

**Н.В. Журкова, О.Б. Кондакова, Т.В. Бушуева, Е.П. Рыбакова, Т.Э. Боровик**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Клиника, дифференциальная диагностика и лечение галактоземии у детей

АНАЛИЗИРУЮТСЯ ДАННЫЕ О РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГАЛАКТОЗЕМИИ, ИХ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. СОДЕРЖАТСЯ СВЕДЕНИЯ О ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ПРОБЛЕМАХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СКРИНИНГА НА НАСЛЕДСТВЕННУЮ ГАЛАКТОЗЕМИЮ В РОССИИ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДЕТИ, ГАЛАКТОЗЕМИЯ, ЛЕЧЕНИЕ, СКРИНИНГ.

### Контактная информация:

Журкова Наталья Вячеславовна,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник  
лаборатории мембранологии с группой  
генетических исследований Научного  
центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 111991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 134 -14-45  
Статья поступила 14.05.2007 г.,  
принята к печати 04.08.2008 г.

Галактоземия относится к наследственным болезням обмена углеводов, связанным с нарушением метаболизма галактозы вследствие недостаточности трех ферментов: галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (галактоземия I типа), галактокиназы (галактоземия II типа) и уридиндифосфат-галактозо-4-эпимиразы (галактоземия III типа) (см. рис.). В результате недостаточности указанных ферментов в организме накапливаются галактоза и ее метаболиты (галактозо-1-фосфат, галактотиол и др.), которые оказывают токсическое воздействие на ткани головного мозга, печени, почек. Развитие катаракты при данном заболевании связано с накоплением галактитола. Рядом исследователей показано, что следствием токсического воздействия метаболитов галактозы является снижение бактерицидной активности лейкоцитов, увеличивающее риск возникновения сепсиса [1]. Кроме того, постоянный эндогенный синтез галактозы и накопление галактозо-1-фосфата при галактоземии I типа приводит к аутоинтоксикации больного и является причиной неэффективности диеты (см. рис.) [2–4].

### Классическая галактоземия. Галактоземия I типа (недостаточность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы)

Впервые это заболевание описано А. Reus в 1908 г. Более подробная характеристика классической галактоземии дана в 1935 г. Н. Manson и М. Turner [1, 5]. Классическая галактоземия является наиболее распространенным среди заболеваний, связанных с нарушением обмена галактозы. Частота ее встречаемости в популяции колеблется от 1:14 400 в Ирландии до 1:146 000 — в Швеции; средняя частота заболевания составляет 1 случай на 30 тыс. новорожденных [1]. Тип наследования — ауто-рецессивный.

**N.V. Zhurkova, O.B. Kondakova, T.V. Bushueva,  
E.P. Rybakova, T.E. Borovik**

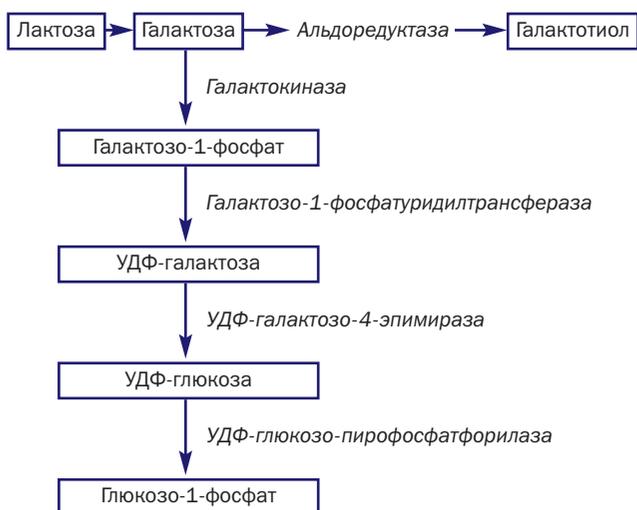
Scientific Center of Children's Health, Russian Academy  
of Medical Sciences, Moscow

**Clinic, differential  
diagnosis and treatment  
of galactosemia**

THE DATA OF DIFFERENT FIRMS OF HEREDITARY GALACTOSEMIA WAS ANALYZED IN THIS ARTICLE. CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS AND MOLECULAR AND GENETIC FEATURES OF DIAGNOSTICS OF THIS DISEASE WERE DESCRIBED. THE INFORMATION ABOUT DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND PROBLEMS, RELATED WITH HEREDITARY GALACTOZEMIA SCREENING IN RUSSIA WAS GIVEN.

**KEY WORDS:** CHILDREN, GALACTOSEMIA, TREATMENT, SCREENING.

Рис. Схема метаболизма галактозы в организме человека



Заболевание манифестирует через несколько суток (иногда часов) после 1-го кормления ребенка материнским молоком или молочной смесью — появляются рвота, диарея, желтуха, гепатомегалия, дисфункцией печени. Вскоре присоединяется неврологическая симптоматика (судорожный синдром, мышечная гипотония, прогрессирующая задержка психомоторного развития). При проведении магнито-резонансной томографии выявляют корко-подкорковую атрофию, атрофию мозжечка, нарушение миелинизации. Затем развиваются гипотрофия, почечно-тубулярная дисфункция, приводящая к гиперхлоремическому ацидозу и синдрому токсической почки. Катаракта появляется, как правило, на 3–5-й нед жизни, сначала — в виде точечных поражений хрусталика. В терминальной стадии наблюдается асцит. Смерть наступает в неонатальный период на фоне тяжелой печеночной недостаточности, сепсиса, вызванного *E. coli*, тяжелого поражения ЦНС. При своевременном назначении безгалактозной/безлактозной диеты прогноз более благоприятный. Описано также малосимптомное течение галактоземии (вариант Дуарте).

Биохимические изменения при галактоземии I типа связаны с накоплением в крови галактозы, галактозо-1-фосфата и их токсическим действием [1–3]. У больных выявляются гипогликемия, метаболический (гиперхлоремический) ацидоз, гипербилирубинемия, повышение концентрации печеночных трансаминаз, резкое увеличение содержание галактозы и галактозо-1-фосфата в крови и моче, гипераминоацидурия.

Основными методами диагностики галактоземии I типа являются определение галактозы и галактозо-1-фосфата в крови и измерение активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах. Однако при других тяжелых заболеваниях печени также возможно увеличение концентрации галактозы крови. Энзимодиагностика (определение активности ключевого фермента) является более точным и специфичным методом.

Молекулярно-генетическая диагностика — наиболее надежный метод подтверждения данного заболевания. Ген галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT) кар-

тирован на хромосоме 9p13. В настоящее время описано более 180 различных мутаций в гене GALT. Наиболее часто в европейской популяции встречаются Q188R и K285N, которые обуславливают развитие классической галактоземии у 70% пациентов [1, 6, 7]. В популяции евреев-ашкенази наиболее распространена делеция протяженностью 5 п.о. (пар оснований) в гене GALT, у афроамериканцев часто встречается S135L [1]. В данном гене могут быть обнаружены и другие нуклеотидные замены, которые могут влиять на активность фермента, не приводя в большинстве случаев к развитию заболевания. Наиболее изученной мутацией данной группы является N324D, характерная для варианта Дуарте. Наличие указанной мутации приводит к снижению активности фермента (в гомозиготном состоянии до 50% от нормы, в гетерозиготном с нормальным аллелем — до 76%) без клинических проявлений заболевания. Сочетание этого аллеля с Q188R (Q188R\N324D) вызывает снижение активности фермента до 25% от нормы и обуславливает клинически малосимптомную форму заболевания. Повышение активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы встречается при наличии генотипа L218L\N324D, вариант Лос-Анжелес или Дуарте 1 [2, 4].

Для поиска редких мутаций в гене GALT проводится полное молекулярно-генетическое обследование методом прямого секвенирования гена.

#### Галактоземия II типа (недостаточность галактокиназы)

Заболевание описано в 1965 г. E. Beutler. Частота этой формы галактоземии составляет 1:50 000 — 1:100 000 [1, 4]. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Основным клиническим проявлением заболевания является катаракта, развивающаяся вследствие накопления избытка галактитола в хрусталике, что приводит к нарушению водно-электролитного баланса в его структуре. Возможны некоторое отставание ребенка в физическом развитии, диспепсические расстройства; в единичных случаях описаны нарушения психомоторного и речевого развития, поведения [1, 8].

Биохимические изменения в виде увеличения содержания галактозы в крови и моче выявляются после кормления детей молоком в первые дни или недели жизни. Основными методами подтверждения диагноза являются определение активности галактокиназы в эритроцитах периферической крови, молекулярно-генетическая диагностика [1].

Ген галактокиназы (GALK) картирован на 17q24. В Восточной Европе описана частая мутация P28T, выявленная у большинства больных галактоземией II типа в гомозиготном состоянии [9, 10].

#### Галактоземия III типа (недостаточность уридиндифосфатгалактозо-4-эпимиразы)

Заболевание впервые описано Kalciar в 1965 г., встречается с частотой от 1:23000 (в Японии) до 1:64800 (в США) [1, 11]. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Выделяют 2 клинические формы данного заболевания: генерализованную и доброкачественную. Генерализо-

ванная форма проявляется через несколько дней после кормления молоком или молочной смесью. У ребенка появляются рвота, диарея, желтуха, гепатомегалия с признаками дисфункции печени. Развиваются гипотрофия, мышечная гипотония, прогрессирует задержка психомоторного и физического развития. Впоследствии отмечаются умственная отсталость, нейросенсорная глухота. При отсутствии лечения возникает тяжелая печеночная недостаточность, приводящая к летальному исходу. У больных с генерализованной формой галактоземии III типа выявляются гипогликемия, гипербилирубинемия, увеличение концентрации печеночных трансаминаз, повышение уровня галактозы и галактозо-1-фосфата в крови. В моче обнаруживаются гипергалактозурия, гипераминоацидурия с преобладанием тирозина и метионина.

**Доброкачественная форма** (малосимптомная) характеризуется дефицитом уридиндифосфатгалактозо-4-эпимиразы только в циркулирующих клетках крови. Указанное заболевание выявляется при неонатальном скрининге в связи с повышением содержания галактозо-1-фосфата в крови. Доброкачественная форма широко распространена в Японии [11].

Методами подтверждения диагноза заболевания являются: определение уридиндифосфатгалактозо-4-эпимиразы в эритроцитах периферической крови и молекулярно-генетическая диагностика [1, 12]. Ген уридиндифосфатгалактозо-4-эпимиразы (GALE) картирован на 1p36-з35. При генерализованной форме заболевания описана мутация V49M, при доброкачественном течении — L313M и D103G [13, 14].

#### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика классической галактоземии и генерализованной формы галактоземии III типа проводится с другими наследственными болезнями обмена веществ, протекающими с тяжелым поражением печени (табл. 1), а также вирусными и токсическими гепатитами, дисахаридазной недостаточностью, последствиями внутриутробных инфекций [1–4]. Дифференциальная диагностика галактоземии II типа проводится с заболеваниями, ведущими к развитию катаракты.

#### Лечение

Основным методом лечения галактоземии является диетотерапия. Назначение смесей, не содержащих лактозу, способствует быстрому устранению клинической симптоматики, полному или частичному восстановлению функции печени, почек, ЦНС [1, 2].

Следует отметить, что у большинства пациентов с классической галактоземией, несмотря на строгую безгалактозную/безлактозную диету, наблюдаются пограничное снижение интеллекта, нарушения развития речи [6]. Около 20% детей страдают нарушением координации движений, практически у 90% девочек возникают эндокринные нарушения (задержка полового развития, аменорея и др.) [1, 15].

При развитии быстро прогрессирующей катаракты больным с галактоземией показано хирургическое лечение.

**Таблица 1.** Наследственные заболевания обмена веществ, протекающие с тяжелым поражением печени и манифестирующие в неонатальном периоде

Заболевание
Тирозинемия тип I (недостаточность фумарилацетоацетазы)
Болезнь Кригель-Нарьяра
Недостаточность $\alpha_1$ -антитрипсина
Митохондриальная прогрессирующая гепатопатия
Энзимопатии эритроцитов, протекающие с неонатальным гемолизом (недостаточность галактозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.)
Нарушение митохондриального $\beta$ -окисления жирных кислот (недостаточность длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы и др.)
Синдром Целльвегера

**Таблица 2.** Результаты неонатального скрининга на галактоземию

Результат	Уровень тотальной галактозы в крови (галактоза + галактозо-1-фосфат), мг%
Отрицательный	< 7
Пограничный (требуется ретест)	7–10
Положительный	> 10

#### Массовый неонатальный скрининг на галактоземию

Метод для массового неонатального скрининга впервые предложен Гатри в 1946 г. Он основан на отсутствии роста мутантного (ауксотрофного) штамма *E. coli*, не содержащего фермент галактозо-1-фосфатуридилтрансферазу, в образце крови больного галактоземией [2, 5].

В настоящее время самым распространенным для массового скрининга является метаболический тест (с использованием универсального анализатора типа «Victor») — определение галактозы и галактозо-1-фосфата в плазме крови. Тест проводится на 4-е сутки жизни у доношенных и на 7-е — у недоношенных новорожденных, вскармливаемых материнским молоком или молочной смесью [1, 2, 4, 5, 7].

Для успешного проведения скрининга необходимо соблюдать жесткие требования к получению, хранению и транспортировке материала к месту проведения исследования. Очень важны сроки взятия материала и получения результата скрининга. В связи с наличием тяжелых, быстро прогрессирующих форм галактоземии задержка информации о результатах скрининга (более 5–7 дней) может привести к непоправимым последствиям. Оценка результатов скрининга на содержание галактозы + галактозо-1-фосфата представлена в табл. 2. Одной из проблем массового неонатального скрининга является получение ложноположительных результатов. В связи с этим при выявлении ребенка с положительным результатом скрининга необходимо как можно скорее провести подтверждающую диагностику, включающую энзимологию и молекулярно-генетическую

кий анализ. Необходимо помнить, что при нарушении режима транспортировки и хранения образца (особенно температурного), активность фермента может снизиться примерно вдвое, что обуславливает ложноположительные результаты [2, 16].

В России подтверждающая диагностика на галактоземию проводится в лаборатории наследственных болезней Медико-генетического научного центра РАМН, а также в некоторых других крупных медико-генетических центрах. Разработка методов диетического лечения больных галактоземией осуществляется в отделении питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю., Байдакова Г.В. Галактоземия, тип 1: клинические проявления, диагностика и лечение. — В кн. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. — Новосибирск: Альфа Виста, 2006. — С. 155–160.
2. Новиков В.П., Ходунова А.А., Денисова С.Н. Галактоземия у детей: распространенность, клинико-генетическая гетерогенность, способы диагностики и лечения // Вопросы детской диетологии. — 2006. — Т. 4, № 6. — С. 53–65.
3. Antshel K., Epstein I., Waisbren S. Cognitive strengths and weaknesses in children and adolescents homozygous for the galactosemia Q188R mutation: a descriptive study // Neuropsychology. — 2004. — V. 18, № 4. — P. 658–664.
4. Arn P. Galactosemia // Curr. Treat. Options. Neurol. — 2003. — V. 5, № 4. — P. 343–345.
5. Bosch A. Classical galactosaemia revisited // J. Inherit. Metab. Dis. — 2000. — № 11. — P. 434–440.
6. Bosch A., Bakker H., van Gennip A. et al. Clinical features of galactokinase deficiency: a review of the literature // J. Inherit. Metab. Dis. — 2002. — V. 25, № 8. — P. 629–634.
7. Garden A., Davidson D. Recommendations for the management of galactosaemia // Arch. Dis. Child. — 2000. — V. 82, № 3. — P. 266.
8. Holton J., Walter J., Tyfield L. et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease Vol. II. New York: McGraw-Hill (7th ed.), 2001. — P. 2297–2326.
9. Hunter M., Heyer E., Austerlitz F. The P28T mutation in the GALK1 gene accounts for galactokinase deficiency in Roma (Gypsy) patients

#### Медико-генетическое консультирование

Для семей, имеющих детей, больных галактоземией, показано проведение медико-генетического консультирования для решения вопроса о прогнозе потомства и возможной дородовой диагностике [1, 3].

Таким образом, проблема ранней диагностики весьма актуальна в современной педиатрии. Своевременная реализация в качестве патогенетического принципа лечения заболевания путем, главным образом, безгалактозной/безлактозной диеты может предотвратить развитие тяжелой клинической симптоматики у больного ребенка и не допустить тяжелой инвалидизации и раннего летального исхода.

- across Europe // Pediatr. Res. — 2002. — V. 51, № 5. — P. 602–606.
10. Maceratesi P., Daude N., Dallapiccola B. et al. Human UDP-galactose 4-prime epimerase (GALE) gene and identification of five missense mutations in patients with epimerase-deficiency galactosemia // Molec. Genet. Metab. — 1998. — № 51. — P. 602–606.
11. Misumi H., Wada H., Kawakami M. et al. Detection of UDP-galactose-4-epimerase deficiency in a galactosemia screening program // Clin. Chim. Acta. — 1981. — V. 116, № 1. — P. 101–105.
12. Openo K.K., Schulz J.M., Vargas C.A. et al. Epimerase-deficiency galactosemia is not a binary condition // Am. J. Hum. Genet. — 2006. — № 68. — P. 89–102.
13. Reich S., Hennerman J., Vetter B. An unexpectedly high frequency of hypergalactosemia in an immigrant Bosnian population revealed by newborn screening // Pediatr. Res. — 2002. — № 51. — P. 598–601.
14. Ridel K., Leslie N., Gilbert D. An updated review of the long-term neurological effects of galactosemia // Pediatr. Neurol. — 2005. — V. 33, № 3. — P. 153–161.
15. Sanguolo F., Magnani M., Stambolian D. Biochemical characterization of two GALK1 mutations in patients with galactokinase deficiency // Hum. Mutat. — 2004. — № 23. — P. 396.
16. Thoden J., Wohlers T., Fridovich-Keil J. et al. Molecular basis for severe epimerase deficiency galactosemia: x-ray structure of the human V94M-substituted UDP-galactose 4-epimerase // J. Biol. Chem. — 2001. — № 276. — P. 20617–20623.

## Знаменательные и юбилейные даты истории медицины 2008 года\*

**21 сентября** — 125 лет со дня рождения **Сергея Аполлинарьевича СЕЛИЦКОГО** (1883–1943), российского акушера-гинеколога, доктора медицины, профессора. В 1920-е годы он возглавлял кафедру акушерства и женских болезней Государственного института охраны материнства и детства (**ныне Научный центр здоровья детей РАМН**), затем 2-го Московского медицинского института (ныне Российский медицинский университет). Наибольшего внимания заслуживают его работы по вопросам эклампсии. Одним из первых начал проводить лечение эклампсии без применения наркотических средств. Описал новый вид токсикоза беременных (cerebro- et psychopathia toxica gravidarum), предложил классифика-

цию дерматозов беременных, составил схемы корреляции эндокринных желез при беременности. Ряд работ посвящен лактотерапии в акушерстве и гинекологии, раннему вставанию после родов, а также применению противозачаточных средств.

**29 сентября** — 150 лет со дня рождения **Генриха Ивановича ТУРНЕРА** (1858–1941), российского хирурга, одного из основоположников отечественной ортопедии, профессора, заслуженного деятеля науки. Он — организатор и руководитель (1900–1941) кафедры и клиники ортопедии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. **Первым в России указал на необходимость государственной квалифициро-**

**ванной врачебной и педагогической помощи детям с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Инициатор создания (1931) Ленинградского научно-исследовательского детского ортопедического института, впоследствии названного его именем.** Научные исследования посвящены проблемам пороков развития позвоночника, анкилозирующего спондилоартрита, спондилеза, туберкулеза костей и суставов, последствий полиомиелита, уртовой болезни, вопросам травматологии.

\* Составители: Н.П. Воскресенская. Под редакцией профессора М.Б. Мирского // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья. Тематический выпуск. — М., 2007.