



**Скрининг новорожденных  
на галактоземию**

# Этиология



Описана недостаточность трех ферментов, участвующих в метаболизме галактозы. Все эти состояния сопровождаются повышением уровня галактозы в крови (“галактоземией”), но для каждого типа ферментной недостаточности характерна самостоятельная и отличная от других вариантов клиническая картина.

**Классической галактоземией** принято называть состояние, связанное с недостаточностью фермента **галактозо-1-фосфат-уридил трансферазы (ГАЛТ)**, наследственный аутосомно-рецессивный дефект превращения галактозы в глюкозу.

# Этиология (продолжение)

**ГАЛТ** катализирует перенос галактозо-1-фосфата в уридиндифосфат (УДФ)-глюкозу. В результате образуется УДФ-галактоза с высвобождением глюкозо-1-фосфата. При недостаточности ГАЛТ накапливается ее субстрат, галактозо-1-фосфат, а также галактоза, которая служит субстратом для предшествующего этапа метаболизма, когда галактозо-1-фосфат вырабатывается из галактозы посредством фосфорилирования из АТФ, катализируемого ферментом **галактокиназой**.

# Этиология (продолжение)

Основным пищевым источником галактозы является молочный сахар лактоза (глюкоза и галактоза). Фрукты и овощи также содержат галактозу, но в гораздо меньших количествах.

Самым важным источником метаболической нагрузки по галактозе является ее выработка в круговороте гликопротеинов и гликолипидов, намного превышающая потребление в составе немолочных продуктов.

Третий фермент, **УДФ-гал-4-эпимераза**, отвечает за восстановление УДФ-глюкозы из УДФ-галактозы, то есть за создание субстрата для ГАЛТ.

# Генные мутации при галактоземии

Почти 90% случаев галактоземии связаны с мутацией **Q188R** (заменой аргинина на глутамин в 188 положении).

Примерно 46% больных – гомозиготы по этой мутации, а 40% – гетерозиготы . Известно много других мутантных аллелей, снижающих активность ГАЛТ (частичная недостаточность).

Самый частый из них – аллель **Duarte**, его частота в популяции в 5–10 раз превышает частоту аллеля галактоземии. В гомозиготном состоянии он снижает активность ГАЛТ на 50%, а в гетерозиготном сочетании с аллелем галактоземии на 75%.

# Клиническая характеристика

Для галактоземии характерны желтуха, плохая прибавка веса, гепатоспленомегалия, расстройство функции печени, дефекты почечных канальцев, в частности, аминоацидурия, повышенная восприимчивость к инфекциям и альбуминурия в первые недели жизни.

У новорожденных нередко выявляются катаракты. Если заболевание не диагностируется вовремя, тяжело протекает, а больной не получает лечения, то поражение печени прогрессирует до стадии цирроза с печеночной недостаточностью, что, в конечном итоге, и приводит к смерти.

# Клиническая характеристика



У других больных течение заболевания носит более хронический характер: первые симптомы проявляются через несколько месяцев после рождения, прогрессирование замедлено, а типичными поражениями внутренних органов являются гепатомегалия и катаракты. Иногда заболевание манифестирует в позднем детстве, а его наиболее типичными проявлениями являются умственная отсталость и катаракты.

# Раннее начало лечения



Введение безгалактозной диеты приводит к разрешению всех ранних проявлений, включая катаракты, и предупреждает их рецидивы. Учитывая раннее разрешение органной дисфункции, можно было бы ожидать, что диетотерапия должна предотвратить отдаленные последствия метаболического дефекта. К сожалению эти ожидания не оправдываются, что, вероятно, связано со значительным эндогенным круговоротом галактозы, который не зависит от манипуляций на уровне диеты.



# Подходы к скринингу в разных странах

Галактоземия включена во многие национальные программы скрининга новорожденных, но такой подход был отвергнут в Норвегии после 10-летнего ретроспективного анализа клинических случаев, в Голландии и в 44 из 50 штатов США.

# Частота



Частота галактоземии в Европе варьируется от **1:26000** в Ирландии до **1:89000** в Швеции.

В Британской популяции частота этого заболевания составляет примерно **1:44000**

Частота в Японии **1:667000**.

Частичная недостаточность ГАЛТ (Duarte и другие варианты) в Германии **1:9200** при частоте галактоземии **1:44000**, а в Австралии популяционные частоты составляют **1:3800** для вариантов и **1:35000** для галактоземии.

# Исходы заболевания



По данным американских исследователей до 30% новорожденных с галактоземией погибают от сепсиса, вызванного *Escherichia coli*, если постановка диагноза и начало лечения задерживаются до второй недели жизни.

В Британском исследовании с 1988 по 1991 год было зарегистрировано 5 случаев септицемии на 60 случаев галактоземии (8,3%) и только один со смертельным исходом в 4-дневном возрасте.

# Роль раннего лечения



Частота тяжелых симптомов в группах больных, проходивших и не проходивших скрининг примерно одинакова, а это указывает на то, что скрининг практически не связан с острыми проявлениями заболевания у новорожденных. Авторы пришли к выводу, что полученные ими результаты не оправдывают массовый скрининг новорожденных на галактоземию (для Великобритании).

# Роль раннего лечения



Проспективное лечение в парах пораженных сибсов показало, что, если лечение второго сибса начинается с самого рождения, то его отдаленные результаты ничем не отличаются от результатов лечения пробанда (первого сибса), которое начинается намного позже.

# Роль раннего лечения



Диетотерапия не предупреждает и не устраняет повреждения печени и почек, образования катаракты и возникновения иммунодефицита, делающего новорожденных уязвимыми по отношению к грамотрицательному сепсису.

С другой стороны, она не влияет на отдаленные неврологические нарушения, которые развиваются в детском возрасте и переходят ко взрослым, а также на частоту патологии яичников.

# Роль раннего лечения



По результатам одного исследования у 65% больных в возрасте старше 3 лет имелись речевые нарушения, а у 83% больных старше 12 лет показатель IQ был менее 85. В другом исследовании дисфункция яичников обнаружена у 85% больных женского пола.

# Роль раннего лечения



В дополнение к снижению IQ у больных проявляются специфические когнитивные нарушения, включая дефекты пространственных и математических представлений, а также проблемы более широкого масштаба, например укороченную концентрацию внимания и различные нарушения поведения.





# Роль раннего лечения

Еще более зловеще выглядят некоторые современные случаи, описанные в литературе, когда у больных с галактоземией в старшем детском и подростковом возрасте развивалось нейродегенеративное заболевание с мозжечковыми и экстрапирамидными знаками.



# Слабые места скрининга

При массовом скрининге у новорожденных будут выявляться различные варианты с частичной недостаточностью ГАЛТ, которые встречаются в 5–10 раз чаще полной недостаточности этого фермента. Такие варианты имеют сомнительное клиническое значение, но в некоторых учреждениях их все еще пытаются лечить.



# Слабые места скрининга

Взрослые с такими генотипическими вариантами выглядят вполне здоровыми. Тем не менее, некоторые специалисты, признавая доброкачественную сущность таких вариантов, все же рекомендуют лечить их обладателей в раннем детском возрасте во избежание возможных осложнений.

# Слабые места скрининга



Давая обзорный анализ своего опыта в отношении 72 случаев частичной недостаточности ГАЛТ (предположительно гетерозигот по аллелям Duarte/галактоземия), Гитцельман и Босхард признаются в том, что не смогли оценить полезность прагматического подхода, основанного на безлактозной диете в первые 4 месяца жизни.

# Методики скрининга



Методология скрининга новорожденных на галактоземию проста, надежна и практична. Она основана на использовании высушенного пятна крови, в котором определяются или по отдельности или вместе уровни галактозы, галактозо-1-фосфата и активность ГАЛТ.

# Методики скрининга



Существует колориметрический ферментативный микроанализ на галактозу и галактозо-1-фосфат. По данным Шиклинга с соавторами при скрининге 350000 новорожденных на галактоземию частота ложноположительных результатов составила 0,028%, причем эти результаты почти в половине случаев были связаны с компаундными гетерозиготами Duarte/галактоземия. Ложноотрицательные результаты обнаружены не были, а методика тестирования была расценена как “недорогая”.

# Методики скрининга



Существует также флуоресцентный ферментативный анализ по Бойтлеру с вторичным определением ГАЛТ.

В нескольких британских исследованиях средняя частота ложноположительных результатов составила 0,16%, а ложноотрицательные результаты обнаружены не были.

# Методики скрининга



На результаты анализа могут повлиять влажность и температура при пересылке образцов, а также степень изначального высушивания пятна крови. В холодное время года частота ложноотрицательных результатов теоретически может возрасть.

В одной из серий скрининга новорожденных в Великобритании был обнаружен единственный ложноотрицательный



# ТАБЛИЦА

## Галактоземия: эффективность и целесообразность скрининга

Критерии скрининга	Соответствие
Заболевание четко очерчено	✓
Известна частота в популяции (для России)	<input type="checkbox"/>
Высокие показатели болезненности и смертности	✓
Имеется доступное эффективное лечение	<input type="checkbox"/>
Раннее лечение улучшает конечный исход	±
Этически приемлемый, безопасный, простой и надежный метод тестирования	±

# Выводы



- Частота галактоземии намного ниже по сравнению с ФКУ и гипотиреозом.
- Галактоземия не дает столь тяжелого умственного дефекта как ФКУ или гипотиреоз.
- Отдаленные результаты раннего лечения остаются плохими.
- Выгоды скрининга связаны, в основном, с предупреждением в острых проявлений заболевания у новорожденных
- Критерии эффективности и целесообразности программ массового скрининга не оправдывают введения скрининга новорожденных на галактоземию (в Великобритании).

# Литературные ссылки по методикам скрининга на галактоземию

- 1) Quantitative Beutler Test for Newborn Mass Screening of Galactosemia Using a Fluorometric Microplate Reader

Akie Fujimoto, Yoshiyuki Okano, Tomiko Miyagi, Gen Isshiki, Toshiaki Oura  
***Clinical Chemistry* 46:6, 806 – 810, (2000)**

- 2) Neonatal Screening for Galactosemia by Quantitative Analysis of Hexose Monophosphates Using Tandem Mass Spectrometry: A Retrospective Study

Ulrich Glümer Jensen, Niels Jacob Brandt, Ernst Christensen, Flemming Skovby, Bent Nørgaard-Pedersen, Henrik Simonsen  
***Clinical Chemistry* 47:8, 1364 –1372 (2001)**