

Г.В. Яцык, Т.Э. Боровик, М.Д. Митиш, Т.В. Бушуева, Е.П. Бомбардинова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Галактоземия у новорожденного

ГАЛАКТОЗЕМИЯ ОТНОСИТСЯ К ЧИСЛУ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОТОРЫХ ОСНОВАНО НА ДИЕТОТЕРАПИИ. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И АДЕКВАТНЫЙ ПОДБОР ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ И СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ УЛУЧШАЮТ ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ БОЛЬНОГО РЕБЕНКА. В СТАТЬЕ ОПИСАН СЛУЧАЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ГАЛАКТОЗЕМИИ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА. ПОКАЗАНО, ЧТО НЕСМОТРИ НА УСТАНОВЛЕНИЕ ДИАГНОЗА НА ВТОРОМ МЕСЯЦЕ ЖИЗНИ, ВСЛЕДСТВИЕ АДЕКВАТНОГО ПОДБОРА ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИЕТО- И ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, УДАЛОСЬ ДОСТИГНУТЬ КОМПЕНСАЦИИ ВРОЖДЕННОГО ДЕФЕКТА МЕТАБОЛИЗМА ГАЛАКТОЗЫ И ОПТИМИЗИРОВАТЬ ПРОГНОЗ ОТДАЛЕННОГО РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, ГАЛАКТОЗЕМИЯ, ДИЕТОТЕРАПИЯ, НОВОРОЖДЕННЫЕ ДЕТИ.

Контактная информация:

Яцык Галина Викторовна,
доктор медицинских наук,
профессор, заведующая отделением
для недоношенных детей Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 132-74-92
Статья поступила 16.12.2006 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

Проблемы своевременного выявления наследственной патологии обмена веществ в последние годы приобретают особую актуальность. Это обусловлено стойкой тенденцией к снижению перинатальной и неонатальной смертности в большинстве развитых стран и увеличению в популяции числа новорожденных детей с наследственной патологией. Прогноз заболевания в этих случаях зависит от максимально ранней диагностики и своевременного начала патогенетически обоснованной терапии.

Трудности диагностики наследственных метаболических нарушений обусловлены отсутствием специфической клинической симптоматики в первые дни и месяцы жизни ребенка. Поэтому для раннего выявления врожденных нарушений метаболизма используется скрининг-тестирование, проводимое на 4–5 сут жизни новорожденного ребенка. В настоящее время за рубежом существуют тесты для выявления фенилкетонурии, гипотиреоза, гомоцистинурии, тирозинемии, гистицинемии, лейциноза, галактоземии и других нарушений обмена [1]. В России многие годы проводился массовый неонатальный скрининг лишь на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз, а с февраля 2006 г. начата диагностика еще трех заболеваний: галактоземии, муковисцидоза и адреногенитального синдрома [2].

Галактоземия — нарушение углеводного обмена, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание имеет несколько форм, обусловленных врожденной недостаточностью одного из трех ферментов, участвующих в метаболизме галактозы: галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, галактокиназы и уридиндифосфат-глюкозо-4-эпимеразы (УДФ-Э). Основным источником галактозы является лактоза — дисахарид, в большом количестве содержащийся в молоке и молочных продуктах. В кишечнике молочный сахар (лактоза) под действием фермента лактазы расщепляется на глюкозу и галактозу, затем галактоза всасывается и в печени превращается в глюкозу. При классической форме галактоземии значительно снижается активность фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы. В результате нарушения ферментативной активности в биологических средах организма накапливаются продукты аномального углеводного обмена (галактоза, галактозо-1-фосфат, галактитол и другие), которые вызывают поражение центральной нервной системы (ЦНС), паренхиматозных органов, провоцируют развитие ката-

107

G.V. Yatsyk, T.E. Borovik, M.D. Mitish, T.V. Bushueva,
Ye.P. Bombardirova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Galactosemia in newborn children

GALACTOSEMIA IS A HEREDITARY DISEASE, THE PATHOGENETIC TREATMENT OF WHICH IS BASED ON DIETOTHERAPY. EARLY DIAGNOSING AND THE ADEQUATE CHOICE OF THE DIET IMPROVE THE DEVELOPMENT FORECASTS FOR THE ILL CHILD. THE ARTICLE DESCRIBES A CLASSICAL GALACTOSEMIA CASE IN A NEWBORN. IT IS SHOWN THAT DESPITE DIAGNOSING THE DISEASE ON THE SECOND MONTH OF LIFE, THE ADEQUATE SELECTION OF ETIOPATHOGENETIC DIETOTHERAPY AND ETIOTROPIC THERAPY OF THE CONCURRENT DISEASES HELPED COMPENSATE THE INBORN GALACTOSE METABOLISM DEFECT AND OPTIMIZE THE LONG-TERM FORECAST FOR THE CHILD.

KEY WORDS: INBORN METABOLISM DYSFUNCTIONS, ALACTOSEMIA, DIETOTHERAPY, NEWBORN CHILDREN.

ракты. Наиболее серьезный прогноз имеют неонатальные формы галактоземии, которые имеют тенденцию к быстрому прогрессированию, тяжелому течению и могут завершиться летальным исходом [3, 4].

В популяции белого населения галактоземия встречается с частотой 1:40 000–1:45 000 новорожденных детей стран Европы и США и относится к числу наследственной патологии со средней распространенностью. Поэтому, наряду со скринингом в диагностике этого заболевания большое значение имеют тщательный сбор генеалогического анамнеза (в том числе наличие родственных браков, непереносимость молочных продуктов у членов семьи), а также клиническая оценка состояния ребенка. Важную роль играет осмотр генетика и выявление новорожденных детей со следующими признаками: превышение порога стигматизации, изменение цвета кожи, мочи, специфический запах мочи, неадекватная реакция на пищу (женское молоко или стандартные молочные смеси), увеличение паренхиматозных органов, интоксикация неясного происхождения, желтуха неясной этиологии и др.

Клинические проявления галактоземии у новорожденных не имеют четкой специфичности, однако характерно возникновение неадекватной реакции после первых кормлений женским молоком или молочными смесями (рвота, диарея, вялость), что чаще всего расценивается, как проявление другой патологии.

Патогенетически обоснованным методом лечения галактоземии является диетотерапия. В основе ее лежит пожизненное исключение из питания молока, включая женское, и всех молочных продуктов, являющихся основным пищевым источником галактозы. Новорожденным детям с подозрением на галактоземию назначают специализированные смеси, не содержащие лактозу (на основе изолята сои, а также безлактозные казеинпредоминантные смеси и смеси на основе гидролизата казеина) [5–7]. Даже при тяжелых неонатальных формах галактоземии прогноз для жизни ребенка и течения заболевания зависит от сроков назначения патогенетической и симптоматической терапии.

В связи с этим заслуживает внимания случай галактоземии, диагностированный у ребенка в возрасте 1 мес и 8 дней, находившегося на лечении в отделении для недоношенных детей Научного центра здоровья детей РАМН с 28.03.06 по 21.04.06. Диагноз установлен до введения массового неонатального скрининга на галактоземию.

Из анамнеза известно, что мальчик родился у матери 25 лет, страдающей бесплодием в течение 5 лет (поликистоз яичника). Беременность первая, протекала на фоне терапии метилпреднизолоном с 12 нед (угроза прерывания), в 28 нед наложены швы на шейку матки. На 2–3 нед беременности в течение 3 дней женщина перенесла ОРВИ с повышением температуры до 37,5°C. Роды на 38–39 нед со стимуляцией. Ребенок родился с массой тела 3340 г, длиной тела 49 см, окружностью головы 35 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. В родильном доме ребенку проведена вакцинация БЦЖ и против гепатита В. На 4-е сут жизни мальчик выписан домой в удовлетворительном состоянии. С рождения ребенок находился на грудном вскармливании, но сосал вяло, срыгивал, временами «фонтаном», и к 18 сут жизни в связи с потерей массы тела на 18% от массы при рождении был госпитализирован по месту жительства в реанимационное отделение, где находился в течение 13 дней.

В отделение для недоношенных детей Научного центра здоровья детей РАМН мальчик был переведен с диагнозом: внутриутробное инфицирование, гипотрофия 2-й степени, синдром упорной рвоты. При поступлении состояние

расценивалось как тяжелое за счет синдрома угнетения ЦНС, дыхательной недостаточности, обусловленной гепатоспленомегалией, асцитом. При осмотре обращали на себя внимание периферический цианоз, серость кожных покровов, выраженная венозная сеть на передней стенке живота и груди, единичные стрии за счет резкого увеличения живота в объеме, угнетение рефлексов новорожденного, слабый, болезненный крик, страдальческое выражение лица. В легких дыхание слегка ослабленное, хрипы не выслушивались, частота дыхания до 70 в мин. Тоны сердца звучные, на верхушке выслушивался грубый систолический шум, занимающий всю систолу. Частота сердечных сокращений до 170–180 в мин. Живот напряжен, увеличен в объеме (42 см), трудно поддавался пальпации, печень выступала на 4,0 см из-под реберного края, селезенка — на 2,0 см. В переводном эпикризе была информация о подозрении на наличие признаков катаракты (осмотр окулиста от 23.03). Все это позволило предположить наличие у ребенка галактоземии, поэтому со дня поступления мальчик был переведен на искусственное вскармливание: в соответствии с тяжестью состояния и клинической симптоматики была назначена безлактозная молочная смесь на основе гидролизата белка (Нутра-миген, Мид Джонсон, США).

В течение первых 2 нед пребывания в стационаре состояние ребенка оставалось очень тяжелым за счет выраженной интоксикации, синдрома угнетения ЦНС, асцита.

Проведены обследования:

УЗИ органов брюшной полости (29.03). Размер печени — 60×78 мм, структура обычная, воротная вена 4,5 мм; печеночные вены — направленность правильная, кровоток сохранен; нижняя полая вена в подпеченочной части 1,5 мм, сужена, стенки утолщены, уплотнены, кровоток скудный. Желчный пузырь сокращен. Поджелудочная железа без особенностей. Почки: размеры нормальные, слева лоханка 5 мм. В брюшной полости определяется значительное количество свободной жидкости. Размер селезенки — 65×25 мм, структура не изменена.

12.04 — желчный пузырь 20×10 мм, поджелудочная железа 15×10×15 мм, печень 50×65 мм, паренхима обычная, уплотнены стенки воротной вены, селезенка без особенностей. В брюшной полости количество свободной жидкости уменьшилось.

Нейросонография (29.03): без патологии.

УЗИ щитовидной железы (29.03): без патологии.

ЭХО-кардиография (29.03): полости сердца не расширены, открытое овальное окно 2–3 мм. Выпот в полости перикарда нет.

Клинический анализ крови: данные в табл. 1.

Биохимический анализ крови: данные в табл. 2.

Иммунологические маркеры гепатитов В, С — не обнаружены.

Иммуноглобулины крови (05.04): IgA — 76 мг%, IgM — 51 мг%, IgG — 516 мг%, СРБ — 15 мг/л.

Рентгенография брюшной полости (30.03): свободного воздуха нет, много свободной жидкости.

Компьютерная томография брюшной полости с контрастом (30.03): признаки гепатоспленомегалии, асцита, холецистита. Дополнительных объемных образований в брюшной полости и забрюшинном пространстве не выявлено. Видимых при КТ исследовании изменений диаметра нижней полой вены и сосудов печени не выявлено.

Определение концентрации метаболитов (30.04): активность галактозо-1-фосфат-уредилтрансферазы резко снижена 1,76 Ед/мин/гемоглобин (норма 4,4–15,0). Активность у матери — 3,49, у отца — 4,43 Ед/мин/гемоглобин.

Специальное питание Хумана СЛ, Хумана СЛ-каша

- ПРИ ГАЛАКТОЗЕМИИ
- ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ
БЕЛКОВ КОРОВЬЕГО
МОЛОКА
- ПРИ ЛАКТАЗНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
- ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ
САХАРОЗЫ, ФРУКТОЗЫ,
ГАЛАКТОЗЫ
- ПРИ ЦЕЛИАКИИ

+ ПИТАНИЕ НА ОСНОВЕ
ИЗОЛЯТА СОЕВОГО БЕЛКА
+ ОБОГАЩЕНО ТАУРИНОМ
И L-МЕТИОНИНОМ



ХУМАНА СЛ НЕ СОДЕРЖИТ
ГЕННО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОДУКТОВ

- + сбалансированный состав
- + не содержит лактозы, фруктозы, сахарозы
- + обогащено Селеном
- + качественный и количественный состав жиров
приближен к жировому составу женского молока
- + содержит все необходимые для здорового развития
ребенка микроэлементы и витамины

консультации
врачей-диетологов:
+7 (495) 788 7794

Эксклюзивный дистрибьютор
ЗАО ТПС "Ост Юнион"
Тел./Факс: +7 (495) 510 5951
+7 (495) 510 5952

Humana GmbH, Germany
Представительство в России:
Факс: +7(495) 258 2301
Тел.: +7 (495) 258 2317

Humana

Таблица 1. Общий анализ крови

Дата	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	Лимфоциты, %	Палочкоядерные, %	Сегментоядерные, %	Моноциты, %	Эозинофилы, %	СОЭ, мм/ч
29.03	138	4,4	7,8	194	76	2	14	9	1	2
11.04	105	3,27	10,5	336	17	4	63	16	0	5
17.04	90	2,97	7,2	244	58	0	32	9	2	3
19.04	112	3,5	7,5	279	57	0	35	8	0	3

Таблица 2. Биохимический анализ крови

Показатели	Дата			
	29.03	31.03	07.04	19.04
Общий белок, г/л	43	40	45	57
Альбумин, %	49	50	48	48
Глобулин α_1 , %	3,2	3,4	3,1	3,1
Глобулин α_2 , %	4,0	4,1	13,5	15,8
Глобулин β , %	15,	14,8	21,1	21
Глобулин γ , %	11,2	11,3	11,3	11,2
Глюкоза, ммоль/л	4,95	4,1	4,1	5,5
Креатинин, мкмоль/л	52	38	38	33
Мочевина, ммоль/л	4,3	5,5	2,8	3,2
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	452	153	100	201
Холестерин, ммоль/л	4,3	1,9	2,3	2,6
АСТ, ЕД/л	169	130	43	46
АЛТ, ЕД/л	100	71	25	28
Кальций общий, ммоль/л	2,24	2,26	2,2	2,56
Калий, ммоль/л	4,0	4,5	4,5	4,9
Хлориды, ммоль/л	111	107	110	105
Общий билирубин, мкмоль/л	48/24	39/14	15,5/5	15,9/7,5
Натрий, ммоль/л	141	139	142	140
Фосфат, ммоль/л	14	9,4	13,1	15,2

ДНК-диагностика: у ребенка обнаружена распространенная мутация K285N в гомозиготном состоянии.

Консультация диетолога: учитывая наличие у ребенка классической формы галактоземии и положительную динамику состояния, решено постепенно к молочной смеси на основе гидролизата белка добавить смесь на основе соевого белка Хумана СЛ (Хумана, Германия) и довести до пропорции 1:1, с дальнейшим постепенным переходом на соевую смесь.

В первые 3 сут интенсивная терапия с целью купирования отека и угрозы почечной недостаточности проводилась в условиях реанимационного отделения. В течение 10 дней ребенок находился в кувезе с подачей увлажненного кислорода, питание получал дробно через инфузиомат, постепенно через 2 нед стал сосать самостоятельно.

Лечение: с учетом выраженности печеночной недостаточности и симптомов интоксикации ребенок получал смесь на основе гидролизата белка Нутрамиген (табл. 3) с постепенным переходом на соевую смесь Хумана СЛ (Хумана, Германия) (табл. 4). Проводились также дезинтоксикационная инфузионная терапия (10% раствор глюкозы, 0,9% фи-

зиологический раствор, альбумина 20% и 10%), антибактериальная терапия (ванкомицин — 5 дней, азитромицин — 4 дня), посиндромная терапия (преднизолон 1,5 мг/кг массы тела в течение 8 сут, спиронолактон) и дозированное капельное питание. Учитывая снижение уровня гемоглобина до 90 г/л, 18.04.06 была проведена трансфузия эритроцитарной массы O(1) Rh (+) в объеме 30 мл.

На фоне проведенного лечения состояние ребенка улучшалось и стабилизировалось: объем живота уменьшился до 38 см по данным УЗИ — объем жидкости в брюшной полости уменьшился. Постепенно оживились рефлексы новорожденного, ребенок стал фиксировать взгляд, гулить, интересоваться игрушками. Масса тела при выписке — 3910 г, длина — 54,5 см, окружность головы — 38 см, окружность живота — 37 см.

Диагноз при выписке: классическая форма галактоземии K285N. Остаточные явления асцита. Церебральная ишемия 1–2-й степени. Синдром мышечной дистонии. Открытое овальное окно 2 мм.

Наблюдение за ребенком после выписки через 2 нед показало положительную динамику общего состояния, физического (прибавка массы тела за 2 нед составила 290 г) и

психомоторного развития. Уровень галактозы в сыворотке крови на проводимой диете составил 1,73 мг % (норма до 3 мг %). При повторном осмотре ребенка через 1,5 мес (в возрасте 4 мес) состояние ребенка стабильное, удовлетворительное, масса тела 6050 г (+1750 г), длина тела 60 см, нарушений со стороны психомоторного и физического развития не отмечалось. В возрасте 4 мес ребенок получал смесь Хумана СЛ и фруктовое пюре, после 4 мес рекомендовано введение каши Хумана СЛ на основе изо-

лята соевого белка. Рацион ребенка в возрасте 4,5 мес представлен в табл. 5.

Таким образом, в данном случае, несмотря на установление диагноза на втором месяце жизни, вследствие адекватного подбора этиопатогенетической диетической и этиотропной терапии сопутствующих заболеваний, удалось достигнуть компенсации врожденного дефекта метаболизма галактозы и оптимизировать прогноз отдаленного развития ребенка.

Таблица 3. Примерный рацион больного галактоземией в возрасте 2 мес (масса тела 5000 г) на элиминационной диете при использовании соевой смеси и смеси на основе гидролизата молочного белка в соотношении 1:1

Продукты	Объем, мл	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	В том числе лактоза/галактоза, г	Энергетическая ценность, ккал
Хумана СЛ	410	6,95	14,75	34	0	287,5
Нутрамиген	400	7,6	14,8	30	0	272
Всего	810	—	29,6	64	0	562,5
На кг массы тела	—	2,8	5,9	13	0	115

Таблица 4. Примерный рацион больного галактоземией в возрасте 2 мес (масса тела 5000 г) на элиминационной диете при использовании смеси на основе изолята соевого белка

Продукты	Объем, мл	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	В том числе лактоза/галактоза, г	Энергетическая ценность, ккал
Хумана СЛ	820	13,9	29,5	68	0	575
На кг массы тела	—	2,8	5,9	13,6	0	115

Таблица 5. Примерный рацион больного галактоземией в возрасте 4,5 мес (масса тела 6300 г) на элиминационной диете

Продукты	Объем, мл	Белки, г	Жир, г	Углеводы, г	В том числе лактоза/галактоза, г	Энергетическая ценность, ккал
Хумана СЛ	850	14,5	30,6	70,6	0	612
Каша Хумана СЛ	50	1,25	2,1	8,45	0	57,5
Фруктовое пюре	30	—	—	4,7	0	18,6
Всего	930	15,75	32,7	83,8	0	688,1
На кг	—	2,5	5,2	13,3	0	110

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jensen U.G., Brandt N.J., Christensen E.E. et al. Neonatal Screening for galactosemia by quantitative analysis of Hexose monophosphatase using tandem mass spectrometry: a retrospective study // *Clinical chemistry*. — 2001. — № 47. — P. 1364–1372.
2. Приказ Минздравсоцразвития России «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» от 22.03.2006 г. — 7 с.
3. Schweitzer-Kranntz S. Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosaemia // *Eur. J. Pediatr.* — 2003. — № 162. — P. 50–53.
4. Bosch A.M., Grootenhuys M.A., Backer H.D et al. Living with classical galactosaemia: health-related quality of life consequences // *Pediatrics*. — 2004. — V. 113, № 5. — P. 423–428.
5. Организация лечебного питания детей в стационарах. Пособие для врачей под редакцией академика А.А. Баранова, проф. К.С. Ладодо. — М., 2001. — 237 с.
6. Galactosemia: early treatment with an elemental formula // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2005. — № 28. — P. 63–168.
7. Francis Dorothy. Diet for Sick children. 4th ed. — 1987. — P. 339–341.