

# Современные аспекты диагностики, лечения и наблюдения детей с галактоземией I типа

С.Я. Волгина, А.Ю. Асанов, А.А. Соколов

Казанский государственный медицинский университет; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

## Current aspects of the diagnosis, treatment, and follow-up of children with type I galactosemia

S.Ya. Volgina, A.Yu. Asanov, A.A. Sokolov

Kazan State Medical University; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg

Рассмотрены актуальные проблемы, возникающие у детей с наиболее тяжелой формой галактоземии I типа. Описаны особенности проведения неонатального скрининга новорожденных на галактоземию. Представлены диагностические критерии классического, клинического и биохимического вариантов галактоземии. Выделены основные характеристики клинической картины и отдаленных последствий заболевания. Особое внимание уделено тактике ведения больных детей с разработкой диетической коррекции, лечением осложнений, проведением профилактических мероприятий и диспансерного наблюдения.

**Ключевые слова:** дети, галактоземия, диагностика, лечение, диспансерное наблюдение.

The paper considers the topical problems arising in children with the most severe form of type I galactosemia. It describes the specific features of neonatal screening for galactosemia. Diagnostic criteria for the classic, clinical, and biochemical variants of galactosemia are presented. The basic characteristics of the clinical picture and late sequels of the disease are identified. Particular emphasis is placed on management tactics for ill children via dietary correction, complication treatments, preventive measures, and a follow-up.

**Key words:** children, galactosemia, diagnosis, treatment, follow-up.

Галактоземия — группа наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных недостаточностью ферментов, участвующих в метаболизме галактозы, в результате чего нарушается превращение галактозы в глюкозу и в организме больного накапливаются продукты аномального углеводного обмена (галактозо-1-фосфат и галактитол), которые вызывают поражение ЦНС, паренхиматозных органов и провоцируют развитие катаракты [1, 2].

### Эпидемиология

Общая частота галактоземии в Европе колеблется от 1:18 000 до 1:180 000 (в среднем 1 случай на 47 000), в России — от 1:11 000 до 1:85 000, в США — от 1:30 000 до 1:191 000, в Японии — 1:667 000. В ряде европейских стран частота классической галактоземии составляет

1:30 000—40 000, клинического варианта галактоземии — 1:20 000, биохимического варианта — 1:10 000 [3–5].

### Этиология и патогенез

В основе заболевания лежат мутации генов, которые кодируют ферменты, участвующие в метаболизме галактозы — моносахарида, входящего в состав лактозы (молочного сахара). Развитие гипергалактоземии может быть связано с недостаточностью трех ферментов [6]: галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛТ, известный также как G/G), галактокиназы (ГАЛК) и уридин-дифосфат (УДФ)-галактозо-4-эпимеразы (ГАЛЭ).

Фермент ГАЛТ катализирует превращение галактозо-1-фосфата и УДФ-глюкозы в УДФ-галактозу и глюкозо-1-фосфат. Когда активность фермента ГАЛТ является недостаточной, происходит накопление галактозо-1-фосфата, галактозы и галактитола в эритроцитах, клетках печени и других тканях. Галактитол, влияя на осмотические процессы, вызывает отеки и поражение различных клеток и тканей. Например, в результате отека волокон хрусталика развивается катаракта. Тот же процесс в клетках головного мозга способствует набуханию нейронов с формированием псевдотуморозного процесса [7–9].

### Классификация галактоземии

В основу современной классификации галактоземии положен этиологический принцип [6]. Согласно этой классификации существуют три типа галактозе-

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 5:179–187

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Асанов Алий Юрьевич — д.м.н., проф., зав. каф. медицинской генетики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Соколов Алексей Альбертович — д.м.н., проф. каф. внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, руководитель группы по изучению редких болезней НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН

191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

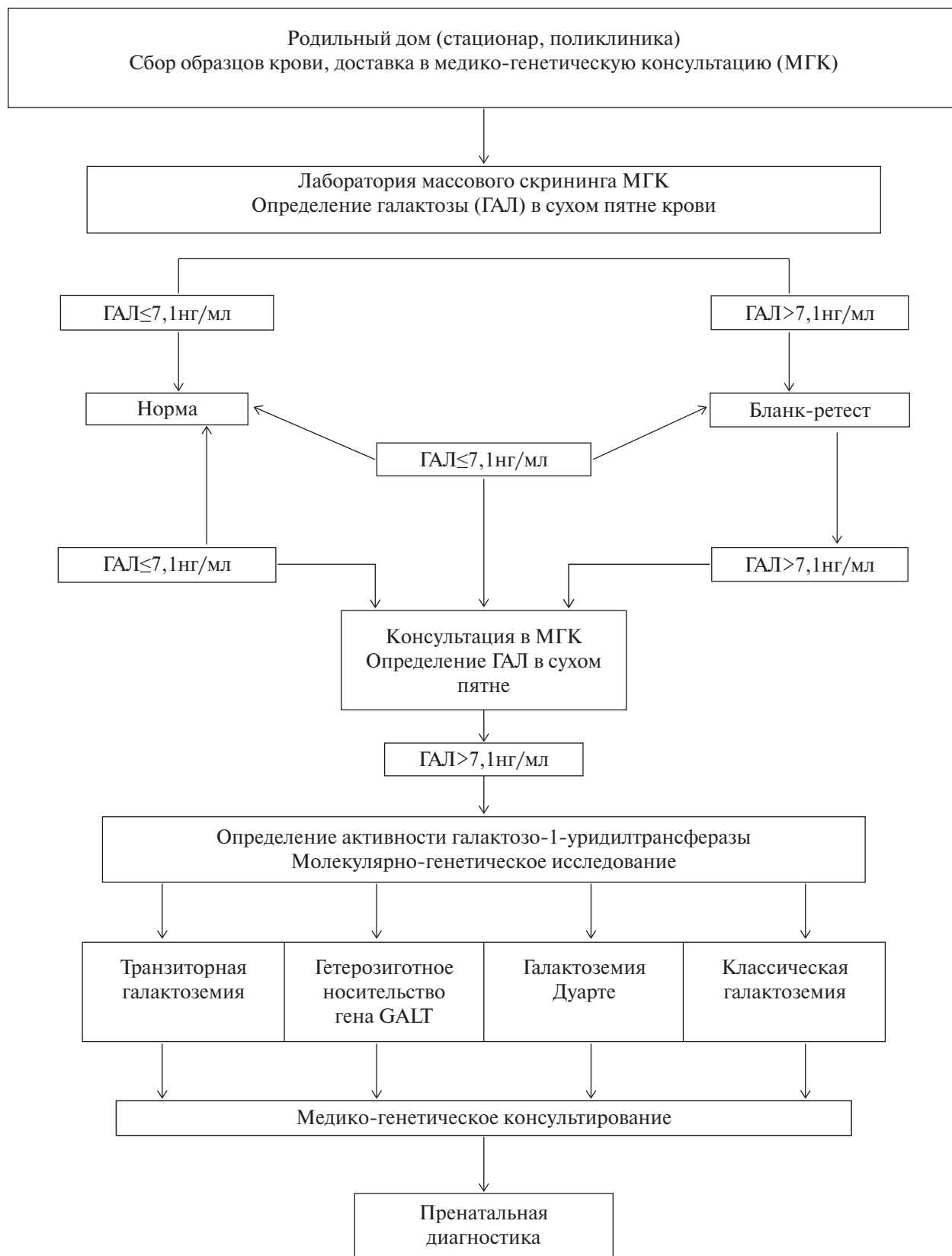


Схема. Неонатальный скрининг на галактоземию.

мии, в зависимости от имеющегося у больного дефекта одного из трех основных ферментов, участвующих в метаболизме галактозы:

- галактоземия I типа – включает классический, клинический и биохимический варианты болезни (вариант Дуарте D<sub>2</sub>, или G/N); это наиболее частая форма заболевания, обусловленная мутацией гена, кодирующего фермент ГАЛТ;
- галактоземия II типа – менее частая и более благоприятная форма, вызванная дефектом гена, который кодирует фермент ГАЛК;
- галактоземия III типа – редкая форма, обусловленная дефектом гена, кодирующего фермент уридил-дифосфат-галактозо-4-эпимеразы (дефицит ГАЛЭ или эпимеразы).

### Гено-фенотипические корреляции

В настоящее время идентифицировано более чем 250 мутаций гена ГАЛТ, который картирован на коротком плече хромосомы 9p13 [10, 11]. Наиболее распространенные мутации, которые приводят к формированию трех фенотипов, представлены в табл. 1 [12]. Примерно 70% аллелей у выходцев из северной Европы с дефицитом ГАЛТ представлены мутацией с замещением аргинина на глутамин в положении 188 белковой цепи р.[Gln188Arg]. По данным Е.Ю. Захаровой (2013), эта мутация является наиболее частой у больных РФ, составляя 75% [13].

При галактоземии I типа установлены достоверные генотип-фенотип корреляции. Например, почти все женщины с классической галактоземией и генотипом р.[Gln188Arg]+[p.Gln188Arg] имеют преждевременную недостаточность яичников, в то время как у афроамериканских женщин с клиническим вариантом галактоземии и генотипом р.[Ser135Leu]+[p.Ser135Leu] она не встречается [14, 15]. Лица с биохимическим вариантом галактоземии, например, компаундные гетерозиготы с.563A>G(р.Gln188Arg) и D<sub>2</sub>C[940A>G; C.-119\_116delGTCA], как правило, не проявляют никаких признаков и симптомов болезни и имеют только биохимические отклонения. Следует подчеркнуть, что при легких формах сохраняется 2–10% активности фермента ГАЛТ, при малосимптомном течении заболевания – до 20–40% [16, 17].

Таблица 1. Частые мутации в гене ГАЛТ

Классическая галактоземия	Клинический вариант галактоземии	Биохимический вариант галактоземии
р.[Gln188Arg]+[p.Gln188Arg] (Q188R/Q188R)	р.[Ser135Leu] + [Ser135Leu] (S135L/S135L)	с.[940A>G;с.-16_119delGTCA] (4bp 5' del + N314D/Q188R)
р.[Lys285Asn] + [Lys285Asn] (K285N/K285N)		
р.[Leu195Pro] + [Leu195Pro] (L195P/L195P)		
(Δ5.2 kb del/ Δ5.2 kb del)		

### Диагностика галактоземии I типа

На основании приказа № 185 от 22.03.2006 г. Минздрава РФ «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» неонатальный скрининг на галактоземию проводят на 4-е сутки жизни доношенным и на 7-е сутки жизни недоношенным детям. Определяется уровень галактозы, активность ГАЛТ в сухих пятнах крови с помощью флуоресцентного метода (см. схему). Получение ложноотрицательных результатов скрининга возможно, если кровь была взята при проведении инфузионной терапии новорожденному. Ложноположительные результаты могут иметь место у детей, рожденных преждевременно или с признаками морфофункциональной незрелости. При показателях общей галактозы 7 мг% (мг/дл) и выше осуществляется повторное исследование.

При получении положительных результатов неонатального скрининга назначается диетотерапия, одновременно определяется активность фермента ГАЛТ и проводится молекулярно-генетическое обследование [18–20]. Чтобы установить диагноз классической формы или клинического варианта галактоземии, рекомендуется [21]:

- измерение концентрации галактозо-1-фосфата эритроцитов и галактитола в моче (в анализах мочи также регистрируется альбуминурия, позже аминокислотурия) для оценки эффективности лечения;
- неврологическое обследование и проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга (могут выявляться аномалии белого вещества) по показаниям;
- офтальмологическое обследование, включая использование щелевой лампы для выявления катаракты;
- исключение гепатоцеллюлярной патологии, особенно у пациентов с поздним началом лечения заболевания, которые могут быть подвержены риску развития цирроза печени (на ранней стадии болезни часто определяется гипербилирубинемия, сначала с преобладанием накопления неконъюгированного, затем конъюгированного билирубина).

При классической галактоземии [22]:

- уровень галактозо-1-фосфата эритроцитов может быть выше 120 мг/дл, но, как правило, в периоде

новорожденности более 10 мг/дл. Если пациент находится на безлактозной диете, изучаемый показатель больше или равен 1,0 мг/дл (при норме менее 1 мг/дл);

- свободная галактоза в плазме крови более 10 мг/дл, может достигать 90–360 мг/дл (5–20 моль/л);
- активность фермента ГАЛТ эритроцитов отсутствует или является едва уловимой в эритроцитах и печени.

При клиническом варианте галактоземии:

- уровень галактозо-1-фосфата эритроцитов, как правило, более 10 мг/дл. При соблюдении безлактозной диеты он менее 1,0 мг/дл;
- свободная галактоза в плазме крови более 10 мг/дл, но может быть и выше;
- активность фермента ГАЛТ эритроцитов от 1 до 10% от нормы, однако в некоторых популяциях (например, у афроамериканцев) с наличием гипоморфных аллелей, в том числе Ser135Leu/Ser135Leu, активность фермента ГАЛТ эритроцитов может отсутствовать или быть едва уловимой. В отличие от этого в печени активность фермента выше – около 10% от нормы.

При биохимическом варианте галактоземии:

- уровень галактозо-1-фосфата эритроцитов, как правило, более 1 мг/дл, иногда выше 35 мг/дл. Когда пациент находится на безлактозной диете, регистрируется снижение данного показателя до уровня менее 1 мг/дл;
- остаточная активность фермента ГАЛТ эритроцитов, как правило, более 15%, в среднем составляет 25% от контрольных значений.

### **Клиническая картина галактоземии I типа**

Классическая галактоземия – наиболее тяжелая форма нарушения метаболизма галактозы, при которой развиваются опасные для жизни осложнения, включая задержку развития, гипогликемию, гепатоцеллюлярные повреждения, геморрагический диатез и желтуху. Родители часто предъявляют жалобы на трудности кормления детей, у которых часто возникает рвота. Младенцы, находящиеся на диете, плохо набирают массу тела [23]. При обследовании 270 новорожденных были выявлены следующие основные клинические проявления этой формы заболевания [24]:

- гепатоцеллюлярные повреждения (у 89% детей) – желтуха (у 74%), гепатомегалия (у 43%), аномальные печеночные пробы (у 10%), нарушение свертываемости крови (у 9%), асцит (у 4%);
- пищевая непереносимость (у 76%) – рвота (у 47%), диарея (у 12%), нарушение аппетита (у 23%);
- задержка роста (у 29%);
- вялость (у 16%);
- судороги (у 1%);
- сепсис, в большинстве случаев обусловленный кишечной палочкой (у 10%).

Через несколько дней после употребления грудного молока или смесей, содержащих лактозу, может развиваться сепсис, вызванный кишечной палочкой, шок и наступить смерть. У выживших младенцев, которые продолжают получать лактозу, возникают серьезные повреждения головного мозга [25]. Кровоизлияние в стекловидное тело, приводящее к слепоте, является известным осложнением галактоземии, хотя его распространенность остается неизвестной [26].

Интеллектуальное и речевое развитие. Проведенное исследование показало, что у 45% из 177 детей с галактоземией с возрастом наблюдалось снижение показателей IQ [27, 28]. Нарушения речи были отмечены у 56% из 243 пациентов в возрасте старше 3 лет. Наблюдалось снижение словарного запаса, дефекты артикуляции, апраксия речи. При медико-педагогической коррекции улучшение состояния речевого развития произошло у 24% детей. Нарушения речи включали как центральные дефекты, так и моторные отклонения и развивались с течением времени. Вместе с тем некоторые больные с проблемами речи имели средние показатели интеллектуального развития [29–34].

Двигательная функция. У 18% лиц старше 5 лет страдала тонкая моторика, отмечались проблемы с координацией и походкой. Тяжелая атаксия зарегистрирована у 2 подростков. У взрослых отмечался тремор, дизартрия, мозжечковая атаксия и дистония [35, 36].

Функция половых желез. Из 47 девочек и женщин 81% имели признаки формирования преждевременной недостаточности яичников. Средний возраст менархе 14 лет, в диапазоне от 10 до 18 лет. Восемь из 34 женщин в возрасте старше 17 лет имели аменорею. У большинства из них отмечалась олигоменорея и вторичная аменорея. Из 17 женщин только у 5 наблюдался нормальный менструальный цикл. У 2 женщин, родивших в возрасте 18 и 26 лет, никогда не было нормальных менструальных периодов. Установлено, что развитие преждевременной недостаточности яичников возникает при наличии гомозиготности по мутации p.Gln188Arg или в случае содержания галактозо-1-фосфата эритроцитов больше 3,5 мг/дл на фоне терапии [37, 38].

Нормальные показатели концентрации тестостерона и/или фолликулостимулирующего гормона, а также лютеинизирующего гормона в сыворотке крови зарегистрированы у мужчин. В литературе есть несколько сообщений о мужчинах с классической галактоземией, которые стали отцами. Не отмечено структурных аномалий развития в мужской репродуктивной системе, которые бы могли привести к бесплодию. Предварительные данные указывают на повышенную распространенность крипторхизма и малый объем спермы [39].

Длина тела. У пациентов с галактоземией наблюдалась значительная задержка роста в детском и подростковом возрасте. У взрослых окончательные показатели длины тела были в пределах нормального диапазона. При задержке полового развития активизация роста

происходила только в позднем подростковом возрасте. Снижение роста, возможно, связано с низким уровнем инсулиноподобного фактора роста I [40].

**Катаракта** регистрировалась у 30% из 314 индивидуумов. Почти половина случаев катаракты описывались как «мягкие», «переходные» или «неонатальные» и исчезали при применении лечебного питания. Только 8 пациентов нуждались в хирургическом лечении [16].

**Гендерные различия.** Галактоземия одинаково часто встречается как у девочек, так и у мальчиков. Пациенты женского пола старше 10 лет имели достоверно более низкие средние показатели IQ, чем лица мужского пола. Однако они не различались по моторным и речевым показателям [28].

**Отдаленные осложнения.** Долгосрочные результаты у детей старшего возраста и взрослых с классической галактоземией свидетельствуют о возможности развития катаракты, задержки и дефектов речи, отставания в росте, неспособности к обучению, наличия когнитивных нарушений, неврологического дефицита (тремор, дистония, экстрапирамидные нарушения, атаксия) и преждевременной недостаточности яичников даже при ранней и адекватной терапии [41, 42]. Длительное ретроспективное обследование 270 пациентов с классической галактоземией показало, что безгалактозная диета не предотвращает формирования поздних осложнений болезни, включающих поражение нервной системы и яичников [24]. Следует отметить, что проявления осложнений могут меняться даже у людей с одним и тем же генотипом, связанным с классической галактоземией [43, 44].

Причины неэффективности диеты с ограничением галактозы в отношении отдаленных проявлений заболевания остаются неясными. Для объяснения неудовлетворительных результатов лечения было высказано несколько гипотез, основанных на поиске дополнительных источников галактозы в организме и накоплении токсичных продуктов промежуточного обмена. Предполагаются следующие причины низкой эффективности терапии:

- наличие небольшого количества галактозы в диетических продуктах, созданных на соевой основе;
- токсическое действие высоких концентраций галактозо-1-фосфата;
- наличие неподдающегося контролю повышения эндогенного синтеза галактозы и галактозо-1-фосфата;
- недостаточность уридилдифосфогалактозы, возникающая в результате блока ГАЛТ и, как следствие, дефект реакций галактозилирования [22].

### Клинический вариант галактоземии I типа

Лица с клиническим вариантом галактоземии I типа могут иметь некоторые характеристики классической галактоземии, в том числе раннее развитие катаракты, заболевания печени, легкую

умственную отсталость, атаксию и задержку роста. У детей, которые не получали безлактозные смеси, клинический вариант галактоземии может привести к опасным для жизни осложнениям, в том числе к проблемам, связанным с задержкой нервно-психического развития, гепатоцеллюлярным повреждениям (в том числе циррозам и кровотечениям). Дети, находящиеся на безлактозной диете в течение первых 10 дней жизни, не имеют тяжелых острых неонатальных осложнений.

### Биохимический вариант галактоземии I типа

Биохимический вариант является самой распространенной формой галактоземии, не имеющей клинических проявлений.

### Дифференциальный диагноз

При дифференциальной диагностике следует исключить [22]:

- наследственную непереносимость фруктозы (дефицит фруктозо-1-фосфатаальдозазы);
- дефицит галактокиназы;
- дефицит эпимеразы;
- инфекционные заболевания;
- обструктивный вариант желчнокаменной болезни, включая синдром Алажиля, прогрессивный семейный внутрипеченочный холестаз (болезнь Byler) и дефицит цитрина;
- гемохроматоз новорожденных;
- тирозинемия I типа;
- другие метаболические заболевания, включая болезнь Нимана—Пика тип С.

### Ведение больных с галактоземией – диетотерапия [45]

Следует помнить, что в ожидании результатов неонатального скрининга при ранних признаках заболевания врачи должны быть готовы к диетической коррекции и удалению лактозы из питания детей. При галактоземии следует исключить грудное молоко, молочные смеси, содержащие лактозу, коровье молоко, молочные продукты, продукты, содержащие казеин и сыворотку. Ряд продуктов растительного происхождения содержит олигосахариды – галактозиды (раффинозу, стахиозу) и нуклеопротеины, которые могут быть потенциальными источниками галактозы. Источники галактозидов: бобовые – горох, бобы, фасоль, чечевица, маш, нут и др.; соя (но не изолят соевого белка); шпинат; какао, шоколад; орех. Источники нуклеопротеинов: печень, почки, мозги и другие субпродукты, ливерная колбаса, яйца.

### Особенности назначения прикорма при галактоземии

Состав продуктов и блюд прикорма, а также сроки их введения при галактоземии отражены в табл. 2. При выборе продуктов прикорма промышленного про-

изводства ориентируются на содержание в них галактозы (при наличии маркировки на этикетке): безопасными считаются продукты с содержанием 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 уровня общей галактозы в сыворотке крови, при содержании галактозы более 20 мг в 100 г — продукт не используется.

До сих пор нет единого мнения по поводу ограничения потребления галактозы у детей грудного и раннего возраста при варианте Дуарте. У этих пациентов после приема лактозы происходит накопление метаболита галактозо-1-фосфата, но, как правило, без формирования осложнений [38].

В течение первых месяцев жизни ребенка на фоне безлактозной диеты уровень общей галактозы может быть выше, чем у здоровых детей, однако он не должен превышать 3–5 мг%. Взрослые больные значительно легче переносят лактозную нагрузку. Необходимость ограничения потребления молока на протяжении всей жизни является спорной. Тем не менее большинство специалистов поддерживают пожизненную диетотерапию. Следует помнить, что полностью исключить галактозу из рациона трудно, так как она присутствует в самых разнообразных пищевых продуктах. Установлено, что диетические ограничения во время беременности не влияют на долгосрочные осложнения у плода [46].

### Информация о лекарственных препаратах

Важно помнить о том, что существуют лекарственные препараты, содержащие лактозу или галактозу (таблетки, капсулы, подслащенные эликсиры, гомеопатические препараты), которые следует исключать, особенно в период младенчества. Нельзя также поль-

зоваться настойками и спиртовыми лекарственными формами, которые замедляют элиминацию галактозы из печени. Исследования показывают, что, несмотря на экзогенное ограничение поступления галактозы в организм ребенка, существует эндогенная выработка галактозы в количестве 1,0–2,0 г/сут. Для снижения образования галактозо-1-фосфата используют ингибиторы фермента ГАЛК [10, 37].

### Лечение осложнений [22]

Офтальмологическое лечение. Хирургическое вмешательство по поводу катаракты должно быть проведено в течение первого года жизни.

Коррекция речи. Пациенты с апраксией и дизартрией речи нуждаются в коррекции с участием логопеда, дефектолога, невролога, психиатра.

Коррекция нервно-психического развития. Необходимо обследование у психолога ребенка с галактоземией в возрасте одного года. Психолог, работающий в тесном контакте с логопедом и лечащим врачом, должен иметь план лечения с учетом психологических особенностей каждого ребенка. Составление индивидуального учебного плана и/или оказание профессиональной помощи психолога и педагога необходимы для формирования учебных навыков.

Лечение преждевременной недостаточности яичников. Девушки-подростки должны быть направлены на консультацию к детскому эндокринологу и гинекологу, который специализируется на оказании помощи при бесплодии. Имеются данные, свидетельствующие о том, что уменьшение количества или нарушение созревания фолликулов яичника при классической галактоземии может быть потенциально излечимо с помощью экзогенной фармакологической стимуляции гонадотропных гормонов [37].

**Таблица 2. Сроки введения прикорма детям первого года жизни с галактоземией**

Продукты и блюда	Возраст, мес
Сок фруктовый	4
Фруктовое пюре	4,5
Овощное пюре	5
Каши молочные	—
Каши безмолочные	5–5,5
Творог	—
Яйцо (желток)	После 12 мес жизни (не чаще 2–3 раз в неделю)
Мясное пюре	6
Рыба	8
Кефир и другие кисломолочные продукты	—
Сухари, печенье (обычные)	—
Сухари, печенье (не содержащие компонентов молока)	7
Растительное масло	4,5
Сливочное масло	—

## Профилактика начальных проявлений классической формы и клинического варианта галактоземии

**Диетотерапия.** Всем детям, у которых активность фермента ГАЛТ эритроцитов менее или равна 10% от контрольных показателей и концентрация галактозо-1-фосфата эритроцитов более 10 мг/дл, назначается безлактозная диета. Это связано с тем, что у новорожденных, находящихся на естественном вскармливании, в 90% случаев источником углеводов является лактоза. Известно, что в материнском молоке присутствует 6–8% лактозы, в коровьем — 3–4%, в большинстве детских смесей — 7%.

Лечебными продуктами первоочередного выбора для больных первого года жизни являются смеси на основе изолята соевого белка (например, Isomil® или Prosobee®), в которых полностью отсутствуют растительные галактозиды. Необходимо помнить, что при назначении смесей возможно появление аллергических реакций на соевый белок и функциональных запоров. В таких случаях целесообразно применять смеси на основе гидролизата казеина, которые содержат небольшое количество галактозы, такие как Alimentum®, Nutramigen®, и Pregestimil®. В зависимости от состояния ребенка используют сочетание соевой смеси и смеси на основе гидролизата казеина в соотношении 1:1. Возможно применение формулы Неокейт®, которая не содержит ни свободную, ни связанную галактозу [47]. Также рекомендуются казеинпреобладающие безлактозные молочные смеси, например Энфамил 0 – Лакт (Мид Джонсон, США). Смеси с преобладанием сывороточных белков не следует использовать в диетотерапии у детей грудного возраста, так как они могут содержать следовые количества галактозы. Специализированные смеси вводят в рацион больного постепенно, в течение 5–7 дней, начальные дозы составляют  $1/5-1/10$  часть от необходимого суточного количества, одновременно уменьшают долю женского молока или детской молочной смеси до полного их исключения.

Для мониторинга эффективности диетотерапии используют оценку концентрации галактозо-1-фосфата эритроцитов. Его уровень у лиц с классической галактоземией остается повышенным до 1–5 мг/дл при нормальных показателях менее 1 мг/дл [43].

### Диспансерное наблюдение

Наблюдение лиц с галактоземией должно осуществляться регулярно. У пациентов с классической формой и клиническим вариантом галактоземии следует контролировать:

- концентрацию галактозо-1-фосфата эритроцитов. Следует помнить, что этот метаболит является маркером оценки обострения процесса при приеме галактозы. При увеличении его уровня следует искать причину избыточного поступления галактозы с пищей;

- определение галактитола (продукта альтернативного пути метаболизма галактозы) в моче (значения выше 78 ммоль на 1 моль креатинина считаются повышенными). Однако его уровень не зависит от употребления галактозы.

В течение первого года жизни ребенка с галактоземией тестирование проводится один раз в 3 мес или по мере необходимости в зависимости от характера потенциальных острых осложнений, в течение второго года жизни — каждые 6 мес, у детей старше 2 лет — один раз в год. У больных с биохимическим вариантом галактоземии, таким как вариант Дуарте D<sub>2</sub> с генотипом с. [940A> G; C.-16\_119delGTCA] рекомендуется контролировать состояние здоровья один раз в год, даже если они не получают безлактозную диетотерапию.

### Консультация специалистов

Консультация педиатра осуществляется с оценкой физического, нервно-психического и полового развития. Консультация диетолога проводится по показаниям. Консультация офтальмолога — в зависимости от наличия или отсутствия у новорожденных катаракты. Если она отсутствует, то наблюдение осуществляется в годовалом возрасте, в возрасте 5 лет и в подростковом возрасте. Для пациентов с классической формой галактоземии не характерно развитие катаракты у детей после трехлетнего возраста [48]. Консультация логопеда показана всем детям в возрасте 18 мес. Консультация психолога необходима детям в возрасте одного года, затем каждые 1–3 года в зависимости от степени задержки нервно-психического развития [27].

Консультации эндокринолога и гинеколога рекомендуются для оценки преждевременной недостаточности яичников. Показано измерение уровня эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в плазме крови у лиц женского пола в возрасте одного, двух лет и в период полового созревания. Дальнейшее тестирование зависит от полового статуса и наличия или отсутствия первичной или вторичной аменореи и ее лечения. Оценка уровня кальция, фосфора, 25-гидроксивитамина D в плазме крови проводится ежегодно и по показаниям для определения остеопении. Поскольку у больных с классической галактоземией снижена минеральная плотность костной ткани, рекомендовано проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для детей в 6 лет и в период полового созревания. Для улучшения минерализации костной ткани назначают витамин D (более 1000 МЕ/сут), витамин K и препараты кальция [49].

Медико-генетическое консультирование проводится в семьях пробандов для предоставления информации о характере наследования и последствиях генетических нарушений, а также для принятия обоснованных медицинских решений [22].

**Прогноз [50–52]**

При отсутствии лечения тяжелая классическая галактоземия является опасным для жизни заболеванием и может привести к летальному исходу в периоде новорожденности. Пациенты, не соблюдающие безлактозную диету, обычно имеют поражение печени,

головного мозга и глаз. Однако проводимый в большинстве развитых стран неонатальный скрининг способствует раннему выявлению случаев галактоземии с оказанием своевременного патогенетического лечения. Несмотря на диетотерапию, у части пациентов возможно развитие осложнений.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Walter J.H., Fridovich-Keil J.L.* Galactosemia. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2008; <http://ombid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971&sectionid=62672411>.
2. *Berry G.T., Elsas L.J.* Introduction to the Maastricht workshop on galactosemia: lessons from the past and new directions in galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 249–255.
3. *Coss K.P., Doran P.P., Owoeye C. et al.* Classical Galactosaemia in Ireland: incidence, complications and outcomes of treatment. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 21–27.
4. Наследственные болезни. Национальное руководство. Под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. М: ГЭОТАР-Медиа 2013; 936. (Hereditary diseases. National leadership. N.P. Bochkov, E.K. Ginter, V.P. Puzyrev (eds). Moscow: GEOTAR-Media 2013; 936.)
5. *Bosch A.M., Ijlst L., Oostheim W. et al.* Identification of novel mutations in classical galactosemia. *Hum Mutat* 2005; 25: 502.
6. Яблонская М.И., Новиков П.В., Боровик Т.Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению галактоземии. М 2013; 20. (Yablonskaya M.I., Novikov P.V., Borovik T.E. et al. The federal guidelines for the diagnosis and treatment of galactosemia. M 2013; 20.)
7. *Sellick C.A., Campbell R.N., Reece R.J.* Galactose metabolism in yeast-structure and regulation of the leloir pathway enzymes and the genes encoding them. *Int Rev Cell Mol Biol* 2008; 269: 111–150.
8. *Holden H.M., Rayment I., Thoden J.B.* Structure and function of enzymes of the Leloir pathway for galactose metabolism. *J Biol Chem* 2003; 278: 43885–43888.
9. *Cuthbert C., Klapper H., Elsas L.* Diagnosis of inherited disorders of galactose metabolism. *Curr Protoc Hum Genet* 2008; doi: <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/0471142905>
10. *Tang M., Wierenga K., Elsas L.J. et al.* Molecular and biochemical characterization of human galactokinase and its small molecule inhibitors. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 376–385.
11. *Tyfield L.A.* Galactosemia and allelic variation at the galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene: a complex relationship between genotype and phenotype. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 204–207.
12. *Singh R., Thapa B.R., Kaur G., Prasad R.* Frequency distribution of Q188R, N314D, Duarte 1, and Duarte 2 GALT variant alleles in an Indian galactosemia population. *Biochem Genet* 2012; 50: 11–12: 871–880.
13. Воскобоева Е.Ю., Байдакова Г.В., Денисенков А.И. и др. Галактоземия в России: молекулярно-генетические особенности, неонатальный скрининг, подтверждающая диагностика. *Мед ген* 2009; 8, 6: 25–33. (Voskoboeva E.Y., Baidakova G.V., Denisenkov A.I. et al. Galactosemia in Russia: the molecular genetic characteristics, neonatal screening, confirming the diagnosis. *Med gen* 2009; 8, 6: 25–33.)
14. *Elsas L.J., Webb A.L., Langley S.D.* Characterization of a carbohydrate response element regulating the gene for human galactose-1-phosphate uridylyltransferase. *Mol Genet Metab* 2002; 76: 287–296.
15. *Ryan E.L., Lynch M.E., Taddeo E. et al.* Cryptic residual GALT activity is a potential modifier of scholastic outcome in school age children with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 1049–1061.
16. *Saudubray J.M., van den Berghe G., Walter J.H.* Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. New York, NY: Springe, 2012; 275.
17. *Ficicioglu C., Thomas N., Yager C. et al.* Duarte (DG) galactosemia: a pilot study of biochemical and neurodevelopmental assessment in children detected by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2008; 95: 206.
18. *Hennermann J.B., Schadewaldt P., Vetter B. et al.* Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 399–407.
19. *Crushell E., Chukwu J., Mayne P.* Negative screening tests in classical galactosaemia caused by S135L homozygosity. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32: 412–415.
20. *Malone J.I., Diaz-Thomas A., Swan K.* Problems with the new born screen for galactosaemia. *BMJ Case Rep* 2011; pii: bcr0120113769.
21. *Karadag N., Zenciroglu A., Eminoglu F.T. et al.* Literature review and outcome of classic galactosemia diagnosed in the neonatal period. *Clin Lab* 2013; 59: 9–10: 1139–1146.
22. *Berry G.T.* Gene Reviews [Internet]. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia 2014; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/galactosemia/show/Gene+Reviews>
23. *Lai K., Tang M., Yin X.* ARHI: A new target of galactose toxicity in classic galactosemia. *Biosci Hypotheses* 2008; 1: 263–271.
24. *Waggoner D.D., Buist N.R., Donnell G.N.* Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis* 1990; 13: 802–818.
25. *Otaduy M.C., Leite C.C., Lacerda M.T. et al.* Proton MR spectroscopy and imaging of a galactosemic patient before and after dietary treatment. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 204–207.
26. *Takci S., Kadayifcilar S., Coskun T.* A rare galactosemia complication: vitreous hemorrhage. *JIMD Rep* 2012; 5: 89–93.
27. *Doyle C.M., Channon S., Orlowska D. et al.* The neuropsychological profile of galactosaemia. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 603–609.
28. *Schadewaldt P., Hoffmann B., Hammen H.W. et al.* Longitudinal assessment of intellectual achievement in patients with classical galactosemia. *Pediatrics* 2010; 125: 374–381.
29. *Potter N.L.* Voice disorders in children with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 377.
30. *Potter N.L., Nievergelt Y., Shriberg L.D.* Motor and speech disorders in classic galactosemia. *JIMD Rep* 2013; 11: 31–41.
31. *Hoffmann B., Wendel U., Schweizer-Krantz S.* Cross-sectional analysis of speech and cognitive performance in 32 patients with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 421–427.
32. *Timmers I., van den Hurk J., Di Salle F.* Language production and working memory in classic galactosemia from a cognitive neuroscience perspective: future research directions. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 367–376.



33. *ten Hoedt A.E., Maurice-Stam H., Boelen C.C. et al.* Parenting a child with phenylketonuria or galactosemia: implications for health-related quality of life. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 2: 391–398.
34. *Powell K.K., Braun K. Van Naarden, Singh R.H. et al.* Long-term speech and language developmental issues among children with Duarte galactosemia. *Genet Med* 2009; 11: 874.
35. *Waisbren S.E., Potter N.L., Gordon C.M. et al.* The adult galactosemic phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 279–286.
36. *Rubio-Agusti I., Carecchio M., Bhatia K.P. et al.* Movement disorders in adult patients with classical galactosemia. *Mov Disord* 2013; 28: 804–810.
37. *Rubio-Gozalbo M., Gubbels C., Bakker J. et al.* Gonadal function in male and female patients with classic galactosemia. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 177–188.
38. *Fridovich-Keil J.L., Gubbels C.S., Spencer J.B. et al.* Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 357–366.
39. *Gubbels C.S., Welt C.K., Dumoulin J.C. et al.* The male reproductive system in classic galactosemia: cryptorchidism and low semen volume. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 779–786.
40. *Panis B., Gerver W.J., Rubio-Gozalbo M.E.* Growth in treated classical galactosemia patients. *Eur J Pediat* 2007; 166: 443–446.
41. *Hoffmann B., Dragano N., Schweitzer-Krantz S.* Living situation, occupation and health-related quality of life in adult patients with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 1051–1058.
42. *Gubbels C.S., Thomas C.M., Wodzig W.K. et al.* FSH isoform pattern in classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 387–390.
43. *Krabbi K., Uudelepp M.L., Joost K. et al.* Long-term complications in Estonian galactosemia patients with a less strict lactose-free diet and metabolic control. *Mol Genet Metab* 2011; 103: 249–253.
44. *Coss K.P., Byrne J.C., Coman D.J. et al.* IgG N-glycans as potential biomarkers for determining galactose tolerance in Classical Galactosaemia. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 212–220.
45. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (Утверждена на XVI Съезде педиатров России (февраль 2009 г.). М 2011; 68. (The national program to optimize feeding infants in the Russian Federation (approved at the XVI Congress of Pediatricians of Russia (February 2009). Moscow 2011; 68.)
46. *van Calcar S.C., Bernstein L.E., Rohr F.J. et al.* Galactose content of legumes, caseinates, and some hard cheeses: implications for diet treatment of classic galactosemia. *J Agric Food Chem* 2014; 62: 1397.
47. *Zlatunich C.O., Packman S.* Galactosaemia: early treatment with an elemental formula. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 163–168.
48. *Widger J., O'Toole J., Geoghegan O. et al.* Diet and visually significant cataracts in galactosaemia: is regular follow up necessary? *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 129.
49. *Batey L.A., Welt C.K., Rohr F. et al.* Skeletal health in adult patients with classic galactosemia. *Osteoporos Int* 2013; 24: 501–509.
50. *Jumbo-Lucioni P.P., Garber K., Kiel J. et al.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22450714> Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention, and outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 6: 1037–1049.
51. *Hughes J., Ryan S., Lambert D. et al.* Outcomes of siblings with classical galactosemia. *J Pediat* 2009; 154: 721.
52. *Садыков М.М.* Права ребенка-пациента и проблемы их реализации в амбулаторной педиатрической практике. *Казан мед журн* 2008; 89: 2: 209–212. (Sadykov M.M. Rights of the child-patient and problems of their implementation in outpatient pediatric practice. *Kazan med zhurn* 2008; 89: 2: 209–212.)

Поступила 01.07.15