

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ ГЕНЕТИКОВ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С ГАЛАКТОЗЕМИЕЙ**

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
академик РАН
А.А. Баранов**

**Москва
2015**

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональными ассоциациями «Союз педиатров России» и «Российское общество медицинских генетиков», актуализированы, согласованы с Экспертным советом и главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава Российской Федерации д.м.н., проф. С.И. Куцевым. Утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015 г. и на VII Съезде Российского общества медицинских генетиков 19-23 мая 2015 г.

Коллектив рабочей группы: Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (д.м.н., проф. П.В. Новиков, д.м.н. Е.А. Николаева), ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (член-корр. РАН, проф. Л.С. Намазова-Баранова, д.м.н., проф. Т.Э. Боровик, к.м.н. Т.В. Бушуева, к.м.н. Н.Г. Звонкова), ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (д.м.н., проф. С.И. Куцев, д.м.н. Е.Ю. Захарова), Московского городского и республиканского центра неонатального скрининга (к.м.н. Е.В. Денисенкова).

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | стр. |
|--------------------------------|------|
| Методология | 4 |
| Определение | 6 |
| Код МКБ-10 | 6 |
| Эпидемиология | 6 |
| Этиология | 6 |
| Патогенез | 8 |
| Классификация | 9 |
| Клиническая картина | 9 |
| Диагностика | 14 |
| примеры формулировки диагнозов | 17 |
| Лечение | 17 |
| Ведение пациентов | 22 |
| Профилактика | 24 |
| Исходы и прогноз | 24 |
| Список литературы | 26 |

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств. Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, Кокрановскую библиотеку, базу данных OMIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (<http://newenglandconsortium.org>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 1994 по 2014 гг.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств.

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. В соответствии с уровнем доказательности (качество доказательств, таблица 1) по ходу изложения текста представлена степень силы рекомендаций (таблица 2). Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней

экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

Таблица 1. Градация уровня доказательности

| Уровень доказательности | Тип доказательств |
|-------------------------|---|
| I | Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок. |
| II | Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок. |
| III | Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д. |
| IV | Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев. |
| V | Доказательства основаны на клинических случаях и примерах. |

Таблица 2. Градация степени силы рекомендации

| Степень | Градация |
|---------|---|
| A | Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности. |
| B | Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными. |

| | |
|---|--|
| C | Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые. |
| D | Слабые или несистематические эмпирические доказательства. |

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к выводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Галактоземия – наследственное нарушение обмена углеводов, при котором 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.

КОД МКБ 10: E74.2 - Галактоземия (нарушения обмена галактозы; включена недостаточность галактокиназы).

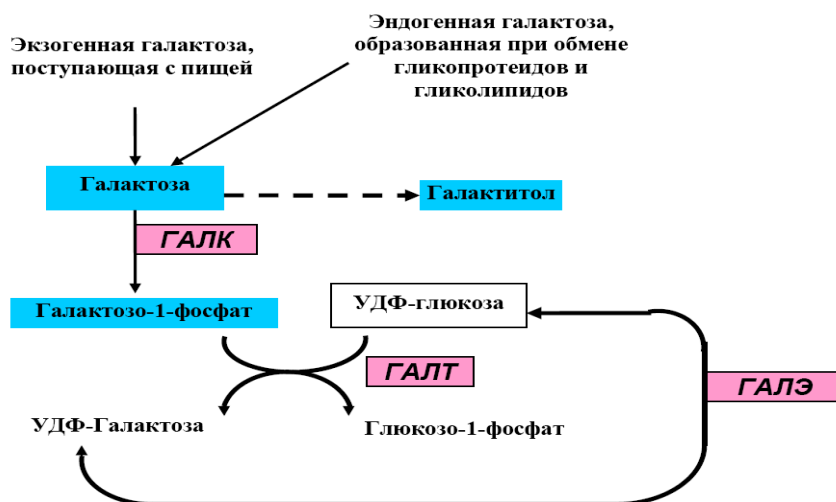
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота галактоземии по данным массового обследования новорожденных в России составляет 1: 20 000, при этом подавляющее большинство случаев заболевания обусловлено мутациями в гене *GALT*.

ЭТИОЛОГИЯ

Галактоза (от греческого слова *gala, galaktos* - молоко) представляет собой моносахарид - С-4 эпимер глюкозы, с идентичной молекулярной формулой, но с отличной от глюкозы структурной формулой. Несмотря на большое сходство молекул глюкозы и галактозы, превращение последней в глюкозу требует нескольких эволюционно-консервативных ферментативных реакций, которые протекают в цитоплазме клетки и известны под названием пути Лелуара метаболизма галактозы (рисунок 1). Галактоза имеет важнейшее значение для

роста и развития детского организма, так как является компонентом пищи грудного ребенка, входя в состав молока.



ГАЛТ – фермент галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза;
 ГАЛК – фермент галактокиназа;
 ГАЛЭ – фермент УДФ-галактозо-4-эпимераза (Эпимераза).

Рисунок 1. Общая схема обмена галактозы.

Галактоземия относится к наследственным болезням углеводного обмена и объединяет несколько генетически гетерогенных форм. В основе заболевания лежит недостаточность одного из трех ферментов, участвующих в метаболизме галактозы: галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛТ), галактокиназы (ГАЛК) и уридин-дифосфат(УДФ)-галактозо-4-эпимеразы (ГАЛЭ) (рисунок 1). Известны три гена, мутации в которых могут приводить к развитию галактоземии (таблица 1).

Таблица 1. Генетическая гетерогенность галактоземии.

| Фермент | Название гена | Локализация гена |
|---|---------------|------------------|
| Галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза (ГАЛТ) | <i>GALT</i> | 9p13.3 |
| Галактокиназа (ГАЛК) | <i>GALK1</i> | 17q25.1 |
| УДФ-галактозо-4-эпимераза (ГАЛЭ, эпимераза) | <i>GALE</i> | 1p36.11 |

ПАТОГЕНЕЗ

Галактоза играет крайне важную роль в организме, особенно растущего ребенка. Этот моносахарид не только является значимым источником энергии для клетки, но и 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. Нарушение метаболизма галактозы, наблюдаемое при галактоземии, неизбежно приводит к расстройству функционирования многих органов и систем организма.

Основным источником галактозы у человека является пища. Большое количество потребляемых в течение дня пищевых продуктов содержат лактозу, из которой в кишечнике в результате гидролиза образуется галактоза; многие продукты питания содержат галактозу в чистом виде. У человека этот моносахарид также может образовываться и эндогенным путем, подавляющее его количество получается в процессе ферментативных реакций между уридиндифосфатглюкозой (УДФ-глюкозой) и УДФ-галактозой, а также в процессе обмена гликопротеинов и гликолипидов.

Патогенетические механизмы галактоземии до сих пор полностью не изучены. В результате недостаточности любого из трех ферментов – ГАЛТ, ГАЛК или ГАЛЭ – в крови повышается концентрация галактозы. При дефиците активности ферментов ГАЛТ и ГАЛЭ, помимо избытка галактозы, в организме больного накапливается также избыточное количество галактозо-1-фосфата, что на сегодняшний день считается основным патогенетическим фактором, обуславливающим большинство клинических проявлений галактоземии и формирование отсроченных осложнений. Избыток галактозы в организме может метаболизироваться другими биохимическими путями: в присутствии НАДФ·Н (или НАД·Н) она может превращаться в галактитол. Накопление галактитола в крови и тканях и повышение его экскреции с мочой наблюдается

при всех формах галактоземии; в хрусталике глаза избыток галактитола способствует формированию катаракты. Имеются сведения о том, что высокое содержание галактитола в тканях мозга способствует набуханию нервных клеток и формированию псевдоопухоли мозга у отдельных больных.

Патологические процессы при галактоземии обусловлены не только токсическим действием указанных продуктов, но и их тормозящим влиянием на активность других ферментов, участвующих в углеводном обмене (фосфоглюкомутазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), следствием чего является гипогликемический синдром.

Предполагается также, что предрасположенность к сепсису у новорожденных с галактоземией обусловлена ингибированием бактериальной активности лейкоцитов.

КЛАССИФИКАЦИЯ:

В основу современной классификации галактоземии положен этиологический принцип. Существуют три типа галактоземии, в зависимости от имеющегося у больного дефекта одного из трех основных ферментов, участвующих в метаболизме галактозы:

I. Классическая - галактоземия I типа, обусловленная дефицитом фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (ГАЛТ). Этот тип галактоземии также включает в себя вариант Дуарте.

II. Недостаточность галактокиназы (ГАЛК) (галактоземия II типа).

III. Дефицит уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы (ГАЛЭ или эпимеразы) – галактоземия III типа.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Классическая галактоземия - наиболее тяжелая форма нарушения метаболизма галактозы, вызывается дефицитом активности фермента ГАЛТ. Заболевание обычно манифестирует в первые дни - недели жизни, быстро

прогрессирует и в отсутствии лечения носит жизнеугрожающий характер. На фоне вскармливания молоком у новорожденного появляется рвота, диарея, мышечная гипотония, сонливость, вялость. Останавливается прибавка в массе тела, наблюдается вялое сосание, появляются и нарастают признаки поражения печени, часто сопровождающиеся гипогликемией, желтухой и гепатомегалией; нередко отмечается кровоточивость в связи с гипокоагуляцией; у многих больных возникает нарушение функции канальцев почек.

Наиболее тяжелым проявлением галактоземии у новорожденных является сепсис, который имеет фатальное течение и чаще всего обусловлен грамположительными микроорганизмами, в 90% случаев - *Escherichia coli*. Если не оказывать своевременную медицинскую помощь, то около 75% больных в младенческом возрасте умирают. Приблизительно 20-30% детей с классической формой этого заболевания погибают от сепсиса, также высок процент смертности детей первых месяцев жизни от хронической недостаточности функции печени. Уже в первые несколько дней после рождения у ребенка нередко можно диагностировать катаракту. Иногда катаракта выявляется не в результате офтальмоскопии, а при исследовании на щелевой лампе, так как она состоит из точечных помутнений в фетальном ядре хрусталика.

Лабораторные исследования выявляют повышение активности трансаминаз в сыворотке крови и повышение концентрации билирубина. Неконъюгированная гипербилирубинемия, характерная для ранней стадии болезни, далее переходит в конъюгированную. В биохимических анализах крови часто определяется гипогликемия и гипоальбуминемия, может быть повышенным содержание аммиака и аминокислот, особенно фенилаланина, тирозина и метионина. Наблюдается снижение синтеза факторов свертывания крови. Нередко обнаруживается гиперхлоремический метаболический ацидоз, гипофосфатемия, генерализованная гипераминацидурия, что свидетельствует о вторичной дисфункции канальцев почек. Ультразвуковое исследование

выявляет увеличение размеров печени. Наличие воспалительных изменений в анализах периферической крови в сочетании с повышением уровня С-реактивного белка и положительным прокальцитониновым тестом является критерием присоединения сепсиса.

У выживших детей, не получавших адекватного лечения, развивается хроническая печеночная недостаточность и тяжелое поражение нервной системы с резким отставанием психомоторного развития, что приводит к глубокой инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни.

Степень выраженности клинических проявлений галактоземии зависит от величины снижения активности фермента ГАЛТ. При классической галактоземии активность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы не превышает 5% от нормальных значений. Существует несколько вариантов частичного дефицита ГАЛТ. Наиболее частый из них – вариант Дуарте, при котором у больных имеется один аллель Дуарте (несущий определенную мутацию в гене *GALT*, приводящую к незначительному снижению активности фермента, этот аллель принято обозначать символом D) и аллель классической галактоземии (обозначается символом G). У больных, имеющих генотип D/G, активность ГАЛТ составляет 5 – 25% от нормы; у больных, имеющих два аллеля Дуарте (D/D), активность фермента равна приблизительно 25%. У таких детей в периоде новорожденности обычно не наблюдается тяжелых жизнеугрожающих клинических проявлений. Однако часто обращает на себя внимание длительная желтуха (в течение первых 2 месяцев), увеличение размеров печени, ультразвуковые признаки фиброза печени. Наряду с этими симптомами может наблюдаться плохая прибавка в массе тела, задержка физического развития, темповая задержка моторного развития. С первых месяцев жизни у многих детей обнаруживается катаракта. У тех лиц, у которых активность ГАЛТ выше 50% от нормы, зачастую какие-либо клинические признаки галактоземии

отсутствуют или носят несущественный характер и не требуют специального лечения.

Галактоземия II типа, связанная с недостаточностью фермента галактокиназы (ГАЛК). Этот тип галактоземии встречается значительно реже, частота его неизвестна, но вероятно, составляет менее 1:100 000.

Клиническая симптоматика при галактоземии II типа менее яркая, чем при классическом варианте заболевания. Единственным проявлением дефицита ГАЛК у многих больных может быть формирование катаракты. Такие симптомы заболевания как отставание роста и массы тела, диспептические расстройства и др., незначительно выражены, хотя и могут наблюдаться у детей грудного возраста, когда они начинают употреблять в пищу значительное количество молока. Более информативными симптомами являются: галактозурия, гипергалактоземия и постепенно развивающаяся катаракта. Описаны лишь единичные случаи задержки психомоторного развития у детей с галактоземией, связанной с недостаточностью галактокиназы.

Галактоземия III типа (недостаточность фермента уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы - ГАЛЭ). Этот тип галактоземии встречается исключительно редко, частота его точно неизвестна. Выделяют 2 клинические формы галактоземии, связанные с недостаточностью ГАЛЭ: доброкачественную (изолированную) и тяжелую (генерализованную). Доброкачественная форма (или периферическая) характеризуется дефицитом энзима только в циркулирующих клетках крови, в то время как при тяжелой форме дефицит энзима определяется во всех тканях. Клинические проявления при доброкачественной форме могут отсутствовать, и заболевание выявляется случайно при обнаружении повышенного уровня галактозы в крови (при проведении скрининга новорожденных, биохимическом анализе крови и др.). При этом уровень активности фермента понижен только в клетках периферической крови, в то время как в печени, культуре фибробластов и

активированных лимфоцитах сохраняется на нормальных значениях. Однако катамнестические наблюдения показывают, что у части детей в последующем имеются нарушения моторных функций и речевого развития. При тяжелой форме заболевания начальные симптомы имеют сходство с классической галактоземией, включая желтуху, рвоту, мышечную гипотонию, задержку развития, гепатомегалию, умеренную гипераминоацидурию, и значительную галактозурию. В последующем наблюдается увеличение селезенки. Несмотря на раннее распознавание заболевания и включение диетического лечения, через 2-3 года нередко обнаруживаются отчетливая задержка психомоторного развития и нейросенсорная глухота. Активность фермента снижена не только в эритроцитах, но также в клетках печени и фибробластах кожи. Некоторые больные составляют группу риска по развитию катаракты из-за нарушенного обмена галактозы.

Внедрение в Российской Федерации неонатального скрининга на галактоземию позволяет выявить это заболевание в периоде новорожденности практически у 100% больных. Однако в тех случаях, когда проведение скринингового исследования по каким-либо причинам оказалось невозможным или были получены ложноотрицательные результаты, следует исключать галактоземию у тех детей, у которых имеются не только типичные вышеописанные проявления классической галактоземии, но и такие признаки как:

- сочетание желтухи и геморрагического диатеза в первые 2 недели жизни;
- появление катаракты в раннем возрасте, особенно на первом году жизни;
- сепсис у доношенного новорожденного, вызванный *E. coli*;
- сочетание задержки прибавки в массе тела, увеличения размеров печени, мышечной гипотонии, задержки моторного развития и катаракты у детей раннего возраста.

ДИАГНОСТИКА

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ № 185 от 22.03.2006 года «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания», в Российской Федерации массовый неонатальный скрининг на галактоземию проводят на 4-е сутки жизни доношенным новорожденным и на 7-е сутки жизни - недоношенным детям. Забор образца крови производят из пятки новорожденного на фильтровальный бланк. Внедрение программы неонатального скрининга позволяет выявить галактоземию практически у 100% детей с этим заболеванием.

При помощи флуоресцентного метода проводят определение уровня тотальной галактозы в пятнах высушенной крови, который представляет собой сумму концентрации галактозы и галактозо-1-фосфата (таблица 2).

Таблица 2. Оценка результатов неонатального скрининга на галактоземию.

| Результат | Уровень тотальной галактозы в сыворотке крови (мг/дл) |
|--|---|
| Отрицательный | < 7,2 |
| Пограничный (требуется повторное исследование) | 7,2-10 |
| Положительный | > 10 |

При выявлении уровня тотальной галактозы 7,2 мг/дл и выше проводится подтверждающая диагностика классической галактоземии, которая включает в себя определение активности фермента ГАЛТ и ДНК-диагностику с целью выявления наиболее распространенных мутаций в гене *GALT* и полиморфного варианта Дуарте, приводящего к снижению активности фермента. Определение активности ГАЛТ проводят в пятнах высушенной крови и/или в цельной гепаринизированной крови, ДНК-исследование осуществляют в образце цельной крови. Взятие образца крови для ДНК-исследования производят из периферической вены с добавлением в пробирку консерванта – ЭДТА или гепарина.

Диагностически значимым считается снижение активности фермента ГАЛТ в высушенных пятнах крови $< 2,5$ Е/гНб, в цельной крови - $< 1,3$ Е/гНб. Подтверждающая ДНК-диагностика классической галактоземии включает в себя два этапа: 1) скрининг на наиболее частые мутации в гене *GALT* и вариант Дуарте; 2) полный анализ гена методом прямого автоматического секвенирования для выявления более редких мутаций. На первом этапе наиболее целесообразно проведение поиска следующих мутаций в гене *GALT*: p.Gln188Arg, p.Lys285Asn, IVS3-2a->c, p.Met142Lys, p.Leu358Pro, составляющие в совокупности 82,1% мутантных аллелей в российской популяции, и p.Asn314Asp (N314D, вариант Дуарте). Алгоритм диагностики классической галактоземии представлен на рисунке 2.

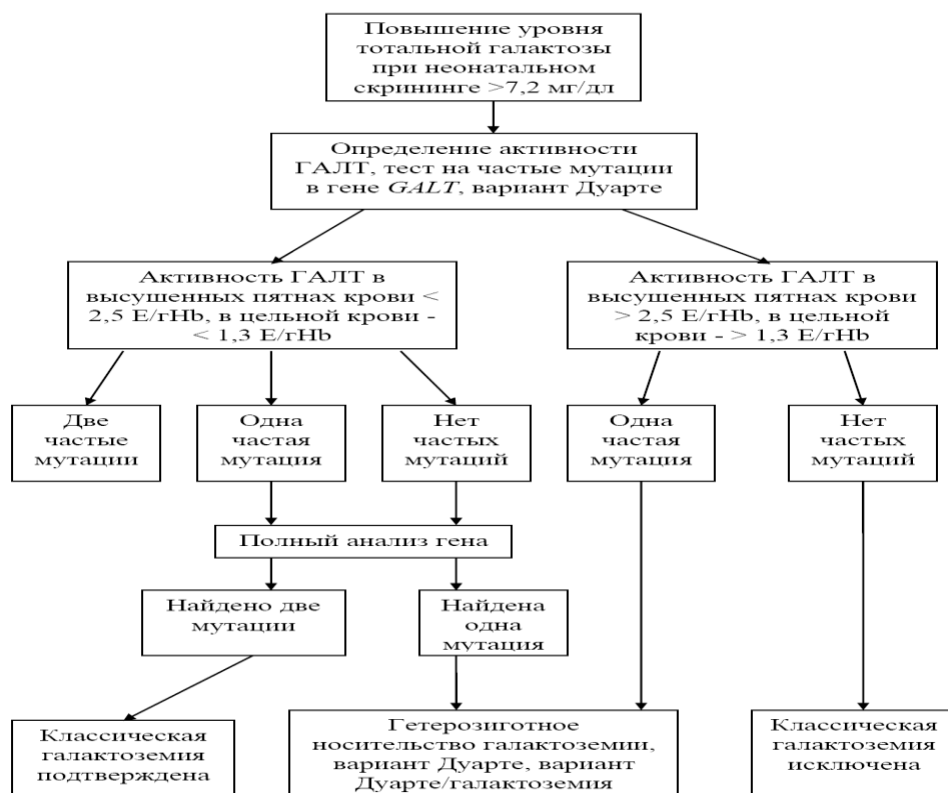


Рисунок 2. Алгоритм подтверждающей диагностики галактоземии I типа.

При наличии у ребенка клинических проявлений классической галактоземии в сочетании с положительным результатом неонатального скрининга на галактоземию и нормальной активностью фермента ГАЛТ проводится поиск мутаций в гене *GALE*, кодирующем фермент уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразу (ГАЛЭ), для исключения галактоземии III типа.

Дифференциальная диагностика галактоземии проводится с:

- болезнями, сопровождающимися повышенным выделением сахара (меллитуриями, сахарным диабетом, цистинозом, синдром Фанкони);
- болезнями, сопровождающимися увеличением печени и желтухой (гепатит, токсоплазмоз, гликогенозы, синдром Криглера-Найара, недостаточность α -антитрипсина, тирозинемия, тип I, синдром Фанкони-Бикеля, болезнь Нимана-Пика тип C, болезнь Вильсона, дефицит печеночного белка - цитрина, печеночная гемангиоэндотелиома и др.);
- врожденными аномалиями желчевыводящей системы (открытый аранциев проток, портокавальный шунт - между воротной веной и нижней полую веной, гипоплазия внутрипеченочной портальной вены, обструкции билиарного тракта, в том числе синдром Алажиля; прогрессирующий внутрипеченочный холестаз (болезнь Byler);
- транзиторной гипергалактоземией, которая отмечается при позднем закрытии венозного протока (Ductus venosus) и исчезает в течение 2-3-5 месяцев после его закрытия, при гетерозиготном носительстве мажорных мутаций в генах *GALT* и *GALE*.

Поэтому для проведения дифференциальной диагностики требуется проведение углубленного инструментально-лабораторного обследования: доплеровского УЗИ-исследования печени и желчевыводящих путей, исследование альфа-фетопротеина и уровня желчных кислот в крови, которые

могут быть повышены при порто-кавальном анастомозе и дефиците цитрина) и др..

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗОВ

- Классическая галактоземия тип I
- Недостаточность галактокиназы - галактоземия тип II
- Недостаточность уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы (ГАЛЭ или эпимеразы) – галактоземия тип III
- Нарушения обмена галактозы

ЛЕЧЕНИЕ

При получении положительных результатов неонатального скрининга назначается диетотерапия, одновременно определяется активность фермента ГАЛТ и проводится молекулярно-генетическое обследование.

Основным методом лечения при галактоземии является *диетотерапия*, предусматривающая пожизненное исключение из рациона продуктов, содержащих галактозу и лактозу. Необходимо полностью исключить из рациона больного любой вид молока (в том числе женское, коровье, козье, детские молочные смеси и др.) и все молочные продукты, а также строго избегать употребления тех продуктов, куда они могут добавляться (хлеб, выпечка, сосиски, колбасы, карамель, сладости, маргарины и т.п.). Запрещается также использование низколактозных смесей и молока.

Ряд продуктов растительного происхождения содержит олигосахариды - галактозиды (раффинозу, стахиозу), животного происхождения - нуклеопотеины, которые могут быть потенциальными источниками галактозы (таблица 3).

Таблица 3. Продукты, содержащие галактозиды, и богатые нуклеопротеинами

| |
|---|
| Галактозиды |
| - бобовые (горох, бобы, фасоль, чечевица, маш, нут) - соя (но не изолят соевого белка); - шпинат; - какао, шоколад; - орехи. |
| Нуклеопротеины |
| - печень, почки, мозги и другие субпродукты; - печеночный паштет, ливерная колбаса; - яйца. |

В настоящее время диета с максимально строгим исключением галактозы/лактозы - это единственный способ сократить накопление токсичного компонента - галактозо-1-фосфата в тканях больного с классической галактоземией и галактитола у больных с дефицитом галактокиназы. При галактоземии, обусловленной дефицитом УДФ-Э, возможно использование низкогалактозной диеты в соответствии с допустимыми количествами галактозы в рационе под контролем ее уровня в сыворотке крови.

При составлении лечебных рационов для детей первого года жизни количество основных пищевых ингредиентов и энергии должно быть приближено к физиологическим нормам.

Для лечения больных галактоземией используются специализированные смеси на основе изолята соевого белка, гидролизатов казеина, безлактозные казеинпредоминантные молочные смеси, а также смеси на основе синтетических аминокислот.

Лечебными продуктами первоочередного выбора для больных первого года жизни с галактоземией являются смеси на основе изолята соевого белка, в которых полностью отсутствуют растительные галактозиды (таблица 4).

Таблица 4. Химический состав и энергетическая ценность смесей на основе изолята соевого белка (на 100 мл готовой смеси).

| Название смеси | Химический состав, г | | | Энергетическая ценность, ккал |
|----------------|----------------------|------|----------|-------------------------------|
| | Белки | Жиры | Углеводы | |
| Беллакт Соя | 1,7 | 3,4 | 7,0 | 65,4 |
| Нутрилак Соя | 1,8 | 3,6 | 6,7 | 67 |
| Нутрилон Соя | 1,6 | 3,5 | 7,0 | 66 |
| Фрисосой | 1,7 | 3,5 | 7,2 | 67 |
| Хумана СЛ | 1,6 | 3,3 | 7,9 | 67 |

При использовании соевых смесей в питании грудных детей возможно появление аллергических реакций на белок сои. В таких случаях целесообразно назначать смеси на основе гидролизатов казеина (таблица 5). В зависимости от состояния ребенка возможно сочетанное применение соевой смеси и смеси на основе гидролизата казеина в соотношении 1 : 1.

Таблица 5. Химический состав и энергетическая ценность лечебных смесей на основе гидролизатов казеина (на 100 мл готовой смеси).

| Название смеси | Химический состав, г | | | Энергетическая ценность, ккал |
|--------------------|----------------------|------|----------|-------------------------------|
| | белки | жиры | углеводы | |
| Прегестимил LIPIL | 1,9 | 3,8* | 6,9 | 68 |
| Нутрамиген 1 LIPIL | 1,9 | 3,4 | 7,5 | 68,0 |
| Нутрамиген 2 LIPIL | 2,0 | 3,0 | 9,0 | 69,0 |
| Фрисопеп АС | 1,6 | 3,5 | 7,2 | 66,0 |

*среднецепочечные триглицериды

Возможно применение казеинпреобладающих безлактозных молочных смесей. Безлактозные молочные смеси, содержащие в составе белкового компонента 60% сывороточных белков, не должны использоваться для диетотерапии у детей с галактоземией грудного возраста, так как могут содержать следовые количества галактозы (таблица 6).

Таблица 6. Химический состав и энергетическая ценность безлактозной молочной смеси (100 мл готовой смеси).

| Название смеси | Химический состав, г | | | Энергетическая ценность, ккал |
|----------------------------|----------------------|------|----------|-------------------------------|
| | белки | жиры | углеводы | |
| Энфамил 0 лакт | 1,42 (80 : 20)* | 3,7 | 7,2 | 68,0 |
| Нутрилак безлактозный плюс | 1,4(50 : 50)* | 3,45 | 7,4 | 66 |

*соотношение казеина и сывороточных белков (%).

Специализированные безлактозные/безгалактозные смеси вводят в питание больного с галактоземией в течение одного дня, сразу после установления диагноза.

Прикорм вводится в период от 4 до 6 месяцев жизни. В питании используются только безмолочные продукты и блюда: безмолочные каши, которые разводят безлактозными/безгалактозными смесями, а также овощное, мясное и фруктовое пюре. Все молочные продукты, включая цельное коровье молоко, кисломолочные продукты, творог, запрещаются к использованию у больных галактоземией.

Вид первого прикорма определяется состоянием желудочно-кишечного тракта и нутритивным статусом ребенка. Это может быть овощное пюре из натуральных овощей или плодоовощных консервов для детского питания без добавления молока (и не имеющих в составе бобовых) или безмолочные каши на основе кукурузной, рисовой или гречневой муки, для разведения которых необходимо использовать ту специализированную смесь, которую получает

ребенок. Мясной прикорм вводят в питание с 6 месяцев. Преимущество отдают специализированным детским мясным консервам промышленного выпуска, не содержащим молока и его производных (кролик, цыпленок, индейка и др.) (таблица 7).

Таблица 7. Примерные сроки введения прикорма детям первого года жизни с галактоземией

| Продукты и блюда | Возраст введения прикорма (мес) |
|---|---------------------------------|
| Овощное пюре | 4-6 |
| Каши молочные | - |
| Каши безмолочные | 4-6 |
| Фруктовое пюре | 5-6 |
| Сок фруктовый | 5-6 |
| Творог | - |
| Мясное пюре | 6 |
| Яйцо (желток)* | после 12 месяцев |
| Рыба | 8 |
| Кефир и другие кисломолочные продукты | - |
| Сухари, печенье (обычные) | - |
| Сухари, печенье, (не содержащие компонентов молока) | 7 |
| Растительное масло | 4-6 |
| Сливочное масло | - |

* - желток вводится после 1 года, не чаще 2-3 раз в неделю

При выборе продуктов прикорма промышленного производства ориентируются на содержание в них галактозы (при наличии маркировки на этикетке): безопасными считаются продукты с содержанием в них галактозы не более 5 мг на 100 г продукта. При наличии галактозы в количестве от 5 до 20 мг на 100 г продукт применяется с осторожностью, под контролем содержания общей галактозы в сыворотке крови; при содержании галактозы более 20 мг в 100 г продукт не используется.

При проведении симптоматической терапии следует обращать внимание на содержание лактозы в лекарственных средствах, поскольку она нередко используется в качестве вспомогательного вещества. Противопоказано

применение всех гомеопатических препаратов (при их производстве используется лактоза), а также настоек и спиртовых лекарственных форм (этанол тормозит элиминацию галактозы из печени).

При развитии клинической картины классической галактоземии у новорожденного может потребоваться лечение желтухи, сепсиса, нарушений функции печени и почек, центральной нервной системы. Поддерживающая терапия обычно включает в себя стандартные общепринятые мероприятия: внутривенное введение жидкости для борьбы с обезвоживанием, поддержание нормального уровня глюкозы в крови, антибиотикотерапию, лечение гипокоагуляции, заменное переливание крови.

Учитывая пожизненное исключение из питания больных галактоземией молочных продуктов, для профилактики развития остеопороза, рекомендуется прием в возрастных дозировках препаратов кальция и витамина D, не содержащих лактозу.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Дети с классической галактоземией тип I до установления истинного диагноза могут попасть в отделение патологии детей раннего возраста, инфекционное отделение с диагнозом сепсис, в хирургическое отделение или реанимацию в связи с желудочным кровотечением или внутричерепным кровоизлиянием.

Продолжительность госпитализации зависит от скорости верификации диагноза и начала специфической терапии. Ответ на использование безлактозной/безгалактозной диеты отмечается в первые дни. Продолжительность госпитализации зависит от скорости восстановления соматического и нутритивного статуса ребенка, нормализации функции печени и показателей коагулограммы, что в среднем составляет 21 день.

После выписки из стационара ребенок должен находиться на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения у педиатра, невропатолога,

офтальмолога, генетика, психолога, логопеда. Консультации других специалистов назначаются по показаниям.

Контроль адекватности проводимой терапии осуществляют с помощью определения содержания тотальной галактозы (галактоза + галактозо-1-фосфат) в сыворотке крови не реже 1 раз в 3 месяца на первом году жизни, далее не реже 1 раза в год. При этом уровень тотальной галактозы не должен превышать 4 мг/дл. Необходимо отметить, что в течение первых месяцев жизни ребенка на фоне безлактозной диеты возможно сохранение несколько повышенного уровня тотальной галактозы, что может быть связано с ее активным биосинтезом из УДФ-глюкозы.

Ежегодно дети должны проходить углубленную диспансеризацию в условиях дневного стационара (длительность госпитализации не менее 10 суток), где осуществляются контроль функции печени (биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости и др.), показателей фосфорно-кальциевого обмена, углубленный осмотр офтальмолога, при необходимости проведение ЭЭГ, нейрорадиологического обследования (МРТ/КТ), реабилитационных мероприятий.

Девочкам с 12-летнего возраста рекомендуется ультразвуковое исследование органов малого таза 1 раз в год для оценки состояния яичников и соответствия их размеров возрастным нормам. При выявлении первичной аменореи рекомендуется наблюдение гинеколога и эндокринолога и назначение заместительной гормональной терапии девочкам с 15-летнего возраста.

Детям школьного возраста рекомендуется 1 раз в 2 года проводить рентгеноденситометрию скелета для выявления признаков остеопороза.

Родители больных с галактоземией должны быть обучены правилам организации диетотерапии и контроля за адекватностью ее проведения.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактические меры включают медико-генетическое консультирование. В семье, где есть больной ребенок, имеется 25% риск повторного рождения больного при каждой последующей беременности. У родственников из группы риска также возможно выявление мутаций, если они были идентифицированы у больного ребенка в данной семье.

Пренатальная диагностика заключается в проведении кордоцентеза, биопсии хориона в 10-12 недель гестации, амниоцентеза – в 15-18 недель гестации. Дородовая диагностика галактоземии осуществляется путем определения активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛТ) в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона, а также методами ДНК-анализа, позволяющего выявлять мутации в генах *GALT* и *GALE*.

Вопрос о проведении пренатальной диагностики галактоземии должен быть всесторонне обсужден с заинтересованными супружескими парами прежде, чем принять окончательное решение, так как заболевание поддается лечению.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Прогноз заболевания неблагоприятный при поздно диагностированной тяжелой форме галактоземии (в связи с отсутствием проведения скрининга). При раннем назначении диетического лечения дети могут развиваться нормально.

У некоторых больных с галактоземией сохраняется риск формирования отсроченных осложнений – задержки физического развития, нарушения развития речи («вербальной диспраксии»), моторных функций (атаксия), остеопороза. У девочек повышен риск нарушения полового созревания.

Задержка психического развития, выявляющаяся у некоторых детей с галактоземией, получающих диетическое лечение, не тяжелая; она может

обнаруживаться в раннем возрасте, но чаще становится очевидной в школьные годы, когда у ребенка возникают трудности с чтением или усвоением математики. У части детей возможно умеренное снижение интеллектуального развития или легкая умственная отсталость. У некоторых детей школьного возраста отмечаются двигательные нарушения в виде атаксии, неловкости мелкой моторики, расстройств равновесия и координации; мышечной дистонии, возможно наличие тремора при выполнении целенаправленных действий. Задержка речевого развития у больных галактоземией в раннем возрасте может проявляться затруднением артикуляции, обедненным словарным запасом.

Катаракты у больных галактоземией характеризуются как малые, транзиторные или неонатальные и проходят на фоне безлактозной/безгалактозной диеты; однако, в отдельных поздно диагностированных случаях требуется применение хирургического лечения.

У больных с галактоземией наблюдается снижение минерализации костной ткани при отсутствии приема препаратов кальция и витамина D, что часто приводит к развитию раннего остеопороза и повышенному риску переломов костей.

У многих лиц женского пола, больных галактоземией, развиваются признаки дисфункции яичников, может наблюдаться первичная и вторичная аменорея или олигоменорея.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Журкова Н.В., Звонкова Н.Г. и др.. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена Методическое письмо. Москва. 2013. 97 с.
2. МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).
3. Akar M, Celik M, Kasapkara CS, Ozbek MN, Aldudak B, Tuzun H. Mutational analysis of the galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT) gene in southeast part of Turkey: a regional report. *Genet Couns.* 2015;26(1):91-4.
4. Azar SR, Naiebi R, Homami A, Akbari Z, Kianmehr A, Mahdizadehdehosta R, Najafzadeh F. Expression and response surface optimization of the recovery and purification of recombinant D-galactose dehydrogenase from *Pseudomonas fluorescens*. *Indian J Biochem Biophys.* 2015 Feb;52(1):68-74.
5. Timmers I, van den Hurk J, Hofman PA, Zimmermann LJ, Uludağ K, Jansma BM, Rubio-Gozalbo ME. Affected functional networks associated with sentence production in classic galactosemia. *Brain Res.* 2015 Aug 7;1616:166-76.
6. Liu Y, Sidhu A, Bean LH, Conway RL, Fridovich-Keil JL. Genetic and functional studies reveal a novel noncoding variant in GALT associated with a false positive newborn screening result for galactosemia. *Clin Chim Acta.* 2015 Jun 15;446:171-4.
7. Hegarty R, Hadzic N, Gissen P, Dhawan A. Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience. *Eur J Pediatr.* 2015 Apr 24.

8. Özbek MN, Öcal M, Tanrıverdi S, Baysal B, Deniz A, Öncel K, Demirbilek H. Capillary bedside blood glucose measurement in neonates: missing a diagnosis of galactosemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015 Mar 5;7(1):83-5.
9. Porta F, Pagliardini S, Pagliardini V, Ponzzone A, Spada M. Newborn screening for galactosemia: a 30-year single center experience. *World J Pediatr*. 2015 May;11(2):160-4.
10. van Erven B, Römers MM, Rubio-Gozalbo ME. Revised proposal for the prevention of low bone mass in patients with classic galactosemia. *JIMD Rep*. 2014;17:41-6.
11. Pyhtila BM, Shaw KA, Neumann SE, Fridovich-Keil JL. Newborn screening for galactosemia in the United States: looking back, looking around, and looking ahead. *JIMD Rep*. 2015;15:79-93.
12. Functional and structural impact of the most prevalent missense mutations in classic galactosemia.
Coelho AI, Trabuco M, Ramos R, Silva MJ, Tavares de Almeida I, Leandro P, Rivera I, Vicente JB.
Mol Genet Genomic Med. 2014 Nov;2(6).