



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Галактоземия у детей

МКБ 10: **E74.2**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Утверждены

Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства Здравоохранения
Российской Федерации

_____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова.....	4
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация.....	7
1.1 Определение.....	7
1.2 Этиология и патогенез.....	7
1.3 Эпидемиология.....	9
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	9
1.5 Примеры диагнозов.....	9
1.6 Классификация.....	9
2. Диагностика.....	9
2.1 Жалобы и анамнез.....	9
2.2 Физикальное обследование.....	10
2.3 Лабораторная диагностика.....	10
2.4 Инструментальная диагностика.....	12
2.5 Иная диагностика.....	13
2.6 Дифференциальная диагностика.....	13
3. Лечение.....	14
3.1 Консервативное лечение.....	14
3.2 Хирургическое лечение.....	20
3.3 Иное лечение.....	20
4. Реабилитация.....	21
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	21
5.1 Профилактика.....	21
5.2 Диспансерное наблюдение.....	22
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	23
Критерии качества оказания медицинской помощи детям с галактоземией.....	23
Список литературы.....	24

Приложение А1. Состав рабочей группы	25
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	26
Приложение А3. Связанные документы	29
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с галактоземией	30
Приложение В. Информация для пациентов	31
Приложение Г1. Общая схема обмена галактозы	32
Приложение Г2. Расшифровка примечаний	33

Ключевые слова

- Безлактозная/безгалактозная диета
- Галактоземия Дуарте
- Галактозо -1 фосфат уридилтрансфераза
- Галактокиназа
- ДНК-диагностика
- Неонатальный скрининг
- Овариальная недостаточность
- Тотальная (общая) галактоза
- Уридилдифосфат галактозоэпимераза

Список сокращений

ГАЛК – фермент галактокиназа

ГАЛГ – фермент галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза

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

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАДФ·Н никотинамиддинуклеотидфосфат

НАД·Н никотинамиддинуклеотид

УДФ-галактоза - уридиндифосфатглюкоза

УДФ-глюкоза - уридиндифосфатглюкоза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

ЭЭГ - электроэнцефалография

Термины и определения

Неонатальный скрининг – медицинская диагностическая технология сплошного безвыборочного лабораторного обследования всех новорожденных на некоторые заболевания обмена веществ, призванная обеспечить своевременное выявление и начало лечения больных детей с целью предотвращения их инвалидизации.

Овариальная недостаточность – патологическое состояние, которое проявляется исходным отсутствием, снижением или преждевременным прекращением овуляторной и секреторной функции яичников.

Пренатальная диагностика галактоземии – комплексная дородовая диагностика с целью выявления галактоземии на стадии внутриутробного развития путем определения активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛТ) в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона.

1. Краткая информация

1.1 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.

1.2 Этиология и патогенез

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 (Приложение П1.). Галактоза имеет важнейшее значение для роста и развития детского организма, так как является компонентом пищи грудного ребенка, входя в состав молока.

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

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 галактоза может образовываться эндогенным путем, подавляющее ее количество синтезируется 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.

1.3 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*.

1.4 Кодирование по МКБ-10

E74.2 - нарушения обмена галактозы (Недостаточность галактокиназы. Галактоземия).

1.5 Примеры диагнозов

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

1.6 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.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

На фоне вскармливания молоком у новорожденного появляется рвота, диарея, мышечная гипотония, сонливость, вялость. Останавливается прибавка в массе тела, наблюдается вялое сосание, отказ от груди матери, появляются и нарастают признаки

поражения печени, часто сопровождающиеся гипогликемией, желтухой и гепатоспленомегалией, нередко отмечается кровоточивость из мест инъекций.

Наиболее тяжелым проявлением галактоземии у новорожденных является сепсис, который имеет фатальное течение и чаще всего обусловлен грамположительными микроорганизмами, в 90% случаев - *Escherichia coli*.

Заболевание обычно манифестирует в первые дни - недели жизни, быстро прогрессирует и в отсутствие лечения носит жизнеугрожающий характер. Недостаточная прибавка массы тела, синдром угнетения, реже возбуждения ЦНС, иктеричность (реже бледность) кожных покровов и слизистых, гепатоспленомегалия, увеличение объема живота (асцит), диспепсические расстройства (рвота, диарея), геморрагический синдром, катаракта.

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется проведение стандартного подробного физикального осмотра пациента с подозрением на галактоземию [1,6].

(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I)

Комментарий: Могут быть выявлены: снижение массы тела, иктеричность или бледность кожных покровов, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром.

2.3 Лабораторная диагностика

Диагностика направлена на определение содержания в сухом пятне крови концентрации тотальной (общей) галактозы путем неонатального скрининга, при положительном результате – определении активности фермента ГАЛТ и мажорных мутаций в гене ГАЛТ.

- Рекомендуется проведение неонатального скрининга.

(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I) [1,8,10]

Комментарии: 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. Образец крови (несколько капель) берут из пятки новорожденного на фильтровальный бланк. Рекомендуется проведение неонатального скрининга, который позволяет выявить галактоземию практически у 100% детей с этим заболеванием.

При помощи флуоресцентного метода в пятнах высушенной крови проводят определение уровня тотальной галактозы, 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 рекомендуется проведение подтверждающей диагностики 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 [3,4,5,12].

(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I)

Комментарий: *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/гНв, в цельной крови - < 1,3 Е/гНв.

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 1.

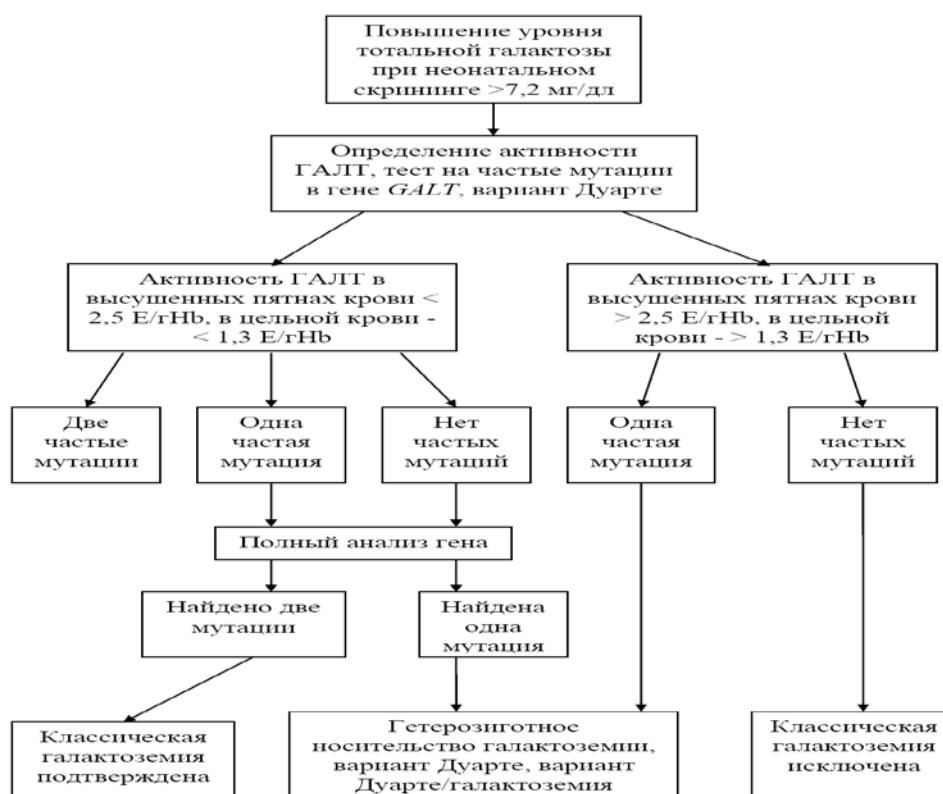


Рисунок 1. Алгоритм подтверждающей диагностики галактоземии I типа.

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек для выявления гепато-, сплено- и нефромегалии, асцита [1, 6].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Рекомендуется проведение электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ) для обнаружения малых аномалий развития сердца [1, 6].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Рекомендуется проведение офтальмоскопии с использованием щелевой лампы для выявления катаракты и/или другой патологии зрительного анализатора [1, 6].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) / магнитно-резонансной томографии (МРТ) для диагностики органической патологии центральной нервной системы [1, 6].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Рекомендуется проведение рентгенографии (денситометрии) для диагностики остеопороза [1, 6].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

2.5 Иная диагностика

- Рекомендуются консультации специалистов (по показаниям) генетика, офтальмолога, невропатолога, диетолога, кардиолога, логопеда-дефектолога, ортопеда пациентам с галактоземией, имеющим нарушения функций соответствующих органов и систем [1, 6].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

2.6 Дифференциальная диагностика

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. Далее дифференциальная диагностика 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 С, болезнь Вильсона, дефицит печеночного белка - цитрина, печеночная гемангиоэндотелиома и др.);

- *врожденными аномалиями желчевыводящей системы (открытый аранциев проток, портокавальный шунт - между воротной веной и нижней полой веной, гипоплазия внутривенечной портальной вены, обструкции билиарного тракта, в том числе синдром Алажиля; прогрессирующий внутривенечный 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, а также у гетерозиготных носителей мажорных мутаций в генах GALT и GALE.*

Поэтому для дифференциальной диагностики требуется определение в сыворотке крови: содержания общей галактозы, общего белка, альбумина, глюкозы, факторов свертывания, электролитов, С-реактивного белка, прокальцитонина, активности трансаминаз, концентрации билирубина и его фракций, альфа-фетопротеина и уровня желчных кислот, кислотно-щелочного состояния, определение содержания аминокислот. органических кислот, ацилкарнитинов и аммиака в плазме крови., биохимический анализ мочи [1,7].

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

Целью лечения является полное исключение поступления в организм галактозы с пищей.

- *Рекомендуется элиминационная диетотерапия, предусматривающая пожизненное исключение из рациона продуктов, содержащих галактозу и лактозу.*

(Сила рекомендации А; уровень убедительности доказательств I) [1, 2].

Комментарии: *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 - 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 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.

- Рекомендуется в качестве лечебного продукта использовать смеси на основе изолята соевого белка, в которых полностью отсутствуют растительные галактозиды.

(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II) [1,8,10].

Комментарии: при использовании соевых смесей (таблица 4) в питании грудных детей возможно появление аллергических реакций на белок сои.

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

В таких случаях целесообразно назначать смеси на основе гидролизатов казеина (таблица 5).

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	
Фрисопеп АС	1,6	3,5	7,2	66,0

*среднецепочечные триглицериды

В зависимости от состояния ребенка возможно сочетанное применение соевой смеси и смеси на основе гидролизата казеина в соотношении 1:1. Возможно применение казеинпредоминантных безлактозных молочных смесей (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	
Нутрилак безлактозный плюс	1,4(50 : 50)*	3,45	7,4	66
Нутрилон безлактозный	1,3 (100 : 0)	3,5	7,3	66

*соотношение казеина и сывороточных белков (%).

- Не рекомендуется использовать безлактозные молочные смеси с преобладанием сывороточных белков (60% и более).

(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II) [1.8,10].

Комментарии: *указанные смеси могут содержать следовые количества галактозы. Специализированные безлактозные/безгалактозные смеси вводят в питание больного с галактоземией в течение одного дня, сразу после установления диагноза.*

- Рекомендуется строго безлактозные продукты прикорма и пожизненная безлактозная диета пациентам с классической галактоземией.

Комментарии: *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
Каша молочные	-
Каша 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.

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

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II) [1,8,10].

Комментарии: *лактоза нередко используется в качестве вспомогательного вещества в лекарственных средствах, в первую очередь в гомеопатических. Этанол тормозит элиминацию галактозы из печени.*

- Рекомендуется инфузионная терапия по показаниям, направленная на коррекцию водноэлектролитного баланса, поддержание нормального уровня глюкозы в крови, лечение гипокоагуляции, восстановление функций печени и почек.

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *показанием к инфузионной терапии являются гипогликемия, гиповолемия, гипокоагуляция, лабораторные признаки печеночной и почечной недостаточности, недостаточность питания (гипотрофия).*

- Рекомендуется заменное переливание крови в неонатальном периоде по показаниям [1,8].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: *показанием к заменному переливанию крови являются повышенные показатели прямого билирубина и его быстрый прирост (состояние, угрожаемое по развитию билирубиновой энцефалопатии).*

- Рекомендуется антибактериальная терапия при наличии очагов инфекции, сепсиса [1,8].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

- Рекомендуется прием в возрастных дозировках препаратов кальция и холекальциферола (витамин D3), не содержащих лактозу [1, 9].

(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: 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. Препараты кальция и холекальциферола (витамин D3) назначаются больным после 1 года жизни, когда из питания больных исключаются безлактозные смеси, являющихся основным источником кальция и витамина D

3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендуется в отдельных случаях хирургическое лечение катаракты по показаниям, особенно при поздней диагностике заболевания [1, 9].

(Сила рекомендации С; уровень убедительности доказательств II)

Комментарии: 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.

3.3 Иное лечение

- Рекомендуется психолого-педагогическое сопровождение, консультативная помощь логопеда, ортопеда, детского гинеколога, окулиста, невролога (по показаниям)

(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II) [1, 8, 10].

Комментарии: у некоторых больных с галактоземией сохраняется риск формирования отсроченных осложнений – задержки физического развития, нарушения развития речи («вербальной диспраксии»), моторных функций (атаксия), остеопороза (при отсутствии дополнительного введения препаратов кальция). 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.

4. Реабилитация

- Рекомендуются реабилитационные мероприятия в случае развития неврологических нарушений по типу детского церебрального паралича или поражения зрительного анализатора вследствие кровоизлияния в сетчатку глаза, частичной атрофии зрительного нерва [1, 8, 10].

(Сила рекомендации В; уровень убедительности доказательств II)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

Профилактика включает 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.

5.2 Диспансерное наблюдение

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 электроэнцефалографии (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.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

На исход и течение заболевания влияют сроки установления диагноза своевременно и адекватно назначенная диетотерапия и мероприятия неотложной помощи (переливание крови, кровезаменителей, инфузионная терапия).

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

Критерии качества оказания медицинской помощи детям с галактоземией

Таблица 8 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 9 - Критерии качества оценки медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнен неонатальный скрининг (определение тотальной галактозы в сухом пятне крови)	A	II
2	Выполнено взятие крови для подтверждающей диагностики и назначение безлактозной/безгалактозной диеты	A	II
3	Выполнено определение активности фермента галактозо 1 фосфатуридилтрансферазы	A	II
4	Выполнено определение частых мутаций	A	II

5	Проведено диспансерное наблюдение у профильных специалистов	В	П
---	---	---	---

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 uridylyltransferase (GALT) gene in southeast part of Turkey: a regional report. *Genet Couns.* 2015;26(1):91-4.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. 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.
11. Coelho AI, Trabuco M, Ramos R, Silva MJ, Tavares de Almeida I, Leandro P, Rivera I, Vicente JB. Functional and structural impact of the most prevalent missense mutations in classic galactosemia. *Mol Genet Genomic Med.* 2014 Nov;2(6):484-96..

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Баранов А.А.** – академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.
2. **Боровик Т.Э.** – д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
3. **Бушуева Т.В.** – д.м.н., член Союза педиатров России.
4. **Журкова Н.В.** – к.м.н., член Союза педиатров России.
5. **Захарова Е.Ю.** – д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
6. **Звонкова Н.Г.** - к.м.н., член Союза педиатров России.
7. **Кузенкова Л.М.** - д.м.н., проф., член Исполкома Союза педиатров России.
8. **Куцев С.И.** – член-корр. РАН. проф., д.м.н., член правления Российского общества медицинских генетиков
9. **Намазова-Баранова Л.С.** - академик РАН, проф., д.м.н., заместитель председателя Исполкома Союза педиатров России.
10. **Николаева Е.А.** - д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
11. **Новиков П.В.** - д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
12. **Пушков А.А.** - к.б.н., член Союза педиатров России.
13. **Савостьянов К.В.** - к.б.н., член Союза педиатров России.
14. **Семячкина А.Н.** –д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- педиатры (код специальности 31.05.02),
- генетики (код специальности 31.08.30),
- диетологи (код специальности 31.08.34),
- неврологи (код специальности 31.08.42),
- медицинские психологи (код специальности 19.00.04),
- дефектологи (код специальности 44.03.03),
- студенты медицинских ВУЗов, интерны, ординаторы.

Таблица П1 - Уровни убедительности доказательств

Уровни убедительности доказательств	Источник доказательств
I (1)	<p>Проспективные рандомизированные контролируемые исследования</p> <p>Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных</p> <p>Крупные мета-анализы</p> <p>Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование</p> <p>Репрезентативная выборка пациентов</p>
II (2)	<p>Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных</p> <p>Несколько исследований с небольшим количеством пациентов</p> <p>Хорошо организованное проспективное исследование когорты</p> <p>Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне</p> <p>Результаты не презентативны в отношении целевой популяции</p> <p>Хорошо организованные исследования «случай-контроль»</p>
III (3)	<p>Нерандомизированные контролируемые исследования</p> <p>Исследования с недостаточным контролем</p> <p>Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками</p> <p>Ретроспективные или наблюдательные исследования</p> <p>Серия клинических наблюдений</p> <p>Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию</p>
IV (4)	<p>Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии,</p>

экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

Таблица П2 - Сила рекомендаций

Сила рекомендаций	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

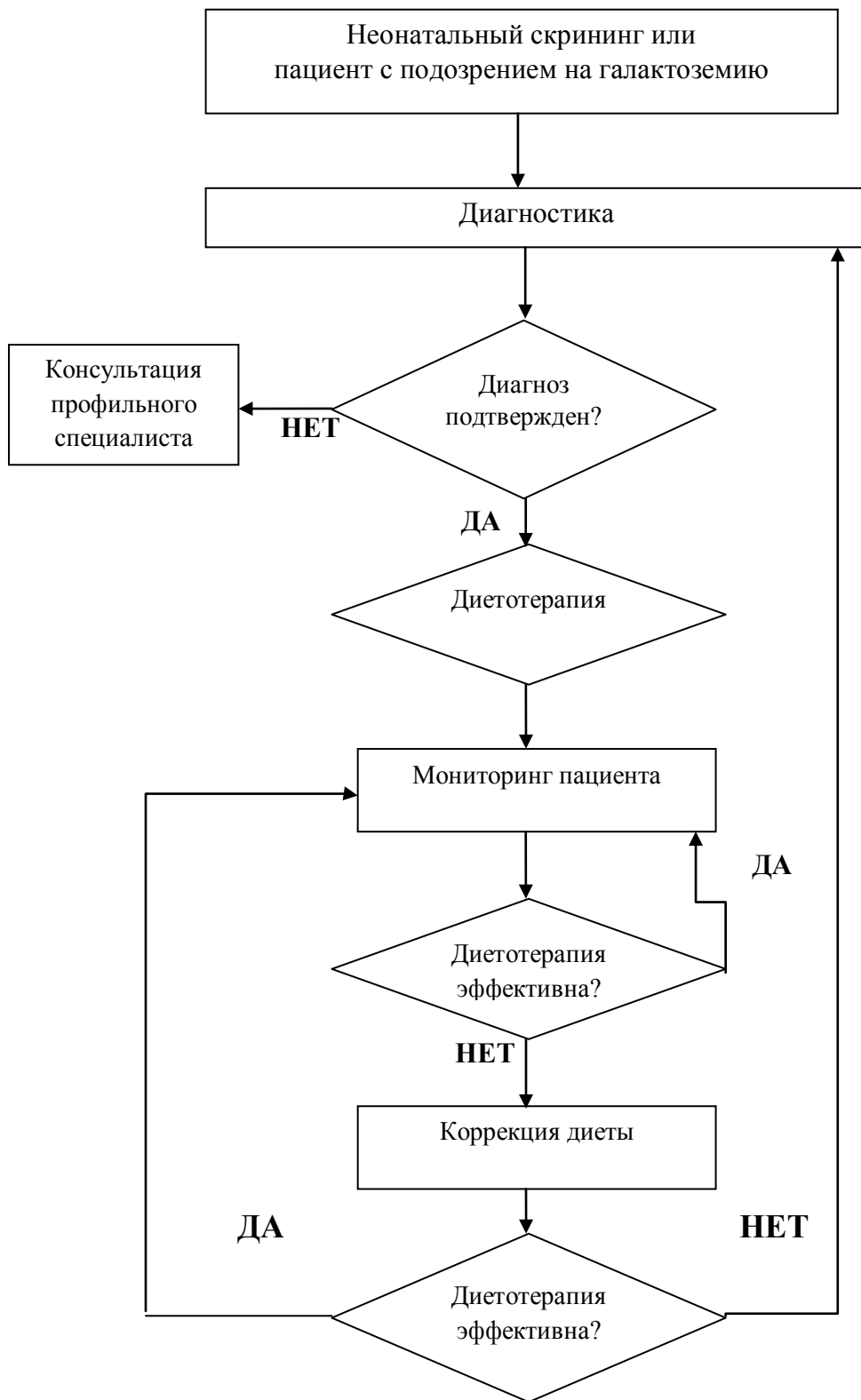
Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с

учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 185 от 22.03.2006 года «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания»,
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2015 года №333 "Об утверждении Правил формирования перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов"

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с галактоземией



Приложение В. Информация для пациентов

Галактоземия – это наследственное заболевание, характеризующиеся нарушением метаболизма галактозы (углевод, образующиеся при расщеплении молочного сахара – лактозы в желудочно-кишечном тракте).

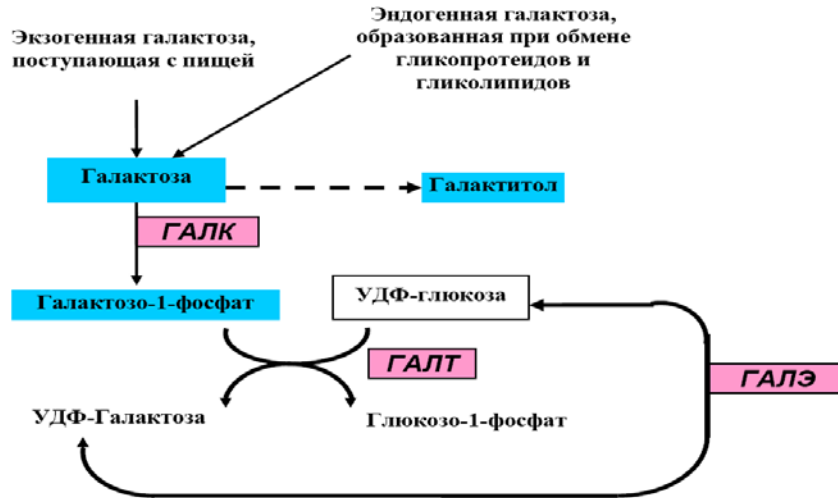
Клинические симптомы галактоземии стремительно развиваются у больного новорожденного ребенка в течение первых дней жизни на фоне вскармливания грудным молоком или адаптированной детской молочной смесью. Симптомы носят неспецифический характер: вялость, отказ от груди (бутылочки со смесью), срыгивания, рвота после еды, желтуха, геморрагические высыпания, кровоизлияния, увеличение печени и селезенки.

С целью ранней диагностики и профилактики развития указанных симптомов (и/или быстрого их купирования) проводится неонатальный скрининг. Результаты которого сообщаются родителям по телефону.

Родители обязаны внимательно отнестись к полученной из центра неонатального скрининга информации и немедленно явиться на прием к врачу и/или связаться с ним по телефону даже, если у ребенка отсутствуют клинические жизнеугрожающие симптомы. Решение о назначении и характере диетотерапии принимает врач.

Назначение патогенетической безлактозной/безгалактозной диетотерапии с первых дней жизни ребенка определяет благоприятный прогноз течения галактоземии.

Приложение Г1. Общая схема обмена галактозы



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

Приложение Г2. Расшифровка примечаний

...^ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)