

Клинический случай поздней диагностики галактоземии

Соловьёва О.А., Ерёменко О.С.

Галактоземия — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное недостаточностью ферментов, участвующих в обмене галактозы.

- Классический - галактоземия I типа, обусловленная дефицитом фермента галактозо-1- фосфат-уридилтрансферазы (ГАЛТ) и наличием гомозиготных или компаундгетерозиготных мутаций в гене GALT (G/G). Дебютирует в неонатальном периоде с острого поражения печени, сепсиса. Отдельно выделяют вариант Дуарте, протекающий бессимптомно.
- Недостаточность галактокиназы (ГАЛК), что приводит к высвобождению промежуточного метаболита галактикола, разрушающего хрусталик глаза - галактоземия II типа).
- III. Дефицит уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы (ГАЛЭ или эпимеразы) – галактоземия III типа, может протекать легко, может походить на I тип.

Ребенок М. находился в ДГМКСЦВМТ в 2024 г

- Роды на сроке 38 4/7 недель
- Вес 3110 г рост 51 см
- Апгар 8/9 баллов
- Мать A(II) rh- ребенок O(I) rh-
- Период адаптации без особенностей
- На естественном вскармливании
- Пуповинный билирубин 26,4 мкм/л; на 4 сутки билирубин 250 мкм/л
- *Неонатальный скрининг взят в 1-е сутки жизни*
- Выписан на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии
- На 7-е сутки жизни мать отметила вялость, отказ от еды -> госпитализирован

Данные осмотра при поступлении в стационар

- Тяжелое за счет гипербилирубинемии, симптомов угнетения ЦНС
- Желтуха IV степени по Крамеру
- Очаговой неврологической симптоматики нет.
- Мышечная гипотония, истощаемость рефлексов.
- Дыхательной недостаточности нет
- Гемодинамика стабильная
- На естественном вскармливании, вес 2740 г – убыль массы тела 11%

Результаты диагностики

- Билирубин общий 544 мкм/л, непрямой 476,3 мкм/л
- АПТВ 63,2
- Протромбин по Квику 22% МНО 3,53
- Нв 190 г/л, тромбоциты 150×10^9 лейкоциты 10×10^9 умеренный нейтрофилез без сдвига
- АЛТ 288 АСТ 137 ГГТ 44
- Глюкоза 6 ммоль/л лактат 3 ммоль/л
- УЗИ печени – без особенностей
- УЗИ почек – незначительное расширение ЧЛС
- УСГМ – умеренная перивентрикулярная ишния
- Эхо-КГ – без особенностей

Лечение

- ЗПК
- Фототерапия
- «Стартовая» антибактериальная терапия: ампициллин-сульбактам с антимикотической защитой
- Инфузионная поддержка
- Перевод на молочную смесь «пре НАН»

Динамика со 2 по 7 день пребывания в стационаре

- Состояние тяжелое с прогрессирующим ухудшением за счет появления и нарастания геморрагического синдрома – экхимозы, кровоточивость из мест венопункций.
- АПТВ до 73; протромбин по Квику 14% и вплоть до невозможности выполнить исследование.
- Тромбоцитопения до 20 тыс.
- Повышение аммиака 186 мкм/л
- Желтуха с холестатическим компонентом - снижение общего билирубина с прогрессирующим нарастанием прямой фракции: 234-106 мкм/л (46%)
- Проводилось повторное переливание криопреципитата (№5), введение плазменных факторов свертывания («протокомплекса»), СЗП (№2), эритроцитарной взвеси (№1), тромбоконцентрата (№1)
- Наследственная коагулопатия. Обсуждался с гематологом, состояние расценено как вторичная коагулопатия на фоне поражения печени, врожденное нарушение системы гемостаза вызывало сомнения.

Дифференциальный диагноз

- Трактовался как острая печеночная недостаточность осложненная вторичной коагулопатией на фоне нарушения белковосинтетической функции печени с двумя возможными первопричинами:
- **Инфекционный генез:** посевы крови, ПЦР, ИФА на бактериальную и вирусную панель (ЦМВ, ВПГ 1,2, ВЭБ, ВГ 6 типа, токсоплазма, стрептококки, стафилококки), - инфекционный агент не выявлен. Маркеры воспаления («С» реактивный белок, ПКТ, лактат) без значимых отклонений.
- **Врожденное нарушения обмена.** Ребенок консультирован генетиком, проводилось до обследование (повтор ТМС, ЛБО), в анализе мочи на органические кислоты выявлены высокие значения 5-оксипролина, 4-ГФПК, что позволило заподозрить Хокинсинурию. Запланировано генетическое обследование на наследственные болезни с поражением печени методом массового параллельного секвенирования.

Динамика состояния

- С 6-го дня пребывания в стационаре резкое прогрессирование геморрагического синдрома: кровоточивость из мест инъекций, к 7-му дню развилась гематурия с падением уровня гемоглобина до 60 г/л, тромбоцитопенией до 20 тыс.
- Появление срыгиваний (на фоне зондового питания молочной смесью), вздутие и болезненность живота, что потребовало исключения острой хирургической патологии. По данным УЗИ отмечено увеличение размеров печени (КВР 73), расширение воротной вены (5,4), наличие выпота между петлями кишечника.

Продолжающаяся терапия

- Смена стартовой антибактериальной терапии на препараты резерва
- СЗП, эритроцитарная взвесь, криопреципитат, тромбоконцентрат
- Энтеральная разгрузка, с 6-х суток пребывания в стационаре переведен на гидролизную смесь
- Отмечена положительная динамика: геморрагический синдром купирован к 8 дню болезни, нормализация коагулогических показателей к 10 дню, ребенок стал активнее, появился аппетит, на 14 день удален желудочный зонд.

Динамика лабораторных показателей

	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	8 день	10 день	14 день
Билирубин общий	544	228 (ЗПК)	212	210	232	234	132	93	60
Билирубин прямой	67 (12%)	33 (15%)	55 (26%)	62 (29%)	85 (36%)	106 (46%)	97 (74%)	58 (64%)	50 (83%)
протромбин по Квику	21	36	26	20	14	Не определяется	37 последнее введение криоприципитата	58	61
АЛТ	288					96		112	88

Ребенок был выписан через месяц с момента поступления с диагнозом:
основной: Р 59.9 Неонатальная желтуха неуточненная
осложнение:

K71.0 Токсическое поражение печени с холестазом.

R61.6 Другие преходящие неонатальные расстройства коагуляции –
вторичная коагулопатия.

Рекомендовано:

- Наблюдение педиатра, гепатолога генетика
- Вскармливание гидролизной смесью «Нутрилак пепти СЦТ»
- Витамин Д в возрастной профилактической дозировке
- урсофальк

После выписки из стационара

- Методом массового параллельного секвенирования проведен анализ кодирующей последовательности 47 генов, выявлен патогенный вариант в экзоне 6 **гена GALT**.
- Таким образом, у ребенка имеет место **галактоземия I типа**.
- Отрицательный результат неонатального скрининга был вызван ранним забором – в первые сутки жизни.
- Родителям рекомендовано диетическое питание соевой смесью или смеси на основе гидролизата казеина.

ВЫВОДЫ

- Можно заподозрить наличие у ребенка галактоземии (классического I типа) при наличии:
- Желтухи с критически высокими цифрами билирубина, развивающейся остро к концу первой – началу второй недели жизни.
- Геморрагический синдром, развившийся на фоне острого неутонченного поражения печени в неонатальном периоде.
- При выявлении остро развившегося нарушения белково-синтетической функции печени (гипопротеинемии, дефицита коагулогических факторов).
- Не ориентироваться на наличие/отсутствие симптомов поражения нервной системы, хрусталика глаза.