

УДК 616.154.69-085-053.2

DOI: 10.56871/CmN-W.2024.23.71.015

ГАЛАКТОЗЕМИЯ I ТИПА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

© Андрей Васильевич Налетов, Наталия Александровна Марченко,
Александра Ивановна Борискина, Дмитрий Иванович Масюта

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. 283114, г. Донецк, пр. Ильича, 16

Контактная информация:

Андрей Васильевич Налетов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2. E-mail: nalyotov-a@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4733-3262 SPIN: 5876-7445

Для цитирования: Налетов А.В., Марченко Н.А., Борискина А.И., Масюта Д.И. Галактоземия I типа: случай из практики // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 143–147. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.23.71.015>

Поступила: 30.11.2023

Одобрена: 25.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. Галактоземия — наследственное нарушение обмена углеводов, возникающее в результате мутации генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в обмене галактозы. При поздней диагностике и отсутствии патогенетически обоснованной диетотерапии заболевание может привести к полиорганной недостаточности и летальному исходу. В статье изложены вопросы патогенеза, клинических проявлений, диагностики и принципов диетотерапии галактоземии у детей. Представлено собственное клиническое наблюдение, где освещен сложный пример дифференциальной диагностики галактоземии с внутриутробной инфекцией у ребенка в неонатальном периоде.

Ключевые слова: галактоземия; клинический случай; скрининг.

GALACTOSEMIA TYPE I: A CASE FROM PRACTICE

© Andrew V. Nalyotov, Nataliya A. Marchenko, Aleksandra I. Boriskina, Dmitry I. Masyuta

M. Gorky Donetsk National Medical University. 16 Illich ave., Donetsk, 283003

Contact information:

Andrew V. Nalyotov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics N 2. E-mail: nalyotov-a@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4733-3262 SPIN: 5876-7445

For citation: Nalyotov AV, Marchenko NA, Boriskina AI, Masyuta DI. Galactosemia type I: a case from practice. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):143-147. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.23.71.015>

Received: 30.11.2023

Revised: 25.12.2023

Accepted: 25.01.2024

Abstract. Galactosemia is a hereditary disorder of carbohydrate metabolism, as a result of mutation of genes encoding enzymes involved in galactose metabolism. With late diagnosis and the absence of pathogenetically justified diet therapy, the disease can lead to multiple organ failure and death. The article presents the issues of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and principles of dietary therapy of galactosemia in children. The author presents his own clinical observation, which highlights a complex example of differential diagnosis of galactosemia with intrauterine infection in a child in the neonatal period.

Key words: galactosemia; clinical case; screening.

ВВЕДЕНИЕ

Своевременная диагностика врожденного нарушения метаболизма веществ у новорожденного ребенка остается актуальным вопросом педиатрии [1].

Галактоземия — наследственное нарушение обмена углеводов, возникающее в результате мутации генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в обмене галактозы. Вследствие данных нарушений в организме накапливается избыток галактозы и ее метаболитов (галактозо-1-фосфата и галактитола),

что обуславливает клиническую картину заболевания и формирование отсроченных осложнений.

Тип наследования галактоземии — аутосомно-рецессивный. Частота заболевания в Российской Федерации составляет 1:20 000, при этом подавляющее большинство случаев заболевания обусловлено мутациями в гене *GALT* (классическая галактоземия I типа).

Основным углеводным компонентом грудного молока и детских молочных смесей является лакто-

за — дисахарид, состоящий из двух моносахаридов галактозы и глюкозы. Несмотря на большое сходство молекул глюкозы и галактозы, превращение последней в глюкозу требует нескольких ферментативных реакций [2].

Галактоземия объединяет несколько генетически гетерогенных форм. В основе заболевания лежит недостаточность одного из трех энзимов, участвующих в метаболизме галактозы: галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT), галактокиназы (GALK) или уридин-дифосфат (УДФ)-галактозо-4-эпимеразы (GALE). Нарушение функционирования одного из указанных ферментов генетически обусловлено мутациями в генах, кодирующих белковую структуру молекулы энзима, что приводит к синтезу дефектного фермента и значительному снижению его активности. В результате нормальный метаболизм галактозы блокируется и образуется большое количество токсичных веществ (галактонат, галактитол, галактозо-1-фосфат и др.), которые, наряду с галактозой, накапливаются в крови и провоцируют развитие тяжелых поражений внутренних органов (печени, головного мозга, почек), что проявляется полиморфизмом клинических проявлений [3–5].

Галактоза имеет важнейшее значение для роста и развития детского организма. Этот моносахарид не только является источником энергии для клетки, но и играет важную пребиотическую роль, служит необходимым пластическим материалом для образования гликопротеидов, гликолипидов и других комплексных соединений, используемых организмом для формирования клеточных мембран, нервной ткани, нервных окончаний, процессов миелинизации нейронов и др. Основным источником галактозы у человека является пища. Большое количество потребляемых в течение дня пищевых продуктов (в первую очередь молочных) содержат лактозу, из которой в кишечнике в результате гидролиза образуется галактоза [6].

Существуют три типа галактоземии в зависимости от имеющегося у пациента дефекта одного из трех основных энзимов, участвующих в метаболизме галактозы:

- классическая — галактоземия I типа, обусловленная дефицитом фермента GALT, включает в себя вариант Дуарте (снижение активности фермента);
- галактоземия II типа — недостаточность GALK;
- галактоземия III типа — дефицит GALE.

Классическая галактоземия проявляется в неонатальном периоде на фоне вскармливания грудным молоком или детскими молочными смесями. Проявлениями заболевания могут быть обильные срыгивания, рвота, диарея, отсутствие прибавки массы тела, вялость, сонливость, а в дальнейшем — признаки недостаточности питания, задержка роста

и психомоторного развития. При отсутствии своевременной диагностики и патогенетически обоснованной диетотерапии появляются и нарастают признаки поражения печени, сопровождающиеся гипогликемией, желтухой, гепатоспленомегалией, геморрагическим синдромом. В неонатальном периоде у больных галактоземией за счет угнетения защитных иммунных реакций отмечается повышенный риск развития сепсиса, вызванного кишечной палочкой (*E. coli*), что нередко приводит к летальному исходу. Заболевание быстро прогрессирует и при отсутствии лечения носит жизнеугрожающий характер.

Рекомендуется проведение неонатального скрининга всем новорожденным для выявления наследственных нарушений метаболизма галактозы. Диагностика направлена на определение содержания в сухом пятне крови концентрации общей галактозы, при положительном результате проводится определение активности фермента GALT и мажорных мутаций в гене *GALT* [4].

Основным методом терапии галактоземии является диетотерапия, которая предусматривает пожизненное исключение из рациона продуктов, содержащих галактозу и лактозу. Пациенту необходимо полностью отказаться от употребления в пищу любого вида молока (женского, коровьего, козьего, детских молочных смесей и др.) и всех молочных продуктов, а также тщательно избегать употребления той продукции, в которую они могут добавляться: хлеб, выпечка, карамель, сладости, маргарин и т.п. Запрещается также использование низколактозных молока и смесей. Следует учитывать, что в ряде продуктов растительного происхождения содержатся олигосахариды — галактозиды (бобовые (горох, бобы, фасоль, чечевица, маш, нут), соя (но не изолят соевого белка), шпинат, какао, шоколад, орехи), а в продуктах животного происхождения — гликопротеины (печень, почки, мозги и другие субпродукты), которые при определенных условиях могут расщепляться и быть источником галактозы [3].

При составлении лечебных рационов для детей первого года жизни с данным заболеванием количество основных пищевых ингредиентов и энергии должно соответствовать возрастным физиологическим нормам. Материнское молоко и/или детские молочные смеси должны быть заменены адаптированными по составу безлактозными формулами. Для лечения пациентов с галактоземией используются специализированные смеси на основе изолята соевого белка (Беллакт Соя, Нутрилак Соя, Нутрилон Соя, Фрисосой) или высокогидролизированных молочных белков — при аллергии на белок сои. Используются также смеси на основе синтетических аминокислот и безлактозные казе-

инепредоминантные молочные смеси. Не рекомендуется использовать безлактозные молочные смеси с преобладанием сывороточных белков (60% и более). Данные смеси могут содержать следовые количества галактозы. Специализированные смеси вводят в питание пациентов с галактоземией в течение одного дня, сразу после установления диагноза. Пациентам строго рекомендуется введение безлактозных продуктов прикорма и пожизненная безлактозная диета.

Не рекомендуется пациентам любого возраста применение лекарственных препаратов, содержащих лактозу/галактозу, а также гомеопатических препаратов, настоек и спиртовых лекарственных форм. Так, лактоза нередко используется в качестве вспомогательного вещества в гомеопатических лекарственных средствах, а этанол тормозит элиминацию галактозы из печени [3].

На исход и течение заболевания влияют сроки установления диагноза, своевременно и адекватно назначенная диетотерапия и мероприятия неотложной помощи (переливание кровезаменителей, инфузионная терапия). Прогноз заболевания неблагоприятный при поздно диагностированной тяжелой форме галактоземии (в связи с отсутствием проведения скрининга). При своевременно начатых лечебных мероприятиях прогноз для жизни и развития больных значительно улучшается.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинические проявления и дифференциальную диагностику заболевания на примере конкретного пациента с галактоземией.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим случай наблюдения пациента с классической галактоземией I типа на основании обследования ребенка, изучения его истории болезни и амбулаторной карты.

Девочка, 10 дней, поступила в отделение патологии новорожденных Республиканской детской клинической больницы г. Донецка с жалобами на выраженную желтушность кожных покровов.

Ребенок родился в родильном доме г. Тореза Донецкой Народной Республики. Ребенок от четвертой беременности, протекавшей на фоне кольпита, многоводия, гестационной артериальной гипертензии. Мать страдает хронической никотиновой зависимостью, во время беременности продолжала курить. В сроке 11 недель была обследована в медико-генетическом центре — патологии не выявлено. УЗИ плода проводилось 3 раза — патологии не выявлено. Предыдущие беременности: первая беременность — нормальные роды, вторая — замершая в 10 недель, третья — нормальные роды. Настоящие роды четвертые, преждевремен-

ные, в сроке 36 недель двойней биамниотической, бихореальной, путем кесарева сечения в связи поперечным положением плода. Ребенок родился второй из двойни с массой 2300 г, длина — 47 см. Оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов. Закричала сразу. Вскармливалась из рожка сцеженным материнским грудным молоком. На 2-е сутки жизни появилось желтушное окрашивание кожных покровов и склер: билирубин — 205 мкмоль/л за счет непрямой фракции. На 9-е сутки жизни общий билирубин — 388 мкмоль/л, прямой — 67,6 мкмоль/л.

Первые 9 дней жизни в роддоме ребенок получал фототерапию, препараты урсодезоксихолиевой кислоты, бифидумбактерин, водный раствор холекальциферола. Положительной динамики в состоянии ребенка не отмечалось. На 10-е сутки жизни ребенок переведен в отделение патологии новорожденных Республиканской детской клинической больницы г. Донецка.

Общее состояние ребенка при поступлении в клинику тяжелое. Выражены признаки недоношенности, незрелости. Рефлексы периода новорожденности, спинального автоматизма угнетены, орального — вызываются. Мышечный тонус дистоничен, спонтанная двигательная активность снижена. Большой родничок 3,0×4,0 см, на уровне костей черепа. Вскармливание естественное — сцеженным грудным молоком. Видимые слизистые оболочки и кожные покровы желтушные, чистые. Тургор тканей и эластичность кожи снижены. Подкожно-жировой слой истончен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими перкуторно — легочный звук, аускультативно — пуэрильное дыхание, хрипы не выслушиваются. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум над всей областью сердца. Живот доступен пальпации, симметричный, увеличен в объеме. Перистальтика активная. Печень пальпируется на 4,0 см ниже края реберной дуги. Почки, селезенка не пальпируются. Стул кашицеобразный, желтый, с примесью слизи. Моча темно-желтого цвета.

Ребенок обследован в отделении.

В клиническом анализе крови выявлена анемия легкой степени тяжести, которая сохранялась в динамике, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

В биохимическом анализе крови при поступлении гипербилирубинемия (общий билирубин до 440 мкмоль/л, прямой — 175 мкмоль/л), повышение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 109 Ед/л., аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 67 Ед/л).

В копроцитограмме: нейтральный жир ++, лейкоциты — 8–10 в поле зрения.

Бактериологическое исследование кала, зева, носа, пупочной ранки — патогенные и условно-патогенные микроорганизмы не выявлены.

УЗИ почек — норма.

УЗИ органов брюшной полости: в брюшной полости между печенью и диафрагмой, вдоль круглой связки печени, а также между селезенкой, желудком и кишечником, по фланкам брюшной полости, в малом тазу определяется свободная жидкость с нитями фибрина и мелкодисперсной взвесью. Перистальтика тонкого кишечника вялая. Стенка тонкого кишечника на визуализированном фрагменте утолщена до 1,5 мм, в просвете толстого кишечника жидкое содержимое.

Нейросонография: эхо-признаки незрелости головного мозга, гипоксически-ишемического поражения ЦНС; гемодинамика не изменена.

Консультация невролога: гипоксически-ишемическая энцефалопатия I степени. Синдром церебрального возбуждения.

Консультация окулиста: двусторонняя катаракта.

На основании клинической картины, данных дополнительного обследования, у ребенка было заподозрено наличие внутриутробной инфекции, гепатита, энтероколита на фоне недоношенности и незрелости.

Получал лечение: кормление смесью Белакт, затем Нутрилон, антибиотикотерапию (цефепим, амикацин), 10% раствор глюкозы, 0,9% раствор NaCl, раствор аминовена, глюконат кальция, препараты урсодезоксихолиевой кислоты, бифидумбактерин.

При проведении скрининга в медико-генетическом центре отмечено повышение галактозы до 90 мг/дц, при проведении ре-теста на 16-е сутки уровень галактозы оставался повышенным — 66,33 мг/дц. Ребенок был консультирован генетиком, диагностирована галактоземия. Назначена диета с исключением галактозы, лактозы, перевод на кормление смесью на основе изолята соевого белка.

Рекомендовано в динамике исследовать уровень галактозы, биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости.

При проведении телемедицинской конференции ребенок консультирован в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. На основании представленных данных у позднего недоношенного ребенка отмечается клиническая картина галактоземии.

На основании молекулярно-генетической диагностики у ребенка установлено две мутации гена *GALT* — диагностирована галактоземия I типа.

Биохимический анализ крови: триглицериды — 0,87 ммоль/л, холестерин — 3,69 ммоль/л, щелоч-

ная фосфатаза — 461 Ед/л, альбумин — 34,0 г/л, кальцидиол — 6,1 нг/мл, мочевины — 4,4 ммоль/л, глюкоза — 2,9 ммоль/л, белок — 60 г/л, креатинин — 27 мкмоль/л, кальций — 2,31 ммоль/л, калий — 4,3 ммоль/л, натрий — 142 ммоль/л.

Коагулограмма: фибриноген — 2,08 г/л, протромбиновое время — 16,3 с, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 30,4 с, тромбиновое время — 14,9 с, международное нормализованное отношение (МНО) — 1,35.

В процессе наблюдения на фоне патогенетически обусловленной диетотерапии и медикаментозного лечения состояние ребенка улучшилось. Отмечалась положительная динамика прибавки массы тела, постепенно исчез выпот в брюшной полости и желтушное окрашивание кожных покровов и склер. На фоне проводимого лечения двигательная активность восстановлена в полном объеме, реакция на осмотр адекватная, нормализовался мышечный тонус в конечностях. В легких пуэрильное дыхание, тоны сердца приглушены, ритмичные, живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень +2,5 см ниже края реберной дуги. Стул кашицеобразный, желтый, моча светлая.

При проведении УЗИ органов брюшной полости и доплерографии сосудов портальной системы в динамике через месяц терапии: паренхиматозные органы брюшной полости не изменены; признаков портальной гипертензии, а также нарушения протоков по печеночной вене не отмечается.

В удовлетворительном состоянии ребенок выписан для диспансерного наблюдения у участкового педиатра, невролога, генетика. Родителям были даны рекомендации по диетотерапии, введению прикормов, назначен водный раствор холекальциферола 4000 МЕ/сутки курсом 1 месяц с переходом на профилактическую дозу 1000 МЕ/сутки длительно, рекомендованы препараты урсодезоксихолиевой кислоты 15 мг/кг в сутки.

ВЫВОДЫ

Галактоземия — серьезное наследственное заболевание, обусловленное нарушением обмена галактозы и, как следствие, непереносимостью лактозы. Заболевание манифестирует в первые дни жизни и может протекать крайне тяжело с быстрым развитием полиорганных нарушений. При максимально ранней диагностике, своевременном начале патогенетически обусловленной диетотерапии и строгом ее соблюдении прогноз для жизни и развития ребенка с классической галактоземией достаточно благоприятный. В представленном собственном клиническом примере указывается на сложности дифференциальной диагностики галактоземии с внутриутробной инфекцией. Проведение скрининга позволило диагностировать галактоземию у ребенка.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient's legal representatives for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарчик И.В., Мандрикова Е.А., Матох С.К. Галактоземия I типа у доношенного новорожденного ребенка, трудный дифференциальный диагноз. *Forcipe*. 2022; 5(2): 298–9.
2. Coelho A.I., Berry G.T., Rubio-Gozalbo M.E. Galactose metabolism and health. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2015; 18(4): 422–7.
3. Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Фисенко А.П. Галактоземия: питание детей на первом году жизни. *Медицинский оппонент* 2020; 4(12): 46–53.

4. Гильванов И.М., Викторова Т.В. Галактоземия: генетические механизмы возникновения, перспективы развития методов диагностики и терапии заболевания. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2023; 4: 23–9.
5. Белова Е.О., Каширина А.Ю. Галактоземия I типа у мальчика. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(6): 387.
6. Баженова Л.В., Пилипенко Ю.Н., Тихонова Н.В. и др. Галактоземия у новорожденного. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(54): 15–6.

REFERENCES

1. Lazarchik I.V., Mandrikova E.A., Matoh S.K. Galaktozemija I tipa u donoshennogo novorozhdenного rebenka, trudnyj differencial'nyj diagnoz. [Galactosemia type I in a full-term newborn, a difficult differential diagnosis]. *Forcipe*. 2022; 5(2): 298–9. (in Russian).
2. Coelho A.I., Berry G.T., Rubio-Gozalbo M.E. Galactose metabolism and health. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2015; 18(4): 422–7.
3. Bushueva T.V., Borovik T.E., Fisenko A.P. Galaktozemija: pitanie detej na pervom godu zhizni. [Galactosemia: nutrition of children in the first year of life]. *Medicinskij opponent*. 2020; 4(12): 46–53. (in Russian).
4. Gil'vanov I.M., Viktorova T.V. Galaktozemija: geneticheskie mehanizmy vozniknovenija, perspektivy razvitija metodov diagnostiki i terapii zabolevanii. [Galactosemia: genetic mechanisms of occurrence, prospects for the development of diagnostic methods and therapy for the disease]. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2023; 4: 23–9. (in Russian).
5. Belova E.O., Kashirina A.Ju. Galaktozemija I tipa u mal'chika. *Rossijskij pediatričeskij zhurnal*. [Galactosemia type I in a boy]. 2022; 25(6): 387. (in Russian)
6. Bazhenova L.V., Pilipenko Ju.N., Tihonova N.V. i dr. Galaktozemija u novorozhdenного. [Galactosemia in a newborn]. *Rossijskij pediatričeskij zhurnal*. 2023; 26(54): 15–6. (in Russian)