

Клинические рекомендации

## **Нарушения обмена галактозы (Галактоземия)**

Кодирование по Международной E74.2  
статистической классификации  
болезней и проблем, связанных со  
здоровьем:

Возрастная группа: дети/взрослые

Год утверждения: **201\_**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**

## Оглавление

|  |    |
|--|----|
| Ключевые слова .....   | 3  |
| Список сокращений .....  | 4  |
| Термины и определения .....  | 5  |
| 1. Краткая информация.....   | 6  |
| 1.1 Определение .....  | 6  |
| 1.2 Этиология и патогенез .....  | 6  |
| 1.3 Эпидемиология.....   | 7  |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) .....                 | 8  |
| 1.5 Классификация .....  | 8  |
| 1.6 Клиническая картина галактоземии .....   | 8  |
| 2. Диагностика.....  | 9  |
| 2.1 Жалобы и анамнез .....   | 9  |
| 2.2 Физикальное обследование .....   | 9  |
| 2.3 Лабораторная диагностика.....  | 9  |
| 2.4 Инструментальная диагностика.....  | 11 |
| 2.5 Иная диагностика .....   | 12 |
| 2.6 Дифференциальная диагностика .....   | 12 |
| 3. Лечение .....   | 13 |
| 3.1 Консервативное лечение.....  | 13 |
| 3.2 Хирургическое лечение .....  | 18 |
| 3.3 Иное лечение .....   | 19 |
| 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации .....  | 19 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....  | 20 |
| 5.1 Профилактика .....   | 20 |
| 5.2 Диспансерное наблюдение .....  | 20 |
| 6. Организация оказания медицинской помощи.....  | 22 |
| 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....  | 23 |
| Критерии качества оказания медицинской помощи детям с галактоземией .....  | 24 |
| Список литературы .....  | 25 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций .....   | 27 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....   | 29 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата ..... | 32 |
| Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....   | 34 |

|  |    |
|--|----|
| Приложение В. Информация для пациентов.....      | 35 |
| Приложение Г1. Общая схема обмена галактозы..... | 36 |
| Приложение Г2. Расшифровка примечаний.....       | 37 |

## **Ключевые слова**

- Безлактозная/безгалактозная диета
- Галактоземия Дуарте
- Галактозо -1-фосфатуридилтрансфераза
- Галактокиназа
- ДНК-диагностика
- Неонатальный скрининг
- Овариальная недостаточность
- Тотальная (общая) галактоза
- Уридилдифосфат-галактозо-4-эпимераза

## Список сокращений

ГАЛК – фермент галактокиназа

ГАЛТ – 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

УУР – уровень убедительности рекомендации

УДД – уровень достоверности доказательств

## 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 детей, имеющих данные заболевания, 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 Г1.). 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          |
| Уридиндифосфат-галактозо-4-эпимераза (ГАЛЭ, эпимераза) | <i>GALE</i>   | 1p36.11          |

Галактоза играет крайне важную роль в организме человека. Этот моносахарид не только является значимым источником энергии для клетки, он играет важную пребиотическую роль, 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 (в первую очередь молочные продукты) содержат лактозу, из которой в кишечнике в результате гидролиза образуется галактоза; некоторые 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 пациента 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 пациентов.

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 бактерицидной 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 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)**

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

*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*

#### **1.5 Классификация**

В основу современной классификации галактоземии положен этиологический принцип. Существуют три типа галактоземии, в зависимости от имеющегося у пациента 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.

#### **1.6 Клиническая картина галактоземии**

*Классическая галактоземия ( галактоземия I типа)проявляется в неонатальном периоде. На фоне вскармливания молоком у новорожденного появляется рвота, диарея, мышечная гипотония, сонливость, вялость. Отсутствует прибавка в массе тела, наблюдаются 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 грамотрицательными микроорганизмами, в 90% случаев - Escherichia coli.*

*Заболевание обычно манифестирует в первые дни - недели жизни, быстро прогрессирует и в отсутствие лечения носит жизнеугрожающий характер.*

## **2. Диагностика**

### **2.1 Жалобы и анамнез**

См. раздел 1.6 Клиническая картина галактоземии

### **2.2 Физикальное обследование**

*Рекомендуется проведение стандартного подробного физикального осмотра пациента с подозрением на галактоземию [1,2].*

*При физикальном обследовании могут быть выявлены: снижение массы тела, иктеричность (реже бледность) кожных покровов, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, увеличение объема живота (асцит), неврологическая симптоматика выражается синдромом угнетения (реже возбуждения).*

### **2.3 Лабораторная диагностика**

Неонатальный скрининг.

*Диагностика направлена на определение содержания в сухом пятне крови концентрации тотальной (общей) галактозы путем неонатального скрининга, при положительном результате – определение активности фермента ГАЛТ и мажорных мутаций в гене ГАЛТ (Исследование уровня галактозы в крови, Комплекс исследований для диагностики галактоземии).*

- Рекомендуется проведение неонатального скрининга всем новорожденным для выявления наследственных нарушений метаболизма галактозы [1,3,4,5 6,7].

**(УУР –В, УДД - 4)**

**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 [8,9,10,11].

**(УУР –В, УДД - 4)**

**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.

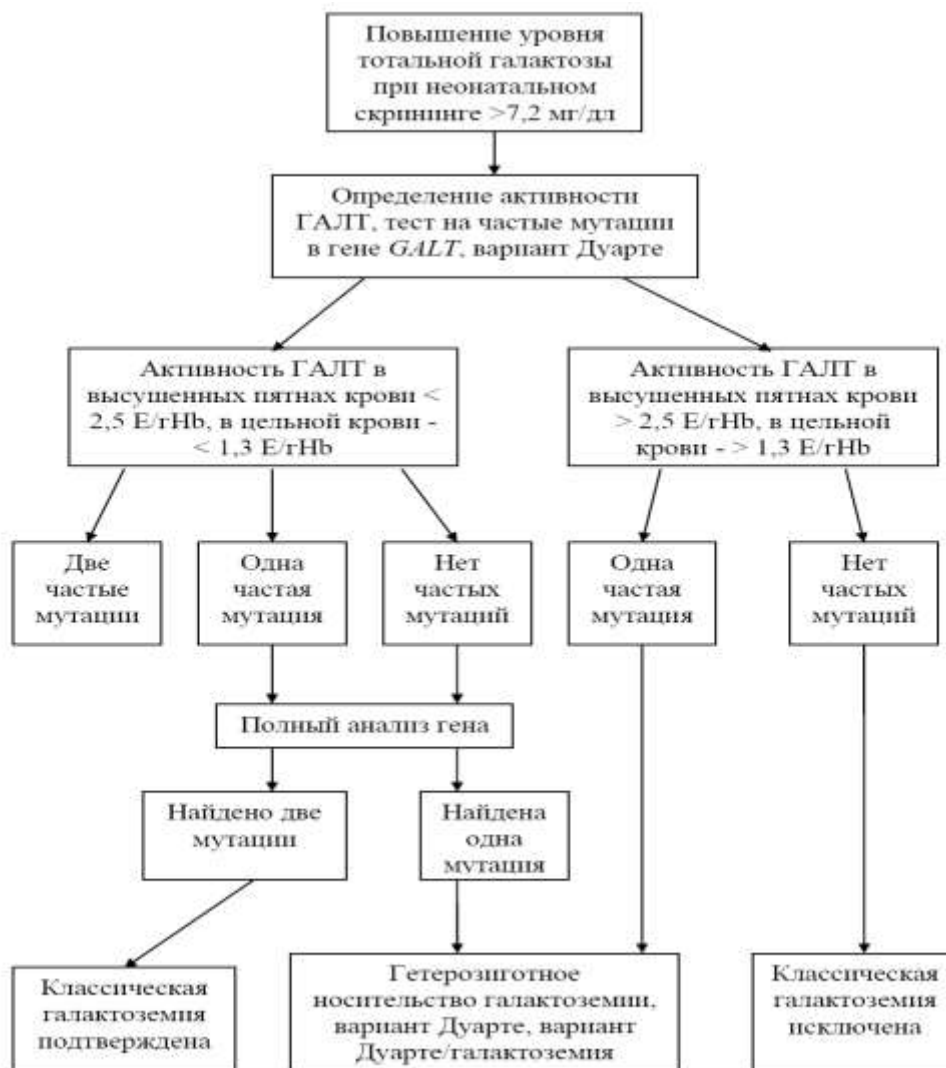


Рисунок 1. Алгоритм подтверждающей диагностики галактоземии I типа.

#### **2.4 Инструментальная диагностика**

- Рекомендуется всем пациентам проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), Ультразвуковое исследование почек) для выявления гепато-, сплено- и нефромегалии, асцита [1,2].

(УУР – С, УДД - 5)

- Рекомендуется всем пациентам проведение электрокардиографии (ЭКГ) (Регистрация электрокардиограммы, Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных, Расшифровка, описание и интерпретация данных электрокардиографических исследований с применением телемедицинских технологий) и эхокардиографии (ЭхоКГ) для обнаружения малых аномалий развития сердца [1, 2].

(УУР – С, УДД - 4)

- Рекомендуется всем пациентам проведение офтальмоскопии с использованием щелевой лампы для выявления катаракты и/или другой патологии зрительного анализатора [1,2].

(УУР – С, УДД - 4)

- Рекомендуется пациентам (по показаниям) проведение компьютерной томографии (КТ) / магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга для диагностики органической патологии центральной нервной системы [1,2].

(УУР – С, УДД - 4)

- Рекомендуется всем пациентам старше 5 лет проведение рентгенографии (денситометрии) для диагностики остеопороза [1,2].

(УУР – С, УДД - 4)

## **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 [12].

(УУР – С, УДД - 4)

## **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, синдромом Фанкони);
- болезнями, сопровождающимися увеличением печени и желтухой (гепатит, токсоплазмоз, гликогенозы, синдром Криглера-Найара, недостаточность  $\alpha$ -антитрипсина, тирозинемия, тип I, синдром Фанкони-Бикеля, болезнь Нимана-Пика тип C, болезнь Вильсона, дефицит печеночного белка - цитрина, печеночная гемангиоэндотелиома и др.);
- врожденными аномалиями желчевыводящей системы (открытый аранциев проток, портокавальный шунт - между воротной веной и нижней полой веной, гипоплазия внутрипеченочной портальной вены, обструкции билиарного тракта, в том числе синдром Алажиля; прогрессирующий внутрипеченочный 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 [1,12].

### 3. Лечение

#### **3.1 Консервативное лечение**

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

- Рекомендуется пациентам всех возрастов элиминационная диета, предусматривающая пожизненное исключение из рациона продуктов, содержащих галактозу и лактозу [1,13].  
(УУР – С, УДД - 5)].

**Комментарии:** необходимо полностью исключить из рациона пациента 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 - гликопротеины, которые могут быть потенциальными источниками галактозы (таблица 3), поэтому они исключаются из питания пациентов детского возраста и ограничиваются в питании взрослых пациентов.*

**Таблица 3 - Продукты, содержащие галактозиды, и богатые гликопротеинами**

|   |
|---|
| <b>Галактозиды</b>  |
| - бобовые (горох, бобы, фасоль, чечевица, маш, нут) - соя (но не изолят соевого белка);<br>- шпинат;<br>- какао, шоколад;<br>- орехи. |
| <b>Гликопротеины</b>  |
| - печень, почки, мозги и другие субпродукты;<br>- печеночный паштет, ливерная колбаса;  |

*В настоящее время диета с максимально строгим исключением галактозы/лактозы - это единственный способ сократить накопление токсичного компонента - галактозо-1-фосфата в тканях пациента с классической галактоземией и галактитола у пациентов с дефицитом галактокиназы. При легком течении 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 пациентов с галактоземией количество основных пищевых веществ и энергии должно соответствовать рекомендуемым нормам потребления. В питании детей первого года жизни материнское молоко и/или детские молочные смеси должны быть заменены адаптированными по составу безлактозными формулами. Для лечения пациентов с галактоземией используются специализированные смеси на основе изолята соевого белка или высокогидролизированных молочных белков. Также используются смеси на основе синтетических аминокислот и безлактозные казеинпредоминантные молочные смеси .*

- Рекомендуется пациентам с галактоземией без риска аллергических реакций в качестве лечебного продукта использовать смеси на основе изолята соевого белка [1,3,4].

(УУР – В, УДД - 4).

**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                            |

*В таких случаях целесообразно назначать смеси на основе высокогидролизованных молочных белков (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                          |
| Симилак изомил | 1,71                 | 3,48 | 7,29     | 68,0                          |

*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) [1,3,4].

**(УУР – С, УДД - 4)**

**Комментарии:** указанные смеси могут содержать следовые количества галактозы

*Специализированные безлактозные/безгалактозные смеси вводят в питание пациентов с галактоземией в течение одного дня, сразу после установления диагноза.*

- Рекомендуется строго безлактозные продукты прикорма и пожизненная безлактозная диета пациентам с классической галактоземией [1,3,4,13].

**(УУР – С, УДД - 4).**

**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 пациентов с галактоземией.

*Вид первого прикорма определяется состоянием желудочно-кишечного тракта и нутритивным статусом ребенка. Это может быть овощное пюре из натуральных овощей или плодовоовощных 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

- Не рекомендуется пациентам любого возраста применение лекарственных препаратов, содержащих лактозу/галактозу, а также гомеопатических препаратов, настоек и спиртовых лекарственных форм [1,3,4].

**(УУР – С, УДД - 4)**

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

- Рекомендуется пациентам, находящимся в состоянии метаболического криза, инфузионная терапия, направленная на коррекцию водноэлектролитного баланса, поддержание нормального уровня глюкозы в крови, лечение гипокоагуляции, восстановление функций печени и почек [1,3,4].

**(УУР – С, УДД - 4)**

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

- Рекомендуется заменное переливание крови (Операция заменного переливания крови) в неонатальном периоде по показаниям с целью быстрого устранения гипербилирубинемии [1,3].

**(УУР – С, УДД - 4)**

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

- Рекомендуется антибактериальная терапия в соответствии с локальными данными по чувствительности/резистентности микроорганизмов и/или чувствительностью выделенной микрофлоры пациентам, имеющим очаги инфекции с целью предотвращения распространения инфекции и развития сепсиса [1,3,7].

**(УУР – С, УДД - 4)**

- Рекомендуется всем пациентам старше 1 года прием в возрастных дозировках препаратов кальция и Колекальциферола\*\* (витамин D3), не содержащих лактозу, с целью профилактики остеопороза [1, 14].

**(УУР – В, УДД - 4)**

**Комментарии:** у пациентов 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 колекальциферола\*\* (витамин D3) назначаются пациентам после 1 года жизни, когда из питания пациентов исключаются безлактозные смеси, являющихся основным источником кальция и витамина D.

### **3.2 Хирургическое лечение**

- Рекомендуется некоторым пациентам хирургическое лечение катаракты по показаниям, особенно при поздней диагностике заболевания [1, 15].

**(УУР – С, УДД - 4)**

**Комментарии:** катаракты у пациентов с 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 всем пациентам психолого-педагогическое сопровождение, консультативная помощь логопеда, ортопеда, окулиста, невролога (по показаниям)

**(УУР – В, УДД - 4)** [1,3,4].

**Комментарии:** у некоторых пациентов 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).

Задержка психического развития, выявляющаяся у некоторых пациентов 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 пациентов возможно умеренное снижение интеллектуального развития или легкая умственная отсталость. У некоторых 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 пациентов с галактоземией в раннем возрасте может проявляться затруднением артикуляции, обедненным словарным запасом.

- Рекомендуется пациентам женского пола наблюдение у гинеколога для своевременного выявления нарушений репродуктивной функции.

**(УУР – В, УДД - 4)** [1,3,4].

**Комментарий:** У девочек с классической галактоземией повышен риск нарушения полового созревания в виде гипергонадотропного гипогонадизма.

## **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

- Рекомендуются реабилитационные мероприятия пациентам с неврологическими нарушениями по типу детского церебрального паралича вследствие билирубиновой энцефалопатии или поражения зрительного анализатора вследствие кровоизлияния в сетчатку глаза, частичной атрофии зрительного нерва [1,3,4].

(УУР – В, УДД - 4)

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

### **5.1 Профилактика**

*Профилактика включает медико-генетическое консультирование. В семье, где есть пациент с галактоземией, имеется 25% риск повторного рождения ребенка с галактоземией при каждой последующей беременности. У родственников из группы риска также возможно выявление мутаций, если они были идентифицированы у пациента с галактоземией в данной семье.*

- Не рекомендовано рутинное проведение пренатальной диагностики при беременности в семье, где есть пациент с галактоземией [7,15].

(УУР – С, УДД - 5)

**Комментарий:** *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**

- Рекомендуется всем пациентам после установления диагноза встать на диспансерный учет для осуществления систематического наблюдения за состоянием здоровья.[1,3,4].

(УУР – С, УДД – 5)

**Комментарий:** *Продолжительность госпитализации зависит от скорости восстановления соматического и нутритивного статуса пациента нормализации функции печени и показателей коагулограммы, что в среднем составляет 21 день. После выписки из стационара пациент должен*

находиться на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения у педиатра/терапевта, невропатолога, офтальмолога, генетика, психолога, логопеда. Консультации других специалистов назначаются по показаниям.

- Рекомендуется всем пациентам контролировать адекватность проводимой терапии с помощью определения содержания тотальной галактозы (галактоза + галактозо-1-фосфат) в сыворотке крови с целью своевременной коррекции диеты.[1,3,4].

#### **(УУР – В, УДД – 4)**

**Комментарии:** Частота контроля содержания галактозы в сыворотке крови составляет 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. На фоне безлактозной диеты в течение первых месяцев жизни ребенка возможно сохранение несколько повышенного уровня тотальной галактозы, что может быть связано с ее активным биосинтезом из УДФ-глюкозы.

- Рекомендуется всем пациентам ежегодная проходить углубленную диспансеризацию в условиях дневного стационара с целью своевременного выявления нарушений функционирования органов и систем [1,3,4].

#### **(УУР – С, УДД – 4)**

**Комментарии:** пребывание в дневном стационаре позволяет осуществлять 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 (Ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное)) 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.

- Рекомендуется всем пациентам старше 5 лет 1 раз в 2 года проводить рентгеноденситометрию скелета (Рентгеноденситометрия, Рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, Рентгеноденситометрия проксимального отдела бедренной кости, Рентгеноденситометрия лучевой кости) для выявления признаков остеопороза [1,3,4].

- (УУР – С, УДД – 4) Рекомендуется обучить роителей пациентов с галактоземией правилам организации диетотерапии и контроля за адекватностью ее проведения с целью повышения эффективности лечения [1, 3,4].

(УУР – С, УДД – 4)

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;
2. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума/врачебной комиссии).

Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

1. острые угрожающие для жизни и развития осложнений состояния, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершение диагностических мероприятий.
2. стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
3. необходимость перевода больного в другую медицинскую организацию или учреждение социального обеспечения.

## **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния)**

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.

|  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| <b>Вид медицинской помощи</b>              | Специализированная медицинская помощь |
| <b>Условия оказания медицинской помощи</b> | Стационарно / в дневном стационаре    |
| <b>Форма оказания медицинской помощи</b>   | Плановая                              |

**Таблица 9** - Критерии качества оценки медицинской помощи

| № | Критерии качества   | УУР | УДД |
|---|---|-----|-----|
| 1 | Выполнен неонатальный скрининг (определение тотальной галактозы в сухом пятне крови)  | В   | 4   |
| 2 | Выполнено взятие крови для подтверждающей диагностики и назначение безлактозной/безгалактозной диеты  | В   | 4   |
| 3 | Выполнено определение активности фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы с целью пренатальной диагностики нарушения обмена галактозы (галактоземии) при наличии показаний и отсутствии противопоказаний. | С   | 5   |
| 4 | Выполнено определение частых мутаций генов GALT (мутации Q188R, K285N, N314D)   | В   | 4   |
| 5 | Проведено диспансерное наблюдение у профильных специалистов   | С   | 5   |

## 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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Lak R, Yazdizadeh B, Davari M, Nouhi M, Kelishadi R. Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 23;12:CD012272
6. M. E. Rubio-Gozalbo, M. Haskovic, A. M. Bosch, B. Burnyte, A. I. Coelho, D. Cassiman, M. L. Couce, C. Dawson, D. Demirbas, T. Derks, F. Eyskens, M. T. Forga, S. Grunewald, J. Häberle, M. Hochuli, A. Hubert, H. H. Huidekoper, P. Janeiro, J. Kotzka, I. Knerr, P. Labrune, Y. E. Landau, J. G. Langendonk, D. Möslinger, D. Müller-Wieland, E. Murphy, K. Öunap, D. Ramadza, I. A. Rivera, S. Scholl-Buergi, K. M. Stepien, A. Thijs, C. Tran, R. Vara, G. Visser, R. Vos, M. de Vries, S. E. Waisbren, M. M. Welsink-Karssies, S. B. Wortmann, M. Gautschi, E. P. Treacy, and G. T. Berry The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14: 86
7. Lindsey Welling, Laurie E. Bernstein, Gerard T. Berry, Alberto B. Burlina, François Eyskens, Matthias Gautschi, Stephanie Grunewald, Cynthia S. Gubbels, Ina Knerr, Philippe Labrune, Johanna H. van der Lee, Anita MacDonald, Elaine Murphy, Pat A. Portnoi, Katrin Öunap, Nancy L. Potter, M. Estela Rubio-Gozalbo, Jessica B. Spencer, Inge Timmers, Eileen P. Treacy, Sandra C. Van Calcar, Susan E. Waisbren, Annet M. Bosch, and On behalf of the Galactosemia Network (GalNet) International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2017; 40(2): 171–176].

8. 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.
9. 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.
10. 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.
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.
12. 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.
13. 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.).
14. 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.
15. Gerard T Berry, MD, FFACMG. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): [University of Washington, Seattle](#); 1993-2019. Initial Posting: February 4, 2000; Last Update: March 9, 2017

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. **Баранов А.А.** – почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России.
2. **Боровик Т.Э.** – д.м.н., проф., заведующая лабораторией питания здорового и больного ребенка ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ, член Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (EPSGHAN).
3. **Бушуева Т.В.** – д.м.н., в.н.с. научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ, член Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (EPSGHAN).
4. **Журкова Н.В.** – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Российского общества медицинских генетиков.
5. **Захарова Е.Ю.** – д.м.н., проф., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. Академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).
6. **Звонкова Н.Г.** - к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (EPSGHAN)
7. **Кузенкова Л.М.** - д.м.н., проф., заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ
8. **Куцев С.И.** – член-корр. РАН. проф., д.м.н., президент Ассоциации медицинских генетиков России, член президиума правления Российского общества медицинских генетиков
9. **Намазова-Баранова Л.С.** - президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине  
Минздрава России

10. **Николаева Е.А.** - д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
11. **Пушков А.А.** - к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России.
12. **Савостьянов К.В.** - к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России.
13. **Семячкина А.Н.** –д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков

*Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.*

## 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, ординаторы.

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

поиск в электронных базах данных.

### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| УДД | Расшифровка   |
|-----|---|
| 1   | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа   |
| 2   | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3   | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования             |
| 4   | Несравнительные исследования, описание клинического случая  |
| 5   | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов  |

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Описание методов, использованных для анализа доказательств:**

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Таблицы доказательств:**

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

Консенсус экспертов.

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УДД | Расшифровка  |
|-----|--|
| 1   | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа   |
| 2   | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3   | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования                                      |
| 4   | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»       |
| 5   | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов        |

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УУР | Расшифровка   |
|-----|---|
| А   | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)                             |
| В   | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)              |
| С   | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

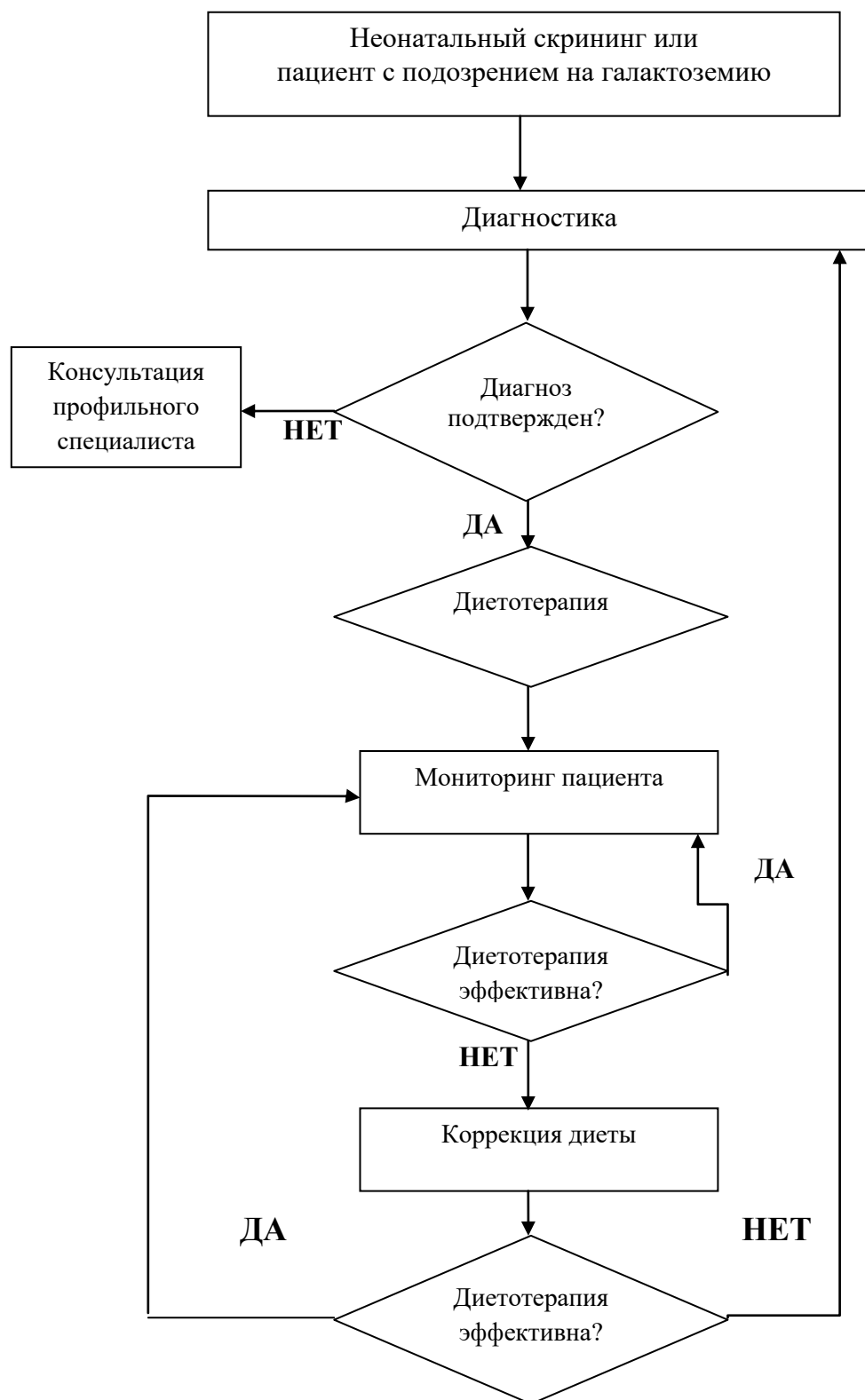


### **Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

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"
4. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>
5. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
6. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
7. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 20 декабря 2012 г. N 1183н г. Москва "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников".
- 9.



## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



## Приложение В. Информация для пациентов

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

Клинические симптомы классической галактоземии стремительно развиваются у 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.

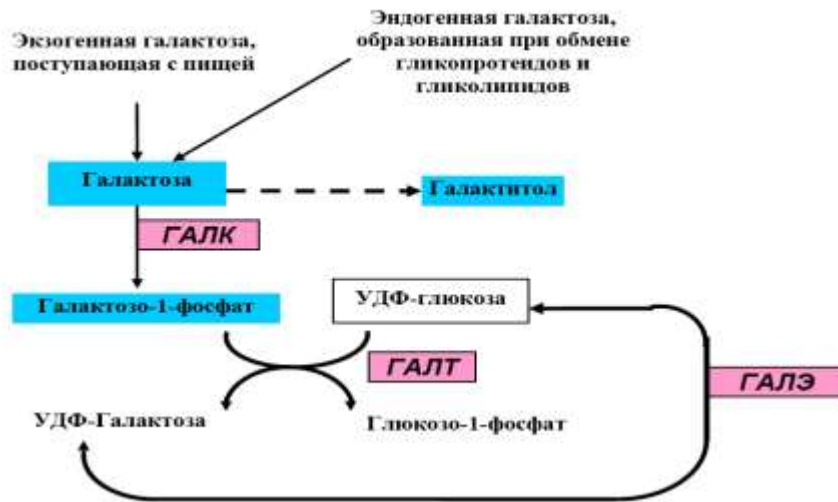
С целью ранней диагностики и профилактики развития указанных симптомов (и/или быстрого их купирования) проводится неонатальный скрининг, результаты которого сообщаются родителям по телефону.

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. Диета при классической галактоземии назначается пожизненно.

Пациент с галактоземией должен находиться на диспансерном наблюдении. Девочки с галактоземией после 12 лет должны проходить обследование у гинеколога для своевременного выявления нарушений репродуктивной функции.

## 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**

...\*\* – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год (Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 N 2738-р)