

И.М. Сутулина, С.Ю. Краева

Кемеровская государственная медицинская академия,
МУЗ Детская городская клиническая больница № 5,
г. Кемерово

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГАЛАКТОЗЕМИИ, ВЫЯВЛЕННОЙ НЕОНАТАЛЬНЫМ СКРИНИНГОМ

Представлен случай галактоземии, выявленной неонатальным скринингом. В возрасте 2,5 недель у ребенка развились типичные клинические проявления галактоземии. С 20-дневного возраста после установления диагноза галактоземии проводилась диетотерапия безлактозной питательной смесью. В возрасте 1 года ребенок практически здоров.

Ключевые слова: галактоземия, неонатальный скрининг.

I.M. Sutulina, S.Ju. Kraeva

**DISTINCTIVE FEATURES OF CLINICAL GALACTOSEMIA COURSE DISPLAYED
BY NEONATAL SCREENING**

The case of galactosemia displayed by neonatal screening has been produced. At the age of 2,5 weeks there were typical clinical galactosemia presentations in the infant's health. After the diagnosis a lactose-free formula dietotherapy has been provided for a twenty-day old infant. At the age of one year the child is nearly healthy.

Key words: galactosemia, neonatal screening.

Одним из тяжелых наследственных заболеваний, включенных в неонатальный скрининг, является галактоземия. Известны три вида дефектов ферментов, участвующих в метаболизме галактозы: галактоземия 1 типа, обусловленная недостаточностью фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, галактоземия 2 типа, связанная с дефицитом галактокиназы, и галактоземия 3 типа, вызванная дефицитом галактозо-4-эпимеразы [1]. Все эти ферменты участвуют в превращении галактозы, входящей в состав молочного сахара – лактозы, в глюкозу. Как и большинство фатальных наследственных болезней обмена веществ, галактоземия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Вследствие ферментативной недостаточности, в организме происходит накопление галактозы и ее метаболитов, оказывающих токсическое действие на обменные процессы во многих органах и тканях, поражая головной мозг, печень, почки, кишечник, клетки крови [2].

Корреспонденцию адресовать:

Сутулина Ирина Михайловна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГОУ ВПО «Кемеровская государственная
медицинская академия».
Тел. раб.: 8(3842)73-46-64.
e-mail: sutulinaim@rambler.ru

Частота галактоземии в России не известна, так как заболевание ранее практически не диагностировалось ввиду, как правило, фульминантного течения заболевания, клинически напоминающего тяжелую внутриутробную инфекцию, или осложняющегося септическим процессом. Данные о частоте заболевания в других странах достаточно вариабельные. Так, в Норвегии частота ее составляет 1 : 96000 живых новорожденных, в Германии – 1 : 40000, в Японии выявлены лишь единичные случаи заболевания [3].

У детей с галактоземией при рождении проявления заболевания отсутствуют, симптоматика появляется при кормлении ребенка женским молоком или молочными смесями, содержащими лактозу. Заболевание дебютирует, как правило, на первой-второй неделе жизни. Первые симптомы достаточно неспецифичны: срыгивания, плохая прибавка массы тела, диарея. Затем присоединяются признаки поражения печени: гепато- или гепатоспленомегалия, асцит, гипербилирубинемия, повышение уровня печеночных ферментов, нередко гипогликемия. Поражение печени при галактоземии является одной из ведущих причин смерти, так как в течение первого полугодия жизни нередко развивается острая печеночная недостаточность. Токсическое действие на нервную систему проявляется отеком мозга, экстрапирамидными и мозжечковыми нарушениями.

У больных с подострым течением заболевания и большей продолжительностью жизни формируется задержка психомоторного развития. Нарушение синтетической функции печени и токсическое поражение стенок капилляров могут быть причиной геморрагического синдрома. Характерно развитие гемолитической анемии вследствие повреждения эритроцитов. Одним из токсических проявлений является угнетение бактерицидной активности лейкоцитов, что способствует развитию сепсиса. Особенно типичен сепсис колибациллярной этиологии, так как повышенный уровень галактозы и ее метаболитов в крови способствует росту кишечной палочки. У детей, не получающих лечение, уже к концу первого месяца жизни может сформироваться катаракта, в связи с отложением в хрусталике одного из метаболитов галактозы — галактитола.

Неонатальный скрининг на галактоземию в России проводится с 2006 года. Основным методом лечения галактоземии является немедленное, при постановке диагноза, назначение диетотерапии с полным исключением лактозы. В питании детей используются безлактозные смеси. Исключение продуктов, содержащих лактозу, должно быть пожизненным.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Ребенок К., от молодых родителей (25 и 27 лет). Мать страдает хроническим пиелонефритом, ожирением 1 степени, имеет диффузный нетоксический зоб. Мальчик родился от первой беременности, протекавшей с сочетанным гестозом (нефропатия), отмечались признаки хронической гипоксии плода. Роды при сроке гестации 39 недель, через естественные родовые пути. Масса тела при рождении — 3200 г, длина тела — 53 см, окружность головы — 33 см, оценка по Апгар — 7/8 баллов. В родильном зале через 5 минут после рождения ребенок приложен к груди. В последующем мальчик находился на грудном вскармливании, по впечатлению матери, сосал активно, срыгивания не отмечались. Пуповинный остаток отпал на 3 сутки. В возрасте 2,5 дней отмечена желтуха 1 степени по Кремеру, к 4 дню усилившаяся до 3 степени. Физиологическая потеря массы тела составила 300 г. Состояние ребенка в период пребывания в родильном доме оценивалось как удовлетворительное.

Обследование в родильном доме включало контроль уровня гликемии через 6 часов после рождения — 2,6 ммоль/л; общий анализ крови в возрасте 4 дней — гемоглобин 195 г/л, эритроциты $6,1 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,9, лейкоциты $12,0 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула — Э 1 %, С 41 %, Л 45 %, М 13 %; нейросонография и консультация невролога в возрасте 5 дней — патологии не выявлено. В возрасте 4 суток проведен забор крови для скрининга на наследственные заболевания (гипоти-

реоз, фенилкетонурия, галактоземия, адрено-гипофизарный синдром, муковисцидоз).

В роддоме проводилось лечение: викасол 1 % - 0,3 мл внутримышечно однократно, фототерапия в возрасте 4-5 суток. Проведена вакцинация против гепатита и туберкулеза.

Ребенок был выписан домой в возрасте 5 дней с массой тела 2992 г (дефицит 7,4 %), желтухой 2 ст. Диагноз при выписке: «Практически здоров, риск перинатальной энцефалопатии и тугоухости, группа здоровья 2а».

В шестидневном возрасте ребенок осмотрен участковым педиатром, отмечены удовлетворительное общее состояние, нормальная выраженность физиологических рефлексов новорожденного, желтуха 2 ст. по Кремеру, активное сосание груди, желтый кашицеобразный стул, при пальпации печени нижний край определен на 2 см ниже реберного края, при пальпации селезенки — на 0,5 см ниже реберного края. При последующих осмотрах в возрасте 6 и 12 дней участковый педиатр какой-либо динамики в состоянии ребенка не отметил.

В 17 дней участковый педиатр обратил внимание на вялость и пониженное питание ребенка, несмотря на активное сосание, усиление желтухи (рис. 1). Появились нечастые срыгивания (2-3 раза в день). Масса ребенка составляла 2920 г. При контрольном кормлении установлено, что ребенок высосал только 26 г грудного молока. Были даны рекомендации: частые прикладывания к груди, докорм молочной смесью по 50-80 мл, назначен элькар, матери даны рекомендации по лечению гипогалактии. Однако в последующие дни состояние ребенка продолжало ухудшаться, нарастала вялость, появилась анорексия.

Рисунок 1
Ребенок К. в возрасте 17 дней



В возрасте 19 дней из генетической лаборатории получена информация о положительном результате

Сведения об авторах:

Сутулина Ирина Михайловна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой факультетской педиатрии Кемеровской государственной медицинской академии, г. Кемерово, Россия.

Краева Светлана Юрьевна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных МУЗ «Детская городская клиническая больница № 5», г. Кемерово, Россия.

скрининга на галактоземию (содержание галактозы — 81 мг/дл при норме до 7 мг/дл). При повторном исследовании диагноз галактоземии был подтвержден (в возрасте 20 дней содержание галактозы в крови составило 94 мг/дл).

В возрасте 21 дня ребенок госпитализирован в отделение патологии новорожденных Детской городской клинической больницы № 5 г. Кемерово. При поступлении состояние ребенка тяжелое. Самостоятельно не сосал. Кожные покровы бледные, желтушные, с сероватым оттенком, «тени» вокруг глаз. Склеры желтушные. Подкожно-жировой слой истончен на животе, груди и бедрах, тургор мягких тканей снижен. Масса тела 2820 г, дефицит массы тела — 22 %. Окружность головы — 36,5 см (прибавка 3,5 см). Реакция на осмотр вялая, негативная. Двигательная активность снижена. Мышечный тонус умеренно повышен, физиологические рефлексы опоры, автоматической ходьбы, ползания скованные, отсроченные. Голова долихоцефалической формы, большой родничок 3 × 3 см, расхождение сагиттального шва до 4 мм. Частота дыхания — 47 в мин., при аускультации легких дыхание ослаблено, хрипов нет. Сердечные тоны ритмичные, приглушены, с частотой 144 в мин., выслушивался систолический шум. Живот умеренно вздут. Печень выступает на 5 см ниже реберного края, селезенка — на 2 см. Стул темный, зернистый, 4-5 раз в сутки.

При обследовании выявлено: гемолиз (гемоглобин 117 г/л, эритроциты $3,4 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты 86 ‰), прямая гипербилирубинемия (общий билирубин 84 мкмоль/л, прямой 72 мкмоль/л, непрямой 11 мкмоль/л), гипопротейнемия (общий белок сыворотки крови 41 г/л), гипокальциемия (1,9 ммоль/л), гиперферментемия (АЛТ 0,70 мм/л, АСТ 0,70 мм/л), признаки отека мозговой ткани по данным УЗИ (повышенная эхогенность, щелевидный просвет желудочков).

Клинический диагноз: «Галактоземия 1 типа, декомпенсированная, осложненная гипотрофией 2 степени».

Начато проведение диетотерапии: смесь «НАН безлактозный» (на начальном этапе через зонд), грудное вскармливание исключено полностью. Назначены витамин Д₃, креон, урсосан, элькар, пирацетам.

На фоне терапии состояние ребенка улучшилось, мальчик начал самостоятельно сосать, прекратились срыгивания, повысилась двигательная активность, появились стабильные прибавки массы тела.

В возрасте 1 месяца 10 дней (через 19 дней с момента госпитализации) ребенок выписан из отделения в удовлетворительном состоянии. Масса тела при выписке — 3828 г, дефицит массы тела уменьшился до 7 %. Ребенок начал улыбаться, удерживать голову, двигательная активность и мышечный тонус нормализовались. Размеры печени и селезенки к моменту выписки остались увеличенными (нижний край печени ниже реберного края на 4 см, селезенки — на 1 см). Уровень гемоглобина составил 121 г/л, однако количество ретикулоцитов было повышенным (67 ‰), нормализовались показатели билирубина,

ферментов, кальция, белка, картина нейросонографии. Ребенок осмотрен офтальмологом и неврологом — патологии не выявлено.

В последующем ребенок продолжал вскармливаться смесью «НАН безлактозный». Начиная с 6 месяцев, последовательно по возрасту, были введены прикормы — овощное пюре, безмолочные каши, мясной фарш, фруктовые соки и пюре. Из питания исключались продукты, содержащие лактозу. Подбор продуктов осуществлялся с учетом содержания в них галактозы (не более 10-15 мг/100 г продукта).

Прибавки массы тела и роста в течение первого года жизни соответствовали физиологическим, в 3 месяца масса тела составила 5800 г, рост — 54 см; в 6,5 месяцев — 8000 г и 73 см, соответственно; в 9 месяцев — 9200 г и 76 см; в 1 год — 10400 г и 79 см. Прорезывание зубов началось с 5 месяцев, в 1 год — 8 зубов.

Психомоторное развитие соответствовало возрасту: устойчиво сидеть начал с 5,5 месяцев, ползать — с 7 месяцев, ходить — с 10 месяцев. В возрасте 1 года ребенок самостоятельно ходит, встает без поддержки, отчетливо говорит 5 слов, понимает их значение, играет с игрушками. Коэффициент психического развития в возрасте 1 года — 108 % (уровень, соответствующий нормальному психическому развитию — 91-111 %).

Ребенок ежеквартально наблюдался неврологом и офтальмологом: патологические изменения в неврологическом статусе и в средах глаз отсутствовали.

В течение первого полугодия жизни постепенно отмечалось уменьшение печени и селезенки до нормальных размеров. В возрасте 1 года нижний край печени пальпировался у края реберной дуги, селезенка не пальпировалась.

Уровень гемоглобина в возрасте 6 месяцев — 126 г/л, в возрасте 1 года — 132 г/л, количество ретикулоцитов в пределах нормы.

Содержание галактозы в крови в динамике соответствовало норме (3,65 мг/дл — в 3 месяца, 2,98 мг/дл — в 6 месяцев, 1,65 мг/дл — в 1 год).

В возрасте 9 месяцев ребенок перенес острую респираторную вирусную инфекцию средней степени тяжести, проявляющуюся гипертермией (до 38,8°C) в течение 2 суток и катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей.

Таким образом, у ребенка (рис. 2), страдающего галактоземией, на фоне диетотерапии с применением питательной безлактозной смеси «НАН безлактозный» получена полная компенсация заболевания.

До настоящего времени вопрос о целесообразности включения галактоземии в неонатальный скрининг остается предметом дискуссий, так как в литературе имеются указания на то, что, несмотря на диетотерапию, жизнеспособность, здоровье и нормальное развитие детей с галактоземией являются сомнительными в связи с эндогенным синтезом галактозы в организме человека [4, 5]. В представленном случае быстрое прогрессирование заболевания позволяло прогнозировать ранний неблагоприятный исход при естественном течении болезни. Выявление

Рисунок 2
Ребенок К. в возрасте 1 года



больного при неонатальном скрининговом исследовании и назначение безлактозной диеты дали возможность не только сохранить жизнь ребенка, но и

способствовали полному купированию патологических проявлений и нормальному его физическому и психомоторному развитию.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Студеникин, В.М. Галактоземия у детей: мультидисциплинарные аспекты болезни /Студеникин В.М., Шелковский В.И., Курбайтаева Э.М. //Вопросы практической медицины. – 2007. – № 3. – С. 62-68.
2. Куцев, С.И. Галактоземия: клиничко-генетическая характеристика /Куцев С.И. //Вопросы практической медицины. – 2006. – № 1. – С. 86-89.
3. Захарова, Е.Ю. Галактоземия 1 типа: клинические проявления, диагностика и лечение /Захарова Е.Ю., Воскобойникова Е.Ю., Байдакова Г.В. //Вопросы практической медицины. – 2006. – № 6. – С. 56-59.
4. Краснополская, К.Д. Наследственные болезни обмена веществ /Краснополская К.Д. – М., 2005. – 364 с.
5. Cognitive functioning, neurologic status and brain imaging in classical galactosemia /Kaufman F.R., McBride-Chang C., Manis F.R. et al. //Eur. J. Pediatr. – 1995. – Vol. 154(2). – P. 2-5.



КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ УМЕНЬШАЕТ СМЕРТНОСТЬ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Кесарево сечение, кажется, улучшает выживание большинства младенцев, родившихся на 22-25 неделях беременности, показали результаты нового исследования. Эта ассоциация отмечалась независимо от нескольких факторов риска, указывающих на необходимость данной процедуры.

Используя данные о рождении и смертности детей в США с 2000 по 2003 год, доктор Michael H. Malloy (University of Texas Medical Branch in Galveston) и коллеги изучили влияние кесарева сечения на неонатальную выживаемость у глубоко недоношенных детей. В анализ были включены данные по 13733 смертельным исходам и 106809 выжившим детям. Доктор Меллоу сообщает о полученных результатах в августовском выпуске "Pediatrics".

При более чем 80 % беременностей, закончившихся родами на сроке от 22 до 31 нед. беременности, был, по крайней мере, один фактор риска для кесарева сечения, включая многоплодные роды, ягодичное предлежание плода, аномалии плода или осложнения в родах.

Тем не менее, ученые пишут, несмотря на преимуществва в отношении выживаемости при родах посредством кесаревого сечения для самых незрелых младенцев, необходимо принимать во внимание риски, связанные с нарушением развития нервной системы в столь раннем возрасте.

Источник: Solvay-pharma.ru