

# **Министерство здравоохранения Российской Федерации**

## **Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению галактоземии**

**Москва -2013**

**Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению галактоземии составлены коллективом авторов ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России (к.м.н. М.И. Яблонская, проф. П.В.Новиков), ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН (проф. Т.Э.Боровик, к.м.н. Т.В. Бушуева), Медико-генетического научного центра РАМН (д.м.н. Е.Ю.Захарова) и Московского городского и республиканского центра неонатального скрининга (к.м.н. Е.В. Денисенкова)**

	<b>Стр.</b>
<b>Оглавление</b>	
<b>Методология.....</b>	<b>3</b>
<b>Определение.....</b>	<b>4</b>
<b>Код МКБ 10.....</b>	<b>4</b>
<b>Эпидемиология.....</b>	<b>4</b>
<b>Этиология.....</b>	<b>4</b>
<b>Классификация.....</b>	<b>5</b>
<b>Патогенез.....</b>	<b>6</b>
<b>Клиническая картина.....</b>	<b>7</b>
<b>Диагностика.....</b>	<b>10</b>
<b>Дифференциальный диагноз.....</b>	<b>13</b>
<b>Лечение.....</b>	<b>13</b>
<b>Исходы и прогноз.....</b>	<b>18</b>
<b>Профилактика.....</b>	<b>19</b>

## МЕТОДОЛОГИЯ

### *Методы, использованные для сбора/селекции доказательств*

Доказательной базой для рекомендаций являются поиск в электронных базах данных PubMed и Medline. Данные клинические рекомендации подготовлены на основании международных клинических рекомендаций по диагностике и тактике ведения галактоземии, разработанных группой экспертов по галактоземии, а также обзора публикаций клинических исследований. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: мета-анализы высокого качества, систематизированные обзоры рандомизированных контролируемых исследований с низким риском систематических ошибок. Уровень доказательности 1++ -1+. Сила рекомендаций оценивалась по Оксфордской шкале - тип А. 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.

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

Основные рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по ходу изложения текста рекомендаций.

Высокотехнологичная помощь больным с галактоземией предусматривает наличие подготовленного врача в области диагностики и лечения больных с галактоземией, знание отдаленных осложнений течения заболевания, методы их коррекции, подготовленного среднего медицинского персонала, возможность выполнения контрольных тестов, технологию вспомогательной терапии.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ:

Галактоземия – наследственное аутосомно-рецессивное 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.

#### КОД МКБ 10:

E74.2 Галактоземия (нарушения обмена галактозы; включена недостаточность галактокиназы).

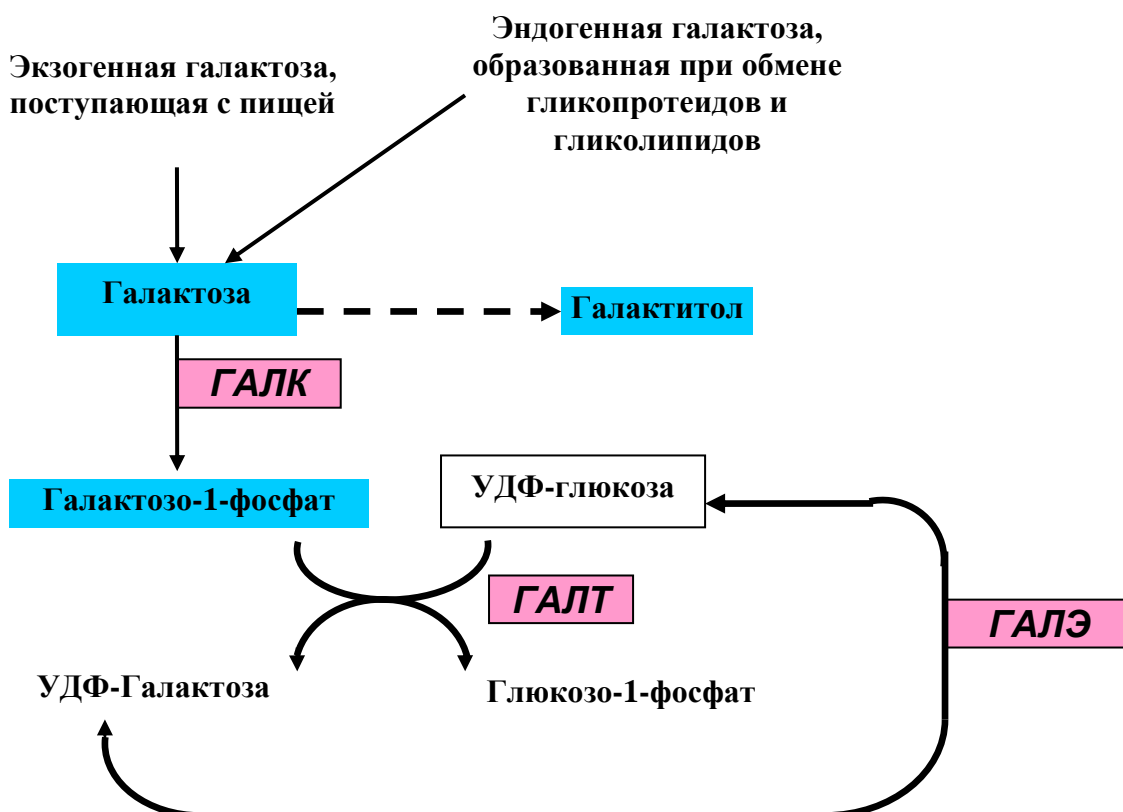
#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ:

Частота галактоземии по данным массового обследования новорожденных в России составляет 1: 16 242, 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.

Рисунок 1. Общая схема обмена галактозы.



ГАЛТ – фермент галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза;

ГАЛК – фермент галактокиназа;

ГАЛЭ – фермент УДФ-галактозо-4-эпимераза (Эпимераза).

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 уридиндифосфат(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

Тип наследования галактоземии - аутосомно-рецессивный.

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.

#### 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.

#### 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 отсутствие 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 повышен 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 включения диетического лечения, через 2-3 года нередко обнаруживаются отчетливая задержка психомоторного развития и нейросенсорная глухота. При исследовании активности фермента определяется снижение его активности не только в красной крови, но и в печени, кожных фибробластах. 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 пятках 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,

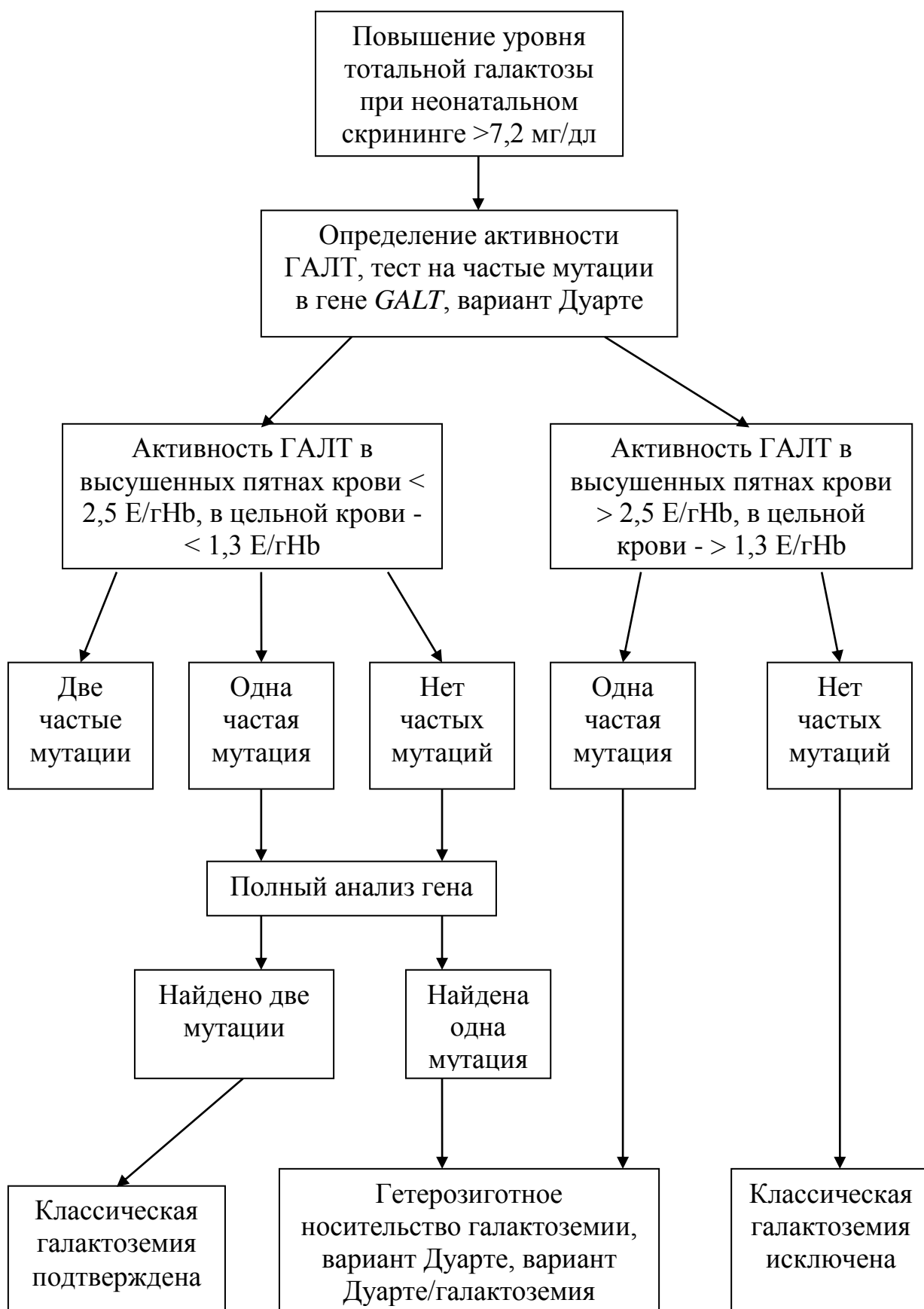
приводящего к снижению активности фермента. Определение активности ГАЛТ проводят в пятнах высушенной крови и/или в цельной гепаринизированной крови, ДНК-исследование осуществляют в образце цельной крови. Взятие образца крови для ДНК-исследования производят из периферической вены с добавлением в пробирку 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.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальная диагностика галактоземии проводится: 1) с болезнями, сопровождающимися повышенным выделением сахара: меллитуриями, сахарным диабетом, цистинозом, синдром Фанкони, 2) болезнями с увеличением печени и желтухами (гепатит, токсоплазмоз, гликогенозы, синдром Криглера-Найара, недостаточность  $\alpha$ -антитрипсина, тирозинемия, тип I, синдром Фанкони-Бикеля, болезнь Нимана-Пика тип C, болезнь Вильсона, дефицит печеночного белка - цитрина, печеночная гемангиоэндотелиома и др.). Следует также иметь в виду, что гипергалактоземия может быть связана с врожденными аномалиями желчевыводящей системы (открытым аранциевым протоком и портокавальным шунтом - между воротной веной и нижней поллой веной, гипоплазией внутрипеченочной портальной вены), что требует включения в диагностические методы использования доплеровского УЗИ-исследования печени и желчевыводящих путей и исследование альфа-фетопротеина и уровня желчных кислот в крови (повышены при порто-кавальном анастомозе и дефиците цитрина); обструкциями билиарного тракта, в том числе синдром Алажиля; прогрессирующим внутрипеченочным холестазом (болезнь Byler).

Транзиторная гипергалактоземия может быть связана с поздним закрытием венозного протока (Ductus venosus), после закрытия которого в течение 2-3-5 месяцев исчезает и гипергалактоземия, а также гетерозиготностью по мутациям в генах *GALT* и *GALE*.

### ЛЕЧЕНИЕ

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

*Диетотерапия.* 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 молока и смесей.

Ряд продуктов растительного происхождения содержит олигосахариды - галактозиды (раффинозу, стахиозу), животного происхождения - нуклеопротеины, 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 количество основных пищевых ингредиентов и энергии должно быть приближено к физиологическим нормам: допустимое количество в диете галактозы находится в пределах 50-200 мг/сутки. В настоящее время для лечения больных галактоземией используются специализированные смеси на основе изолята соевого белка, гидролизатов казеина, безлактозные казеинпреобладающие 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	Фирма производитель	Химический состав, г	Энергетическая
----------	---------------------	----------------------	----------------

смеси	страна	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	ценность, ккал
Нутрилак Соя	"Нутритек", Россия	1,8	3,6	6,7	67
Нутрилон Соя	"Нутриция", Голландия	1,8	3,6	6,7	67
Фрисосой	"Фризленд Фудс", Голландия	1,7	3,5	7,1	67
Хумана СЛ	"Хумана", Германия	2,0	3,6	7,9	72
Энфамил Соя	"Мид Джонсон", США	2,0	3,6	6,5	67

Необходимо помнить, что при использовании соевых смесей в питании грудных детей возможно появление аллергических реакций на соевый белок. 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	Фирма-производитель, страна	Химический состав, г			Энергоценность, ккал
		Белки	Жиры	Углеводы	
Прегестимил	"Мид Джонсон", США	1,9	3,8 растительные + СЦТ*	6,9 полимеры глюкозы, модифицированный кукурузный крахмал	67,6
Нутрамиген	"Мид Джонсон", США	1,9	3,7 растительные	7,5 полимеры глюкозы, модифицированный кукурузный крахмал	68,0
Фрисопеп АС	"Фризленд Фудс", Голландия	1,5	3,5 растительные	7,2 полимеры глюкозы	67,0

\*Среднецепочечные триглицериды.

Безлактозные молочные смеси, содержащие в составе белкового компонента 50-60% сывороточных белков, не должны использоваться для диетотерапии у детей с галактоземией грудного возраста, так как могут содержать следовые количества галактозы. Возможно применение только казеинпредоминантных безлактозных молочных смесей (таблица 6).

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

Название смеси	Фирма-производитель, страна	Химический состав, г			Энергоценность, ккал
		Белки	Жиры	Углеводы	
Энфамил Лактофри	"Мид Джонсон", США	1,42 (80 : 20)*	3,7	7,2	68,0

\*Соотношение казеина и сывороточных белков (%).

Специализированные смеси вводят в рацион больного с галактоземией 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.

*Назначение прикорма.* С 4-месячного возраста рацион больного с галактоземией расширяют за счет фруктовых и ягодных соков (яблочный, грушевый, сливовый и др.), начиная с 5-10 капель, постепенно увеличивая объем до 30-50 мл в сутки, к концу года - до 100 мл. С 4,5 месяцев вводят фруктовое пюре, количество которого увеличивают так же, как при введении сока.

Первый прикорм в виде овощного пюре из натуральных овощей или плодовоовощных консервов для детского питания без добавления молока (и не имеющих в составе бобовых) назначают с 5 месяцев.

В 5,5 месяцев вводят второй прикорм - безмолочные каши промышленного производства на основе кукурузной, рисовой или гречневой муки. Для разведения каш 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, говядина, индейка и др.) (таблица 7).

Таблица 7. Сроки введения прикорма больным 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 месяцев
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	-

*\*Желток вводится после 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 диетотерапии галактоземии всегда следует обращать внимание на содержание лактозы в лекарственных средствах, поскольку она нередко используется в качестве вспомогательного вещества как неактивный компонент. В лечении больных с галактоземией противопоказано использование всех гомеопатических препаратов, поскольку при их приготовлении используется лактоза, а также настоек и спиртовых лекарственных форм, так как этанол тормозит элиминацию галактозы из печени.

Контроль адекватности проводимой терапии осуществляют с помощью определения содержания тотальной галактозы (галактоза + галактозо-1-фосфат) в сыворотке крови 1 раз в 3 месяца. При этом уровень тотальной галактозы не должен превышать 3-5 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.

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. Необходимо отметить, что все вышеперечисленные клинические симптомы быстро купируются после назначения диетического лечения.

### ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Прогноз заболевания неблагоприятный при тяжелой форме и поздно диагностируемой галактоземии. При раннем назначении диетического лечения дети могут развиваться нормально. Но несмотря на адекватное лечение с первых дней жизни, у больных с галактоземией сохраняется риск формирования отсроченных осложнений – задержки физического развития, нарушения развития речи («вербальной диспраксии») и моторных функций, остеопороз. У девочек повышен риск преждевременной недостаточности функции яичников.

Процент пациентов с галактоземией, у которых развивается одно или несколько из перечисленных осложнений, несмотря на проводимое диетическое лечение, точно не установлен. При медицинском наблюдении детей, больных галактоземией, необходимо регулярно оценивать:

- показатели физического развития;
- состояние нервной системы;
- состояние зрения;
- показатели минерального обмена и состояние костной системы;
- у девочек, достигших пубертатного возраста, - уровень полового развития.

*Рост.* У многих лиц наблюдается задержка роста в подростковом возрасте. Однако после пубертата рост обычно достигает нормы. У отдельных больных снижение роста ниже средневозрастных показателей связано с дефицитом ИФР-I (инсулиноподобного фактора роста I).

*Психоречевое и двигательное развитие.* 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. Уровень интеллектуального развития может быть нормальным, но у части детей выявляется пограничное интеллектуальное недоразвитие или легкая умственная отсталость. Приблизительно у 18% детей старше 5 лет отмечаются двигательные нарушения в виде атаксии, неловкости тонкой моторики, расстройств равновесия и координации; возможно наличие тремора при выполнении целенаправленных действий, мышечной дистонии. Около трети больных с классической галактоземией, получающих лечение, имеют нарушения речи по типу «вербальной диспраксии». У таких детей задержано речевое развитие в раннем возрасте, имеются затруднения артикуляции, бедный словарный запас.

*Катаракта* наблюдается приблизительно у 30% больных. Чаще всего катаракты характеризуются как малые, транзиторные или неонатальные и проходят по мере лечения галактоземии; однако в отдельных случаях необходимо применять хирургический способ лечения. Для выявления катаракты у детей раннего возраста, которым установлен диагноз галактоземии, рекомендуется исследование с помощью щелевой лампы.

*Состояние костной системы и минерального обмена.* У больных с галактоземией наблюдается снижение минерализации костной ткани, что часто приводит к развитию раннего остеопороза и повышенному риску переломов костей. Детям школьного возраста рекомендуется 1 раз в 2 года проводить рентгеноденситометрию скелета для выявления признаков остеопороза.

*Оценка полового развития у девочек с галактоземией.* У многих лиц женского пола, больных галактоземией, развиваются признаки дисфункции яичников. Может наблюдаться первичная и вторичная аменорея (которая возникает через несколько лет после появления менархе), олигоменорея. 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.

#### ПРОФИЛАКТИКА:

*Медико-генетическое консультирование.* Галактоземия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. 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* с использованием кордоцентеза для быстрой диагностики способствует своевременному отграничению классической формы галактоземии от форм, связанных с недостаточностью галактокиназы и другими вариантами, протекающими относительно благоприятно, сравнительно легко и без тяжелых осложнений. 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*. Биопсия хориона проводится в 10-12 недель гестации, амниоцентез – в 15-18 недель гестации. Вопрос о проведении пренатальной диагностики галактоземии должен быть всесторонне обсужден с заинтересованными супружескими парами прежде, чем принять окончательное решение, так как заболевание поддается лечению, но несмотря на относительно хороший исход у большинства больных, длительный прогноз менее ясен, чем при хорошо леченной фенилкетонурии.