фиброз. После проводимой кардиоволемической, противосудорожной и седативной терапии, коррекции гипогликемии, состояние улучшилось. На 6 сутки мальчик снят с искусственной вентиляции легких и переведен в педиатрическое отделение.

С учетом повышенного уровня общей галактозы по результатам неонатального скрининга у второго ребенка в данной семье врач-генетик назначил безлактозную диету со вторых суток жизни, на фоне которой отклонений в данном показателе по результатам неонатального скрининга на галактоземию не было обнаружено. В биологическом материале, направленном в лабораторию наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра Российской Академии медицинских наук (руководитель — к.м.н. Е.Ю. Захарова), определена активность галактозо-1 фосфат уридилтрансферазы у родителей и ребенка. У мальчика активность фермента резко снижена и составляет менее 1% от нормы, у матери — нижняя граница нормы, у отца — ниже нормативного значения. В гене GALT у пробанда выявлены частые мутации Q188R и K285N в гетерозиготном состоянии, отец является носителем мутации K285N, мать — мутации Q188R. Мальчику поставлен диагноз наследственная галактоземия, тип I.

Среди известных к настоящему времени более 180 различных мутаций в гене GALT, картированном на 9p13, одной из самых распространенных является Q188R [13]. Мутация Q188R возникла в Центральной Европе около 20000 лет назад [12], встречается у 50-70% больных галактоземией в популяциях Европы и Северной Америки [15, 16, 13]. У больных галактоземией, имеющих мутацию Q188R в гомозиготном состоянии, практически полностью отсутствует активность галактозо-1 фосфат уридилтрансферазы, что определяет тяжелые клинические проявления болезни у детей [17].

Мутация K285N возникла позже по сравнению с мутацией Q188R в Восточной Европе после основных европейской миграций, встречается у 25-40% больных галактоземией. [12] и определяет выраженную степень клинических проявлений болезни [17].

Вероятно, дети от двух предыдущих беременностей в семье Г. также имели данное заболевание. Анализ медицинской документации семьи Г. показывает невысокую информированность медицинских работников и пациентов о клинических проявлениях классической галактоземии и существующих сложностях в клинической диагностике этого состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воскобоева Е.Ю., Байдакова Г.В., Денисенков А.И. и др. Галактоземия в России: молекулярно-генетические особенности, неонатальный скрининг, подтверждающая диагностика // Медицинская генетика. — 2009. — №6. — С.25-33.
2. Еремина Е.Р., Дугарова Г.О., Цыренова В.Б. и др. Массовое обследование новорожденных на наследственные заболевания обмена веществ в Республике Бурятия // Актуальные проблемы регионального здравоохранения. — Улан-Удэ: Изд-во ГУЗ РЦМП МЗ РБ, 2008. — С.285-288.
3. Краснов М.В., Кириллов А.Г., Краснов В.М. и др. Наследственные болезни у детей // Практическая медицина. — 2009. — №07 (09). — С.45-52.
4. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. — М.: Фохат, 2005. — 364 с.
5. Кузьмичева Н.А., Калининкова С.Г., Новиков П.В. Галактоземия: диагностика и неонатальный скрининг // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. — №1. — С.40-44.
6. Матулович С.А. Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни обмена как часть системы медико-

- генетической помощи населению: Автореф. дисс. ...д-ра мед. наук. — М., 2009. — 44 с.
7. Мурзабаева С.Ш. Оптимизация медико-генетической службы Республики Башкортостан: Автореф. дисс. ...д-ра мед. наук. — М., 2010. — 43с.
8. Новиков П.В. Наследственная патология в структуре болезней детского возраста и организация медико-генетической помощи детям в Российской Федерации // Медицинская генетика. — 2008. — Т.7. — N 12. — С. 3-7.
9. Строкова Т.В., Журкова Н.В., Павловская Е.В. и др. Наследственные метаболические болезни печени: нарушения метаболизма углеводов // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т. 4. — №5. — С. 28-37.
10. Тебиева И.С., Лакзуева Ф.К., Логачев М.Ф. и др. Опыт мировой и отечественной практики неонатального скрининга на наследственные заболевания // Педиатрия. — 2012. — Т.91. — №1. — С. 128-132.
11. Cheung K.L., Tang N.L., Hsiao K.J., et al. Classical galactosaemia in Chinese: A case report and review of disease incidence. // J. Paediatr. Child Health. — 1999. — Vol. 35(4). — P. 399-400.

12. Flanagan J.M., McMahon G., Chia B.S.H., et al. The role of human demographic history in determining the distribution and frequency of transferase-deficient galactosaemia mutations // Heredity. — 2010. — V.104. — P.148-154.

13. Gort L., Boleda M.D., Tyfield L., et al. Mutational spectrum of classical galactosaemia in Spain and Portugal // Journal of Inherited Metabolic Disease. — 2006. — V. 29(6). — P.739-42.

14. Hirokawa H., Okano Y., Asada M., et al. Molecular basis for phenotypic heterogeneity in galactosaemia: Prediction of clinical phenotype from genotype in Japanese patients. // Eur. J. Hum. Genet. — 1999. — V.7. — P. 757-764.

15. Murphy M., McHugh B., Tighe O., et al. Genetic basis of transferase-deficient galactosaemia in Ireland and the population history of the Irish Travellers // Europ. J. Hum. Genet. — 1999. — V.7 (5). — P. 549-554.

16. Suzuki M., West C., Beutler E. Large-scale molecular screening for galactosemia alleles in a pan-ethnic population // Hum. Genet. — 2001. — Vol. 109 (2). — P. 210-215.

17. Tyfield L., Reichardt J., Fridovich-Keil J., et al. Classical galactosemia and mutations at the galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) gene // Human Mutation. — 1999. — V.13(6). — P.417-430.

Информация об авторах: Еремина Елена Робертовна — доцент, к.м.н., заведующий медико-генетической консультацией, 670009, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, абонентский ящик 729; факс (3012) 428255, тел. (3012) 674432; e-mail: ereelrob@rambler.ru; Назаренко Людмила Павловна — руководитель лаборатории, д.м.н., профессор.

© ЖЕЛТОВСКИЙ Ю.В., ПЕШКОВ Е.В., КАНЯ О.В., ГРИШИНА Л.П., РОЖАНСКАЯ Е.В., СИСЕНКОВА А.Ю. — 2012

УДК: 616-006.34:[615.28+615.849]-089.8

ПЕРВИЧНАЯ САРКОМА СЕРДЦА

Юрий Всеволодович Желтовский^{1,2}, Евгений Валерьевич Пешков², Олег Витославович Каня³, Людмила Петровна Гришина^{3,4}, Елена Вячеславовна Рожанская³, Александра Юрьевна Сисенкова³
(¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах; ²Иркутская областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин, Иркутский кардиохирургический центр, руководитель — д.м.н. Ю.В. Желтовский; ³Иркутское областное патологоанатомическое бюро, начальник бюро — к.м.н., доцент Л.П. Гришина; ⁴Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н. проф. И.В. Малов)

Резюме. Первичная саркома сердца достаточно редкая патология с плохим прогнозом для жизни. Хирургическое лечение этих больных продлевает их жизнь с удовлетворительным качеством. Для гистологического варианта саркомы необходимо иммунофенотипирование, что в случае рецидива опухоли позволит более эффективно использовать терапевтические противоопухолевые мероприятия.

Ключевые слова: первичная саркома сердца, диагностика, операция, гистологические варианты.

PRIMARY SARCOMA OF THE HEART

Yu. V. Zheltovsky^{1,2}, E. V. Peshkov², O. V. Kanya³, L. P. Grishina^{3,4}, E. V. Rozhanskaya³, A. Yu. Sisenkova³

(¹Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, ²Irkutsk Regional Clinical Hospital,

³Irkutsk Pathoanatomical Bureau, ⁴Irkutsk State Medical University)

Summary. Primary sarcoma of the heart is rather rare pathology resulting in grave prognosis. Surgical treatment of these patients prolongs their life with satisfactory quality. For histological variant of sarcoma immunophenotyping is necessary, the in the case of the tumor recurrence enables to use therapeutic antitumoraе measures more efficiently.

Key words: primary sarcoma of the heart, diagnostics, operation, histological variants.

Первичные опухоли сердца — редкие болезни. Отсутствие в сердце активно пролиферирующих, прежде всего эпителиальных тканей, обуславливают редкость первичных неоплазм, особенно злокачественных.

Распространённость составляет от 0,002 до 0,1% [9]. Более 80% опухолей сердца являются доброкачественными [8]. Представителем первичных злокачественных неоплазм является саркома, встречающаяся в любом возрасте. Саркома может формироваться из любых клеточных элементов стенок сердца, чем определяется многообразие её гистологических вариантов. Самыми распространенными являются: ангиосаркома, злокачественная фиброзная гистiocитом, недифференцированная плеоморфная саркома, фибросаркома и миксоидная фибросаркома, синовиальная саркома, липосаркома, саркома Капоши [2,3,4]. Прогноз жизни при злокачественных опухолях сердца плохой [1]. Большинство больных умирает от нарушений гемодинамики, инвазивного роста опухоли, метастазов в другие органы. Выживаемость пациентов со злокачественными опухолями сердца после хирургического лечения составляет от 10 до 15 месяцев [6, 7]. Одним из важных критериев, влияющих на прогноз заболевания является уровень митотической активности опухоли [3].

Приводим наблюдение из собственной практики случая первичной саркомы сердца.

Больная Б., 41 года, поступила в Иркутский кардиохирургический центр ГБУЗ ИОКБ 09.02.2011г. с жалобами на одышку, сухой кашель, эпизоды сердцебиения в покое. Повышение температуры до 37,2°С, слабость, потливость, снижение массы тела. Считает себя больной с августа 2010 г.: два эпизода повышения температуры до 38°С и выше. По поводу ОРЗ лечилась амбулаторно, провела курс антибактериальной терапии (цефалоспорины 2 поколения) с клиническим эффектом. Температура нормализовалась, но появились выше перечисленные жалобы, степень выраженности которых прогрессировала. За 15 дней до госпитализации появилась одышка в покое в горизонтальном положении. С диагнозом «Первичный инфекционный эндокардит с поражением митрального клапана» госпитализирована в стационар по месту жительства с последующим переводом в кардиохирургический центр ГБУЗ ИОКБ. После проведения общеклинического обследования выполнена транстигностическая ЭхоКГ: восходящий отдел аорты не расширен, митральный клапан (МК) — створки значительно утолщены до 4-5 мм., подвижные. Градиент 5,8 мм рт. ст., S митрального отверстия 4,02 кв.см. Регургитация в левое предсердие 3 ст. Зон гипо-акинезии не определяется. Расчетное давление в правом желудочке 80 мм. рт. ст. На желудочковой поверхности обеих створок определяется гиперэхогенное образование без четких контуров и капсулы. На передней