



Поражение печени при галактоземии I типа: литературный обзор

Гудков Р.А., Федина Н.В., Дмитриев А.В., Петрова В.И., Шатская Е.Е.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, (ул. Высоковольная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия)

Для цитирования: Гудков Р.А., Федина Н.В., Дмитриев А.В., Петрова В.И., Шатская Е.Е. Поражение печени при галактоземии I типа: литературный обзор. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(7): 92–99. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-227-7-92-99

✉ Для переписки:

Гудков

Роман

Анатольевич

Comancherо

@mail.ru

Гудков Роман Анатольевич, к.м.н. доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии

Федина Наталья Васильевна, к.м.н. доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии

Дмитриев Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней

с курсом госпитальной педиатрии

Петрова Валерия Игоревна, к.м.н. доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии

Шатская Елена Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии

Резюме

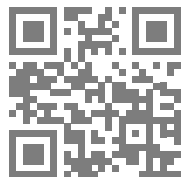
Галактоземия представляет собой редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением обмена галактозы, которое характеризуется широким спектром клинических синдромов. Большинство долгосрочных наблюдений посвящено изучению неврологических, офтальмологических и репродуктивных нарушений. Поражение печени при галактоземии является одним из центральных проявлений болезни, определяющим тяжесть и прогноз заболевания, в основном в неонатальном периоде. Отсутствие своевременной диетической коррекции в неонатальном периоде приводит к тяжёлому поражению печени с развитием цирроза, портальной гипертензии и печёночной недостаточности.

Информационный поиск показал, что пролонгированные и катamnестические исследования, посвящённые состоянию печени у детей с различными вариантами галактоземии, в частности, на фоне диетической коррекции, немногочисленны. Большинство исследований показывают значительную обратимость гепатопатии на фоне диеты (даже при тяжёлой манифестации), однако, количество таких публикаций не велико и вопрос требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: дети, галактоземия, печень, желтуха, гепатомегалия, цирроз, печёночная недостаточность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: AUAUFUW





Liver damage in galactosemia type I: a literary review

R. A. Gudkov, N. V. Fedina, A. V. Dmitriev, V. I. Petrova, E. E. Shatskaya

Ryazan State Medical University, (9, Vysokovoltynaya street, Ryazan, 390026, Russia)

For citation: Gudkov R. A., Fedina N. V., Dmitriev A. V., Petrova V. I., E. E. Shatskaya Liver damage in galactosemia type I: a literary review. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(7): 92–99. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-227-7-92-99

✉ **Corresponding author:**

Roman A. Gudkov
Comancherо
@mail.ru

Roman A. Gudkov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0002-4060-9692

Natalia V. Fedina, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0001-6307-7249

Andrey V. Dmitriev, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0002-8202-3876

Valeria I. Petrova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0001-5205-0956

Elena E. Shatskaya, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0001-9437-5580

Summary

Galactosemia is a rare hereditary disease associated with impaired galactose metabolism, which is characterized by a wide range of clinical syndromes. Most long-term observations are devoted to the study of neurological, ophthalmological and reproductive disorders. Liver damage in galactosemia is one of the central manifestations of the disease, determining the severity and prognosis of the disease, mainly in the neonatal period. The lack of timely dietary correction in the neonatal period leads to severe liver damage with the development of cirrhosis, portal hypertension and liver failure.

An information search has shown that prolonged and catamnestic studies on the condition of the liver in children with various variants of galactosemia, in particular, against the background of dietary correction, are few. Most studies show significant reversibility of hepatopathy on the background of diet (even with severe manifestation), however, the number of such publications is not large and the issue requires further research.

Keywords: children, galactosemia, liver, jaundice, hepatomegaly, cirrhosis, liver failure

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Галактоземия – редкое аутосомно-рецессивное метаболическое заболевание, обусловленное генетическим дефектом ферментов, ответственных за превращение галактозы в глюкозу. Выделяют 3 типа галактоземии, в зависимости от дефицита одного из трех ферментов, участвующих в ее метаболизме. Наиболее часто встречается I тип, связанный с дефицитом фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT).

Галактоземия характеризуется широким диапазоном выраженности клинических проявлений. Классическая форма заболевания дебютирует, как правило, через несколько часов или дней от начала кормления ребенка молоком и проявляется неспецифическими симптомами в виде вялости, отказа от еды, рвоты, желтухи, гепатомегалии, гипогликемии, судорог с постепенным нарастанием клиники до печеночной и полиорганной недостаточности. Для новорождённых характерно развитие грамм-отрицательного сепсиса [1]. В более старшем

возрасте на первое место выходят психоневрологические и репродуктивные нарушения.

Первые описания галактоземии были сделаны венским педиатром Августом фон Ройссом (August von Reuss) в 1908 году и немецким педиатром Фридрихом Гёппертом (Friedrich Göppert) в 1917 году [2, 3]. Несмотря на давнюю историю изучения болезни и введение в большинстве стран неонатального скрининга, до настоящего времени остаётся немало нерешённых вопросов. Требуется ли соблюдение диеты при биохимическом варианте галактоземии, выявляемом с помощью скрининга? Обосновано ли строгое исключение из питания продуктов, содержащих очень низкие и следовые количества галактозы, а также ее растительных источников у пациентов в последующих возрастных группах, имеющих клинический вариант заболевания [4, 5, 6].

Имеются многочисленные долгосрочные исследования, описывающие случаи не только

резидуального персистирования, но и прогрессирования неврологических и когнитивно-поведенческих нарушений, а также репродуктивных проблем (у женщин) в более старшем возрасте у пациентов, соблюдающих диету [7, 8, 9].

Исследователи связывают такие терапевтические неудачи не только с недостаточной приверженностью пациентов диете, но и с наличием «скрытой» галактозы в немолочных продуктах,

а также с эндогенным образованием галактозы. Значение последней показано в случаях развития катаракты во время беременности у женщин с диетически скорректированной галактоземией [10, 11]. Однако, в недавнем американском исследовании, включавшем 124 наблюдения, обосновано сомнение в прогрессирующем характере неврологических нарушений у пациентов, соблюдающих диету [12].

Генетика

Галактоземия является в значительной мере полиморфным заболеванием как в генетическом, так и в клиническом отношении. Тяжесть проявлений и прогноз при галактоземии определяется, прежде всего, генотипом и своевременностью назначения диеты. Вид мутации, гомозиготность или сложная гетерозиготность определяют не только уровень остаточной активности GALT, но и локализацию её дефицита в отдельных тканях. Ген GALT состоит из 11 экзонов хромосомы 9p13. Согласно базе данных GALT, в гене GALT было зарегистрировано 363 различных молекулярных вариаций (318 патогенных вариантов и 45 доброкачественных) [13].

В базе данных по мутациям человека Human Genetic Mutation Database- HGMD Professional, Version 2020.3 () описано 346 патогенных вариантов гена. Наиболее распространёнными являются две мутации с. 563A>G (p.Q188R) с.855G>T (p.K285N). На вариант Q188R приходится 64% всех пациентов европейского происхождения. Вариант с. 404C>T (p.S135L) связан с «мягким» фенотипом, встречающимся у пациентов африканского происхождения. Другими распространёнными мутациями являются с.855G>T (p.K285N), с.626A>G (p.Y209C), с.413C>T (p.T138M), с.584T>C (p.L195P) и IVS2-2A>G и делеция 5,5kb.

Клиническая классификация

Для галактоземии характерно определённое соотношение между генотипом и фенотипом, что определяет разнообразие клинических проявлений, сроки и тяжесть манифестации, а также прогноз отдельных синдромов. С клинической точки зрения выделяют классическую, клиническую и биохимическую галактоземию. При **классической галактоземии** активность GALT не определяется в эритроцитах и в печени, клиническая манифестация происходит в неонатальном периоде и характеризуется тяжёлыми полиорганными нарушениями, включая тяжёлую гепатопатию и сепсис. В большинстве случаев классическая галактоземия развивается угомозигот, имеющих замену глутаминана аргинин в положении 188 – Q188R/Q188R (с.563A>Gp.[Gln188Arg] + [p.Gln188Arg]) [14–17]. Эта мутация преобладает среди пациентов в Восточной Европе и России (75% случаев диагностированной галактоземии) [18]. Другими, наиболее частыми мутациями в гене GALT при классической галактоземии, являются p.[Lys285Asn]+[Lys285Asn] (K285N/K285N); p.[Leu195Pro]+[Leu195Pro] (L195P/L195P) и (Δ5.2 kbdel/ Δ5.2 kbdel) [19].

Клиническая галактоземия характеризуется менее выраженными, в сравнении с классической формой, клиническими проявлениями. Неонатальный сепсис не встречается, однако, поражение печени в младенческом возрасте возможно, описаны даже случаи тяжёлой гепатопатии. Этот вариант галактоземии может быть пропущен при неонатальном скрининге, если измеряется только общий уровень галактозы в крови и не оценивается активность фермента в эритроцитах. Активность GALT в эритроцитах составляет 1–10% нормы, а в гепатоцитах – 10% и более. У носителей мутаций

S135L/S135L (Ser135Leu/Ser135Leu. p. [Ser135Leu] + [Ser135Leu]) активность фермента в эритроцитах не определяется вообще, при этом в печени – она присутствует в обычном количестве. Последняя мутация является одной из наиболее распространённых и встречается среди африканцев и афроамериканцев.

Описано большое количество редких мутаций, имеющих различный уровень патогенности, и ещё большее количество вариантов сложных гетерозигот, что обуславливает значительное разнообразие клинических вариантов. При этом, выраженность отдельных синдромов может существенно различаться, возможны моносиндромные формы без поражения печени или только с её неонатальной фазой.

Пациенты с **биохимической формой** галактоземии не обнаруживают каких-либо клинических проявлений болезни, но у них может быть выявлено снижение активности GALT до 15% (в среднем 25%). Наиболее известной и частой причиной биохимической варианта болезни является галактоземия Дуарте (GD2) – сложная гетерозиготная форма, обусловленная наличием одной классической мутацией Q188R и аллельным ей геном Дуарте (D2). Аллель D2 обнаруживается в Европейской и Северо-Американской популяциях у 11% населения. Он снижает активность фермента вдвое и в случае сочетания его с Q188R в трансположении активность фермента составляет ~25% от нормы. К настоящему времени описано пять вариантов гена Дуарте: три интронных варианта (с.378–27G>C, с.508–24G>A и с.507+62G>A), делецию 4 п.н. в промоторе гена и замену с.940A>G (p.N314D) [20, 21, 22].

Частота положительного неонатального скрининга на галактоземию в России составляет 1 на 20 000 новорождённых, что включает как клинические, так и не клинические варианты, в том числе вариант

Дуарте. В США GALT встречается у 1 из 53554 новорождённых [23]. Распространённость классической галактоземии в Европе и Соединенных Штатах оценивается в 1:40 000–60 000 [24].

Поражение печени при галактоземии

Несмотря на то, что поражение печени при галактоземии является одним из центральных «событий» патогенеза, наблюдения и исследования «печёночного катамнеза» в настоящее время немногочисленны. Насколько острое повреждение печени при манифестации классической галактоземии может трансформироваться в хроническое заболевание при раннем или более позднем начале диетической коррекции? Возможно ли формирование хронической болезни печени в более старшем возрасте при недостаточной диетической коррекции, как это наблюдается при поражении центральной нервной системы и катаракте? Может ли наличие галактоземии быть потенцирующим фактором гепатопатии при других заболеваниях печени? Ответы на эти вопросы далеко не однозначны.

Патогенез поражения печени при галактоземии окончательно не выяснен. Очевидно, что галактоза и ее метаболиты (приоритетное значение имеет галактозо-1-фосфат) накапливаются в гепатоцитах, оказывая повреждающее действие. Возможно, значение также имеет тормозящее влияние галактозы и её метаболитов на активность других ферментов, участвующих в углеводном обмене (фосфоглюкомутаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа).

Накопление галактозы, галактозо-1-фосфат и галактиона в печени и околоплодных водах происходит уже внутриутробно, начиная с 20 недели гестации и даже раньше, вызывая, нередко, уже внутриутробное поражение печени. О внутриутробном патогенном влиянии метаболитов галактозы свидетельствуют редкие случаи врождённой катаракты [25, 26].

Морфологическая картина

Первое патологическое описание печени у пациента с галактоземией было сделано фон Ройссом в 1908 году [2]. Биопсия печени при галактоземии выявляет панлобулярный стеатоз, холестаз и пролиферацию жёлчных протоков, портальный, перипортальный и синусоидальный фиброз, некроз и апоптоз гепатоцитов [27, 28].

Наиболее знаменательным фактом, характеризующим поражение печени при галактоземии, является её значительная (по некоторым данным полная) обратимость после исключения из питания галактозы. Такую динамику продемонстрировали американские исследователи проведением повторной биопсии до и после начала лечения в публикациях 1945 и в 1975 года [29, 30].

Клинические проявления поражения печени при галактоземии

Поражение печени при классической галактоземии носит стремительный жизнеугрожающий характер и предотвращается только строгой диетической коррекцией [31]. Наиболее ранним и характерным клиническим проявлением классической галактоземии является печёночная коагулопатия с развитием геморрагического синдрома, которая может не коррелировать с выраженностью других печёночных проявлений. Типичным также является гепатомегалия, развитие гипербилирубинемии и печёночного цитолитического синдрома. Печёночно-клеточная недостаточность может проявляться гипоальбуминемией с формированием отёчного синдрома, снижением фибриногена и холестерина, гипергаммониемией с развитием печёночной энцефалопатии.

Следует отметить, что у новорождённых картина галактоземической гепатопатии накладывается на другие патологические состояния, характерные для возраста: неонатальную гипербилирубинемию, геморрагическую болезнь новорождённых, а также связанные с текущим сепсисом и высокой лекарственной нагрузкой [32].

В пролонгированном международном наблюдении из 270 новорождённых с классической галактоземией симптомы поражения печени были отмечены у 89% пациентов, наиболее частым из них являлись желтуха (74%), гепатомегалия (43%), повышение уровня трансаминаз (10%), коагулопатия (9%) и асцит (4%) [7]. Ретроспективный (1980–2001 гг.) анализ южноафриканских авторов 9 пациентов (GALT, гомозиготы Q188R и S135L) в возрасте постановки диагноза от 4 дней до 6,5 месяцев, гепатомегалия была отмечена у всех, а прямая гипербилирубинемия только у 6 из 9 [33].

Гипербилирубинемия представляет собой одно из наиболее частых проявлений классической галактоземии у новорождённых. Так, в наблюдении турецких исследователей, включавшем 63 пациента, желтуха в неонатальном периоде была отмечена у 90,5% [34]. Вместе с тем, гипербилирубинемия у новорождённых – явление чрезвычайно часто встречающееся и этиологически разнообразное. Преобладают конъюгационные и прогностически не опасные варианты. При галактоземии характерно сочетание гипербилирубинемии с печёночной недостаточностью, что является редкостью среди

причин синдрома желтухи у младенцев. В большинстве источников сообщается, что гипербилирубинемия при галактоземии имеет преимущественно конъюгированный тип [35, 36]. Однако, в редких случаях сообщается о непрямой гипербилирубинемии, протекающая под «маской» гемолитической болезни [37, 38, 36]. Более того, в ряде публикаций сообщается о случаях билирубиновой энцефалопатии у новорождённых с галактоземией на фоне повышения уровня непрямого билирубина без гемолитической болезни. Так, в датском ретроспективном анализе из 21 ребёнка с галактоземией (GALT) у семи диагностировалась ранняя неонатальная гипербилирубинемия неконъюгированного типа (с максимальным уровнем билирубина выше 450 мкмоль/л и с долей конъюгированного

билирубина меньше 30%), причём у 4 из них развилась тяжёлая билирубиновая энцефалопатия [39].

Индийские авторы описали случай галактоземии, манифестировавшей в период новорождённости билирубиновой энцефалопатией. Клиническая картина развилась на 3 сутки жизни и включала желтуху, синдром угнетения и судороги. Гемолиза, геморрагических проявлений и увеличения печени не было отмечено. Уровень общего билирубина составил 855 мкмоль/л, конъюгированного – 340 мкмоль/л, увеличение трансаминаз не превышало 2 норм, уровень щелочной фосфатазы не превысил норму. Пациент получил заменное переливание крови, диетическую коррекцию, однако, имел выраженные резидуальный неврологический дефект [40].

Острая печёночная недостаточность

Острая печёночная недостаточность – закономерный этап течения классической галактоземии у новорождённых. По критичности для выживания с ней может конкурировать сепсис и тяжёлый геморрагический синдром. При отсутствии диетической коррекции прогноз становится абсолютно неблагоприятным. Критерии острой печёночной недостаточности у пациентов с галактоземией определяются в соответствии с PALF, включающей желтуху, коагулопатию (МНО > 1,5) и печёночную энцефалопатию без признаков предшествующего заболевания печени [41].

Очевидно, что в большинстве случаев клиника энцефалопатии наслаивается на общее тяжёлое состояние, отражающее тяжёлый сепсис и водно-электролитные нарушения. Имеется небольшое количество публикаций, представляющих острую печёночную недостаточность у новорождённых. Так, турецкие авторы описали случай галактоземии (N314D/N314D) у месячного ребенка с неблагоприятным исходом, манифестировавшей отказом от кормления, рвотой и лихорадкой. В клинической картине отмечались гепатомегалия, желтуха, гипогликемия и печеночная недостаточность с выраженной гипераммониемией [42]. Исследователи из Литвы представили два клинических случая

классической галактоземии, проявившиеся желтухой и гепатомегалией с развитием у одного из них – носителя мутации GALT NM_000155.4 (c.305T>C (p.Leu102Pro)) сепсиса и печеночной недостаточности [43]. Греческие авторы описали случай классической галактоземии у новорождённого с развитием острой печёночной недостаточности и трехростковой цитопении. В результате неонатального скрининга у ребёнка был определён высокий уровень галактозы и фенилаланина. Генетическое исследование выявило две мутации в гене GALT (c.563 A>G [p. Q188R] и c.957C>A [p.N319Q]) [44]. Группа авторов из Румынии представила случай классической галактоземии, манифестировавший стрептококковым сепсисом с улучшением состояния на фоне антибактериальной терапии и гемотрансфузии, но с последующим развитием острой печёночной недостаточности. Ребёнок не подвергался неонатальному скринингу. Грудное вскармливание было начато на 3 день жизни, а начальные симптомы включали вялость, желтуху и дегидратацию. Генетическое тестирование выявило две мутации в гене GALT: c.563 A>G [p.Q188R] и c. 910 C>T. На фоне диетического лечения отмечена полная и быстрая редукция всех нарушений [45].

Долгосрочный «печёночный» катамнез

В серии наблюдений египетских авторов, включавшем 37 детей с классической галактоземией желтуха была отмечена у 67,6%, гепатомегалия – у 62,2%, печеночно-клеточная недостаточность – у 10,8%, ядерная желтуха – у 2,7%. При последующем наблюдении биопсия печени потребовалась 9 пациентам, у одного из них в возрасте 5 лет сформировалось тяжёлое поражение печени с портальной гипертензией и тромбозом воротной вены. Из 2 детей, у которых в неонатальном периоде была отмечена печеночно-клеточная недостаточность на фоне диеты удалось добиться компенсации состояния только у одного. Портальная гипертензия развилась у 7, одному пациенту выполнили трансплантацию печени. Из

25 детей, у которых наблюдалась холестатическая желтуха, диетическая коррекция оказалась полностью эффективна только у 8. Авторы отметили, что наличие остаточной активности фермента GALT (выше 10%) не предотвращала полностью развития гепатопатии, что они связали, в частности, с активацией образования эндогенной галактозы [7, 46].

В многочисленных исследованиях, отражающих долгосрочный катамнез пациентов с галактоземией, получающих диетическую коррекцию, как в «до-скрининговый» период, так и в последующем, за редким исключением, случаи гепатопатии не описаны, что значительно отличает их «печёночный» прогноз от неврологического [7, 47, 48].

Интерес представляет публикация немецких авторов 1976 года, в которой сообщается о случае, закончившемся летальным исходом в 5-месячном возрасте. У пациента определялся высокий уровень галактозы-1-фосфата в эритроцитах и галактозы в крови при безлактозной диете. Патологоанатомическое исследование показало изменения в поджелудочной железе и тонкой кишке, напоминающие муковисцидоз [49].

Долгосрочные наблюдения, свидетельствующие о естественном течении печёночного поражения при галактоземии в старших возрастных группах, немногочисленны и неоднозначны, они относятся в своём большинстве к прошлому веку. Имеются единичные сообщения, представляющие как спонтанную положительную динамику (включая морфологические характеристики), так и случаи неблагоприятного катамнеза [50]. Например, имеется описание случая поздней постмортальной диагностики галактоземии у пациента, умершего в возрасте 52-лет от декомпенсированного цирроза печени. При жизни диагноз не был установлен, несмотря на наличие катаракты, желтухи и психоневрологического дефекта [43, 51].

Показательна работа коллектива европейских авторов, которые представили наблюдения пациентов с галактоземией 16, 19 и 28 лет, с несвоевременным установленным диагнозом и не получавших диетической коррекции. У первой пациентки (сложная гетерозигота с.563a>G (p.Gln188Arg) и с.794C>G (p.Pro265Arg)), имевшей тяжёлый психоневрологический дефект, отсутствовали какие-либо признаки патологии печени. Второй пациент (с.563A>G (p.Gln188Arg) и с.756G>T (p.Gln252His)), имел в раннем возрасте холестатическую желтуху и печёночную недостаточность, при биопсийном исследовании на первом году жизни выявивший портальный и паренхиматозный фиброз. Однако, в 8 лет (без соблюдения диеты) была отмечена положительная динамика лабораторных тестов и морфологической картины печени, при этом, присутствовал существенный психоневрологический дефект и нарушение физического развития. Третья пациентка (с.563A>G (p.Gln188Arg) и с.756G>T (p.Gln252His)) имевшая в раннем возрасте выраженные проявления гепатопатии, в последующем

наблюдалась с умеренно выраженными психоневрологическими симптомами, но без упоминания о заболевании печени [52].

Несмотря на встречающуюся в литературе упоминание о повышении риска опухолей печени при галактоземии, нам не удалось обнаружить описаний таких случаев, более того, в крупном обзоре тайских авторов, где рассмотрены разнообразные хронические заболевания печени во взаимосвязи с различными опухолями печени, галактоземия не упоминается [53, 54].

В настоящее время имеются единичные описания формирования цирроза печени при галактоземии, и трансплантация печени является редкостью [55]. В наблюдении авторов из Каира трансплантация печени понадобилась одному ребёнку из 37 [46].

Обсуждение диагноза галактоземии, как причины патологии печени вне периода манифестации классической формы заболевания, требует проведения дифференциальной диагностики с целым рядом заболеваний печени, в том числе с редкими генетическими их причинами, такими как, как наследственная непереносимость фруктозы, синдром Алажиля, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, дефицит цитрина, неонатальный гемохроматоз, тирозинемия I типа, болезнь Нимана-Пика типа С. Известно несколько описаний случаев сочетания у одного пациента двух наследственных заболеваний с поражением печени: галактоземии и болезни Вильсона-Коновалова при близкородственных браках в Турции, Саудовской Аравии, Иране, Пакистане [56].

Поражение печени в неонатальном периоде при классической, и во многих случаях при клинической формах галактоземии, является одним из центральных проявлений заболевания, определяющим его тяжесть и прогноз. Состояние печени у детей с различными формами галактоземии в последующем, в частности на фоне диетической коррекции и у пациентов с неврологическими проявлениями, изучено в значительно меньшей степени. Большинство исследований показывают значительную обратимость гепатопатии на фоне диеты (даже при тяжёлой манифестации), однако, количество таких публикаций не велико и вопрос требует дальнейшего исследования.

Литература | References

1. Narendra Rathi, Akanksha Rathi, Galactosemia Presenting as Recurrent Sepsis. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2011; 57(6): 487–489. doi: 10.1093/tropej/fmr018.
2. Von Reuss A: Zuckusseracheidungimsauglingsalter. *Wien Med Wochenschr* 58: 799–803, 1908.
3. Goppert F. “Galaktosurie nach Milchzuckergabe bei angeborenem, familiaerem chronischem Leberleiden”. *Klinische Wochenschrift*. 1917;54: 473–7. Germanю
4. Adam S., Akroyd R., Bernabei S. et al. How strict is galactose restriction in adults with galactosaemia? International practice. *Mol Genet Metab*. 2015;115(1):23–6. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.03.008.
5. Bosch A.M., Bakker H.D., Wenniger-Prick L.J., Wanders R.J., Wijburg F.A. High tolerance for oral galactose in classical galactosaemia: dietary implications. *Arch Dis Child*. 2004;89(11):1034–6. doi: 10.1136/adc.2003.037671.
6. Frederick A.B., Cutler D.J., Fridovich-Keil J.L. Rigor of non-dairy galactose restriction in early childhood, measured by retrospective survey, does not associate with severity of five long-term outcomes quantified in 231 children and adults with classic galactosemia. *J Inher Metab Dis*. 2017;40(6):813–821. doi: 10.1007/s10545-017-0067-x.
7. Waggoner D.D., Buist N.R., Donnell G.N. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis*. 1990;13(6):802–18. doi: 10.1007/BF01800204.
8. Almenabawy N., Bahl S., Ostlund A.L., Ghai-Jain S., Sosova I., Chan A., Mercimek-Andrews S. Clinical

- and biochemical phenotypes, genotypes, and long-term outcomes of individuals with galactosemia type I from a single metabolic genetics center in Alberta. *MolGenetMetabRep*. 2024;38:101055. doi: 10.1016/j.ymgmr.2024.101055.
9. Widhalm K., Miranda da Cruz B. D., Koch M. Diet does not ensure normal development in galactosemia. *JAmCollNutr*. 1997;16(3):204–8. doi: 10.1080/07315724.
 10. Avisar R.A., Schwartzman S., Levinsky H., Allalouf D., Goldman J., Ninio A., Savir H. A case of cataract formation during the lactating period associated with galactose-1-phosphate uridyl transferase deficiency. *MetabPediatrSyst Ophthalmol*. 1982;6(1):45–8.
 11. Brivet M., Migayron F., Roger J., Cheron G., Lemonnier A. Lens hexitols and cataract formation during lactation in a woman heterozygote for galactosaemia. *J Inherit Metab Dis*. 1989;12(2):343–345. doi: 10.1007/BF03335417.
 12. Smith N.H., Hendrickson E. T., Garrett O. S. et al. Long-term complications in classic galactosemia are not progressive. *Mol.GenetMetab*. 2023;140(3):107708. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107708.
 13. Demirbas D., Coelho A. I., Rubio-Gozalbo M.E., Berry G. T. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018;83:188–196. doi: 10.1016/j.metabol.2018.01.025.
 14. Cordeiro C., Garcia P., Coelho D., Oliva M. Galactokinase deficiency: a treatable cause of bilateral cataracts. *BMJ Case Rep*. 2021;14(6): e242227. doi: 10.1136/bcr-2021-242227.
 15. Kobayashi R.H., Kettelhut B. V., Kobayashi A. L. Galactose inhibition of neonatal neutrophil function. *Pediatr. Infect Dis*. 1983;2(6):442–5. doi: 10.1097/00006454-198311000-00006.
 16. Calderon F.R., Phansalkar A. R., Crockett D. K., Miller M., Mao R. Mutation database for the galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT) gene. *Hum Mutat*. 2007;28(10):939–943. doi: 10.1002/humu.20544.
 17. Berry G. T. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2000; pp. 1993–2022.
 18. Voskoboeva E. Yu., Baidakova G. V., Denisov A. I. et al. Galactosemia in Russia: molecular genetic features, neonatal screening, confirmatory diagnosis. *Medical genetics*. 2009; 6(84): 25–33.
Воскобоева Е. Ю., Байдакова Г. В., Денисов А. И. и соавт. Галактоземия в России: молекулярно-генетические особенности, неонатальный скрининг, подтверждающая диагностика. *Медицинская генетика*. 2009; 6(84): 25–33.
 19. Singh R., Thapa B. R., Kaur G., Prasad R. Frequency distribution of Q188R, N314D, Duarte 1, and Duarte 2 GALT variant alleles in an Indian galactosemia population. *Biochem. Genet*. 2012; 50 (11–12): 871–880.
 20. Coffee B., Helm L. N., Delorenzo A., Courtney E. M., Yu S., Muralidharan K. Characterization of an unusual deletion of the galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) gene. *Genet. Med*. 2006; 8:635–640. doi: 10.1097/01.gim.0000237720.78475.fb.
 21. Rokaitė R., Traberg R., Dženkaitis M., Kučinskienė R., Labanauskas L. Two Lithuanian Cases of Classical Galactosemia with a Literature Review: A Novel GALT Gene Mutation Identified. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11):559. doi: 10.3390/medicina56110559.
 22. Viggiano E., Developments A., Politano L., Burlina A. Galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency: a review of the literature on the proposed mechanisms of short- and long-term complications and allelic variants. *The wedge. Genetta*. 2018;93:206–215. doi: 10.1111/CGI.130.
 23. Therrell B. L. Jr., Lloyd-Puryear M.A., Camp K. M., Mann MY. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. *MolGenetMetab*. 2014; 113: 14–26.
 24. Demirbas D., Coelho A. I., Rubio-Gozalbo M.E., Berry G. T. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018 Jun;83:188–196. doi: 10.1016/j.metabol.2018.01.025.
 25. Holton J. B. Effects of galactosemia in utero. *Eur J Pediatr*. 1995;154 (2):77–81. doi: 10.1007/BF02143809.
 26. Allen J. T., Gillett M., Holton J. B., King G. S., Pettit B. R. Evidence of galactosaemia in utero. 1980; *Lancet* II:603
 27. Welling L., Bernstein L. E., Berry G. T. et al.; Galactosemia Network GalNet. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2017;40(2): 171–176. doi: 10.1007/s10545-016-9990-5.
 28. Medline A., Medline N. M. Galactosemia: early structural changes in the liver. *CanMedAssocJ*. 1972;107(9):877–878.
 29. Sherman Mellinkoff, Bernard Roth, James MacLaggan, Galactosemia with hepatic damage: Report of a case in an infant with recovery. *The Journal of Pediatrics*. 1945; 27 (4): 338–342. doi: 10.1016/S0022-3476(45)80068-9.
 30. Applebaum M. N., Thaler M. M. Reversibility of extensive liver damage in galactosemia. *Gastroenterology*. 1975;69(2):496–502.
 31. Ojegov A. M., Tarasova T. YU., Petrova I. N., Stolovich M. N., Petrova S. A. [Two cases of galactosemia in children.]. *Pediatr. a. G. N. Speransky*. 2007; 86 (6):137–140. (in Russ.)
Ожегов А. М., Тарасова Т. Ю., Петрова И. Н., Столович М. Н., Петрова С. А. Два случая галактоземии у детей. *Педиатрия*. 2007; 86(6): 137–140.
 32. Nikitina I. V., Amelin I. M., Makhmudov I. Sh. et al. Severe galactosemia of type 1 in a premature baby: difficulties of differential diagnosis. *RosVestn Perinatoli Pediatr*. 2020; 65(5): 73–82. (in Russ). doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-73-82.
Никитина И. В., Амелин И. М., Махмудов И. Ш., Круг-Йенсен О. А., Тумасян Е. А., Ленюшкина А. А., Дегтярева А. В., Дегтярев Д. Н. Тяжелая форма галактоземии I типа у недоношенного ребенка: трудности дифференциальной диагностики. *Рос вестн. перинатол. и педиатр* 2020; 65(5): 73–82. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-73-82.
 33. Henderson H., Leisegang F., Brown R., Eley B. The clinical and molecular spectrum of galactosemia in patients from the Cape Town region of South Africa. *BMC Pediatr*. 2002;2:7. Published 2002 Sep 2. doi: 10.1186/1471-2431-2-7.
 34. Çelik M., Akdeniz O., Ozbek M. N., Kirbiyik O. Neonatal classic galactosemia-diagnosis, clinical profile and molecular characteristics in unscreened Turkish population. *J Trop Pediatr*. 2022;68(6): fmac098. doi: 10.1093/tropej/fmac098.
 35. Harb R., Thomas D. W. Conjugated hyperbilirubinemia: screening and treatment in older infants and children. *Pediatr Rev Am Acad Pediatr*. 2007;28:83–91. doi: 10.1542/pir.28-3-83.
 36. Fanaroff A. A. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 9 thedn Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2011:1443–97.

37. Woo H.C., Phornphutkul C., Lupton A.R. Early and severe indirect hyperbilirubinemia as a manifestation of galactosemia. *J Perinatol.* 2010;30(4):295–297. doi: 10.1038/jp.2009.136.
38. Kavehmanesh Z., Torkaman M., Beiraghdar F. A case of classic galactosemia manifesting as neonatal early and profound indirect hyperbilirubinemia. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(3):316–319. Published 2020 Sep 23. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.21298.
39. Bech L.F., Donneborg M.L., Lund A.M., Ebbesen F. Extreme neonatal hyperbilirubinemia, acute bilirubin encephalopathy, and kernicterus spectrum disorder in children with galactosemia. *Pediatr Res.* 2018 Aug;84(2):228–232. doi: 10.1038/s41390-018-0066-0.
40. Sahoo T., Thukral A., Agarwal R., Sankar M.J. Galactosaemia: an unusual cause of chronic bilirubin encephalopathy. *BMJ Case Rep.* 2015 Jan 23;2015:bcr2014206852. doi: 10.1136/bcr-2014-206852.
41. Squires R.H. Jr. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis.* 2008;28(2):153–166. doi: 10.1055/s-2008-1073115.
42. Nesrin C., Nihat D., Erdal P., Oguz T., Murat Dand Kaan D. An Unusual Presentation of Galactosemia in the Newborn: Liver Failure and Hyperammonemia. *Journal of Contraceptive Studies.* 2016;1(3:16): 1–3.
43. Rokaitė R., Traberg R., Dženkaitis M., Kučinskienė R., Labanauskas L. Two Lithuanian Cases of Classical Galactosemia with a Literature Review: A Novel GALT Gene Mutation Identified. *Medicina (Kaunas).* 2020 Oct 25;56(11):559. doi: 10.3390/medicina56110559.
44. Gianniki M., Nikaina I., Avgerinou G., Kanakagantenbein C., Siahaidou T. Transient Cytopenias as a Rare Presentation of Classic Galactosemia. *Cureus.* 2022;14(3): e23101. doi: 10.7759/cureus.23101.
45. Grama A., Blaga L., Nicolescu A., et al. Novel Mutation in GALT Gene in Galactosemia Patient with Group B Streptococcus Meningitis and Acute Liver Failure. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(4):91. Published 2019 Apr 4. doi: 10.3390/medicina55040091.
46. Kotb M.A., Mansour L., William Shaker Basanti C., El Garf W, Ali GIZ, Mostafa El Sorogy S. T., Kamel IE.M, Kamal N.M. Pilot study of classic galactosemia: Neurodevelopmental impact and other complications urge neonatal screening in Egypt. *J Adv Res.* 2018 Feb 23;12:39–45. doi: 10.1016/j.jare.2018.02.001.
47. Schweitzer S., Shin Y., Jakobs C., Brodehl J. Long-term outcome in 134 patients with galactosaemia. *Eur J Pediatr.* 1993 Jan;152(1):36–43. doi: 10.1007/BF02072514.
48. Rubio-Gozalbo M.E., Haskovic M., Bosch A.M. et al. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2019;14(1):86. doi: 10.1186/s13023-019-1047-z.
49. Schaub J., Remberger K., Endres W., Bremer H.J. Galactosemia with endogenous production of galactose-1-phosphate and with cystic fibrosis-like appearance at autopsy. *Helv Paediatr Acta.* 1976;31(1):67–76.
50. Hsiady, Walkerfa: Variability in the clinical manifestations of galactosemia. *J Pediatr.* 59:872–883, 1961. Townsend Eh, Mason Hh, Strongps: Galactosemia and its relation to Laennec's cirrhosis. *Pediatrics.* 7:760–773, 1951.
51. Vogt M., Gitzelmann R., Allemann J. Dekompensierte Leberzirrhose infolge Galaktosämie bei einem 52-jährigen Mann [Decompensated liver cirrhosis caused by galactosemia in a 52-year-old man]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1980 Nov 22;110(47):1781–3. German.
52. Quelhas D., Kingma S.D.K., Jonckheere A.I., Smeets-Peels C.S., Gomes D.C., Duro J., Oliveira A., Matthijs G., Steinbusch LKM, Jaeken J., Rivera I., Rubio-Gozalbo E. Natural history of three late-diagnosed classic Galactosemia patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2024 Jan 23;38:101057. doi: 10.1016/j.ymgmr.2024.101057.
53. Vaithianathan R., Philipchandran, Selvambigai G., Jayaganesh P. Spontaneous hepatocellular adenoma in paediatric age group – case report. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(12):2962–2963. doi: 10.7860/JCDR/2013/6773.3706.
54. Sintusek P., Phewplung T., Sanpavat A., Poovorawan Y. Liver tumors in children with chronic liver diseases. *World J Gastrointest Oncol.* 2021;13(11):1680–1695. doi: 10.4251/wjgo.v13.i11.1680.
55. Otto G., Herfarth C., Senninger N., Feist G., Post S., Gmelin K. Hepatic transplantation in galactosemia. *Transplantation.* 1989;47:902–903.
56. Doğulu N., Kose E., Tuna Kirsacıoğlu C, et al. Co-Occurring Atypical Galactosemia and Wilson Disease. *Mol Syndromol.* 2022;13(5):454–458. doi: 10.1159/000524004.