

И.В. Караченцова<sup>1</sup>, Е.В. Сибирская<sup>1, 2, 3, 4</sup>, А.А. Хайруллина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центр охраны репродуктивного здоровья подростков Московской области, Московская область, Российская Федерация

<sup>3</sup> РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

# Преждевременная недостаточность яичников у пациенток с галактоземией

Автор, ответственный за переписку:

Караченцова Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.М. Савельевой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист-гинеколог детского и юношеского возраста Департамента здравоохранения города Москвы

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, тел.: +7 (925) 505-31-04, e-mail: 5053104@list.ru

**Обоснование.** Галактоземия — это врожденное нарушение углеводного обмена, вызванное дефектом любого из ферментов метаболизма галактозы. Одним из долгосрочных осложнений является преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), чаще встречающаяся при наличии у пациентов мутации с.563A>G (Q188R) в гомозиготном состоянии в гене галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT). При этом показатели фертильности могут быть выше у пациенток с ПНЯ, вызванной классической галактоземией (КГ), по сравнению с другими причинами ПНЯ, что затрудняет решение вопроса о необходимости применения методов сохранения фертильности для данной группы пациенток в препубертатном периоде.

**Описание клинического случая.** В данной работе представлено описание двух клинических наблюдений пациенток с КГ, у которых был выявлен гипергонадотропный гипогонадизм. Пациентке А. в возрасте 11 лет была инициирована заместительная гормональная терапия (ЗГТ), и по результатам остеоденситометрии снижения минеральной плотности костной ткани в настоящее время не отмечается. У пациентки С. в возрасте 14 лет перед началом ЗГТ яичники без выраженного фолликулярного аппарата, выявлены остеопения и остеопороз. Рассматривается вопрос о необходимости и сроках применения методов сохранения фертильности.

**Заключение.** Пациенткам с КГ рекомендовано контролировать показатели гормонального профиля для своевременного назначения ЗГТ. Следует рассматривать криоконсервацию ткани яичников как один из вариантов сохранения фертильности у пациенток с КГ, принимая во внимание, что у некоторых из них сохраняется возможность самопроизвольной беременности, несмотря на ПНЯ.

**Ключевые слова:** классическая галактоземия, клинический случай, повреждение гонад, преждевременная яичниковая недостаточность, бесплодие, сохранение фертильности, криоконсервация ткани яичников

**Для цитирования:** Караченцова И.В., Сибирская Е.В., Хайруллина А.А. Преждевременная недостаточность яичников у пациенток с галактоземией. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(2):119–125. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2721>

## ОБОСНОВАНИЕ

Галактоземия — это врожденное нарушение углеводного обмена, вызванное дефектом любого из ферментов метаболизма галактозы в пути Лелуара [1]. Распространенность при рождении составляет около 1 на 30–60 тыс. [2]. Данное заболевание может быть диагностировано при рождении даже при отсутствии симптомов — с помощью скрининга новорожденных путем оценки уровня галактозы и активности фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT). Дефект GALT является наиболее частым вариантом нарушения метаболизма галактозы и называется также классической галактоземией (КГ) [3].

В настоящее время отсутствуют радикальные методы лечения данной патологии. Для купирования большей части симптомов назначается диета с исключением из рациона галактозы и лактозных кислот. Однако, несмотря на строгое соблюдение диеты с первых дней жизни, у пациентов могут возникать долгосрочные осложнения, включающие преждевременную недостаточность яичников (ПНЯ) и нарушения развития нервной системы [2, 4]. При этом чаще данные осложнения встречаются при выявлении у пациента ранее описан-

ной мутации с.563A>G (Q188R) в гомозиготном состоянии в гене GALT, которая приводит к более высокой нестабильности белка [5, 6].

Согласно рекомендациям ESHRE, диагностическими критериями ПНЯ являются олиго-/аменорея в течение не менее 4 мес и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) выше 0,25 МЕ/л в двух случаях с интервалом в 4 нед [7].

Причины развития ПНЯ при КГ неизвестны, но данные свидетельствуют о нарушении регуляции путей, имеющих решающее значение для фолликулогенеза, таких как PI3K/AKT, пути инозитола, MAPK, передача сигналов IGF-1 и TGF-β [8]. Также в ходе исследований на модели мыши GalTKO были получены данные, свидетельствующие о ранних молекулярных изменениях в виде нарушения интегрированной реакции на стресс (ISR), вызывающей ускоренную активацию роста примордиальных фолликулов в раннем возрасте с их «выгоранием», что напоминает наблюдаемую у пациенток прогрессирующую недостаточность яичников [9].

Следует отметить, что, согласно ранее опубликованным данным, показатели фертильности могут быть выше у пациенток с ПНЯ, вызванной КГ, по сравне-

нию с другими причинами. У женщин с диагнозом ПНЯ любой причины шанс забеременеть естественным путем составляет 5–10% [10]. При этом ограниченные данные, которые необходимо интерпретировать с осторожностью, показывают, что частота наступления самопроизвольной беременности у женщин с КГ составляет 42,9% [11]. Эта ситуация осложняется тем, что большинство женщин даже не пытаются забеременеть, поскольку считают самопроизвольную беременность крайне маловероятной. В связи с этим рекомендуется при консультировании обсуждать с пациентками и их семьями вероятность самопроизвольной беременности [8, 12].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

#### О пациенте

Пациентка А., 13 лет, обратилась в плановом порядке на консультацию в хирургическое гинекологическое отделение ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГБОУ ВО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Из анамнеза известно: в возрасте 3 нед после рождения ребенку был выставлен диагноз «галактоземия». В гене *GALT* (наследственная галактоземия, тип I) обнаружена частая мутация *Q188R* в гомозиготном состоянии. Пожизненно на диетотерапии, регулярно наблюдается у диетолога и эндокринолога. В возрасте 11 лет пациентке был назначен эстрадиол валерат (начальная доза — 0,25 мг, затем 0,5 мг, со второго года приема — 1 мг в непрерывном режиме). Инициация терапии на уровне гонадотропинов, свидетельствующих о гипергонадотропном гипогонадизме: лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 19,51 МЕ/л, ФСГ — 48,94 МЕ/л. Принимает также холекальциферол, кальция цитрат, калия йодид. Костный

возраст соответствует хронологическому (11–11,5 лет) через год и 3 мес после начала приема эстрадиол валерата.

Проводился динамический контроль показателей гормонального профиля (табл. 1), данных ультразвукового исследования (УЗИ). После инициации заместительной гормональной терапии (ЗГТ) определялось снижение уровней ЛГ (до ЗГТ — 19,51 МЕ/л, после инициации ЗГТ — менее 0,09 МЕ/л) и ФСГ (до ЗГТ — 48,94 МЕ/л, после инициации ЗГТ — 0,08 МЕ/л), а также повышение уровня эстрадиол (до ЗГТ — менее 37 пмоль/л, после инициации ЗГТ — 67 пмоль/л). Кроме того, через 6 мес после инициации ЗГТ был определен уровень анти-мюллерова гормона (АМГ): 0,08 нг/мл. При последнем исследовании гормонального профиля через 1 год и 5 мес от начала приема ЗГТ: ЛГ — 6,89 МЕ/л, ФСГ — 16,83 МЕ/л, эстрадиол — 98 пмоль/л.

#### Физикальное обследование

При осмотре состояние удовлетворительное. Рост — 153 см (SDS роста –0,74). Масса тела — 36 кг. ИМТ = 15,38 кг/м<sup>2</sup> (SDS ИМТ –1,37). По Таннеру: Рv2 Ма3 Ме abs.

При гинекологическом осмотре: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу, клитор не гипертрофирован, слизистая вульвы розовая, гимен эстрогенизирован, выделения светлые слизистые. При двуручном исследовании: матка расположена срединно, не увеличена. Придатки с обеих сторон не определяются, область их безболезненна.

#### Предварительный диагноз

Учитывая наличие результатов генетического исследования, пациентке сразу был выставлен клинический диагноз.

Irina V. Karachentsova<sup>1</sup>, Elena V. Sibirskaia<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Adelina A. Khairullina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Center for Adolescent Reproductive Health protection in the Moscow Region, Moscow Region, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

## Premature ovarian insufficiency in patients with galactosemia

**Background.** Galactosemia is a congenital disorder of carbohydrate metabolism caused by a defect in any of the enzymes of galactose metabolism. One of the long-term complications is premature ovarian insufficiency (POI), which is more common in patients with the c.563A>G (Q188R) mutation in the homozygous state in the galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) gene. At the same time, fertility factors may be higher in patients with POI caused by classical galactosemia (CG) compared with other causes of POI, which makes it difficult to resolve the issue of the need to use fertility preservation methods for this group of patients in the prepubescent period. **Case report.** This article describes two clinical observations of patients with CG who were diagnosed with hypergonadotropic hypogonadism. Patient A. was initiated hormone replacement therapy (HRT) at the age of 11, and according to the results of osteodensitometry, there is currently no decrease in bone mineral density. In patient C. at the age of 14, before the start of HRT, ovaries without pronounced follicular apparatus, osteopenia and osteoporosis were detected. The issue of the necessity and timing of the use of fertility preservation methods is being considered. **Conclusion.** Patients with CG are recommended to monitor hormonal profile indicators for timely administration of HRT. Cryopreservation of ovarian tissue should be considered as one of the options for maintaining fertility in patients with CG, taking into account that some of them still have the possibility of spontaneous pregnancy, despite the POI.

**Key words:** classical galactosemia, case report, gonadal damage, premature ovarian insufficiency, infertility, preservation of fertility, cryopreservation of ovarian tissue

**For citation:** Karachentsova Irina V., Sibirskaia Elena V., Khairullina Adelina A. Premature ovarian insufficiency in patients with galactosemia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(2):119–125. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i2.2721>

Таблица 1. Динамический контроль гормонального профиля пациентки А  
Table 1. Dynamic control of the hormonal profile of patient A

	Год до инициации ЗГТ	Месяц до инициации ЗГТ	6 мес после инициации ЗГТ	1 год и 5 мес от начала приема ЗГТ
ЛГ, МЕ/л	19,51	0,09	Менее 0,09	6,89
ФСГ, МЕ/л	48,94	1,35	0,08	16,83
Эстрадиол, пмоль/л	Менее 37	Менее 37	67	98

Примечание. ЗГТ — заместительная гормональная терапия; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.  
Источник: Караченцова И.В. и соавт., 2023.  
Note. HRT — hormone replacement therapy; LH — luteinizing hormone; FSH — follicle stimulating hormone.  
Source: Karachentsova I.V. et al., 2023.

Диагностические процедуры

При обращении было выполнено УЗИ органов малого таза: эндометрий — 6 мм, правый яичник — 18 × 12 мм с единичным фолликулом 6 мм, левый яичник — 50 × 18 × 12 мм.

Клинический диагноз

Галактоземия, классическая форма.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика не требовалась в связи с диагностикой галактоземии в раннем постнатальном периоде по результатам генетического тестирования.

Динамика и исходы

В возрасте 13 лет через 1 год и 10 мес от инициации ЗГТ отмечено менархе (менструальноподобная реакция), в связи с чем пациентка явилась на контрольный осмотр. По данным проведенного УЗИ органов малого таза: матка расположена срединно, *anteflexio*. Размеры тела — 26 × 14 × 23 мм, шейка матки — 26 × 13 мм, однородной структуры. Угол между телом и шейкой матки наметился. Структура миометрия однородная. М-эхо — 4 мм, структура однородная. Правый яичник — 25 × 18 × 28 мм, с несколькими фолликулами, максимальный размер фолликулов — до 7 мм. Левый яичник — 20 × 12 × 18 мм, без выраженного фолликулярного аппарата. В позадиматочном пространстве визуализируется свободная жидкость до 20 мл.

Пациентке была проведена центральная денситометрия, по результатам которой минеральная плотность костной ткани соответствует данному хронологическому возрасту (z-критерий выше –2,0 SD). На рентгенограммах кистей костный возраст — 11,5–12 лет.

После появления менструальноподобной реакции пациентка была переведена на двухфазную ЗГТ, рекомендован контроль показателей гормонального профиля и УЗИ через 6 мес.

Динамика антропометрических показателей в 14 лет: рост — 156 см (SDS роста –0,71). Масса тела — 42 кг. ИМТ = 17,26 кг/м<sup>2</sup> (SDS ИМТ –0,53).

Прогноз

Несмотря на появление менструальноподобной реакции, репродуктивный прогноз пациентки А. остается неопределенным. Вопрос о применении методов сохранения фертильности будет решаться с участием репродуктолога. Ростовой прогноз благоприятный (SDS роста в 13 лет –0,74, в 14 лет –0,71).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2  
О пациенте

Пациентка С., 14 лет, обратилась в плановом порядке на консультацию в хирургическое гинекологическое отделение ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГБОУ ВО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России для решения вопроса о начале ЗГТ.

В возрасте 7 дней после рождения был выставлен диагноз «галактоземия», заболевание проявилось желтухой и нарушением функций печени. Отец и мать — носители гена галактоземии. В гене *GALT* (наследственная галактоземия, тип I) обнаружена частая мутация *Q188R* в гомозиготном состоянии. Пожизненно на диетотерапии, принимает витамин D, кальция цитрат.

На руках обследования, проведенные в возрасте 6 лет. По данным УЗИ органов малого таза: правый яичник — 12 × 6 мм, левый яичник — 8 × 5 мм, визуализируется с трудом, в дугласовом пространстве небольшое количество жидкости. При определении показателей гормонального профиля: ФСГ — 4,15 мМЕ/мл, ЛГ — менее 0,2 мМЕ/мл, эстрадиол — менее 70 пмоль/л.

При динамическом контроле показателей гонадотропинов (табл. 2) определялся постепенный прирост уровней ФСГ (от 6,37 до 130,7 мМЕ/мл) и ЛГ (от 0,65 до 38,33 мМЕ/мл), что свидетельствовало о гипергонадотропном гипогонадизме, однако при последнем исследовании гормонального профиля отмечено снижение уровня данных показателей до 11,43 мМЕ/мл и 2,35 мМЕ/мл соответственно. При этом определяется также максимальное значение уровня эстрадиола за все время наблюдения — 246 пмоль/л. Кроме того, был определен уровень АМГ — менее 0,02 нг/мл (15.02.2022).

Физикальное обследование

При осмотре состояние удовлетворительное. Рост — 160 см (SDS роста –0,12). Масса тела — 40 кг. ИМТ = 15,6 кг/м<sup>2</sup> (SDS ИМТ –1,71). По Таннеру: Pb3 Ma3 Me abs.

При гинекологическом осмотре: отмечается асимметрия больших половых губ (правая больше левой), пальпаторно дополнительных образований не выявлено. Оволосение по женскому типу, клитор не гипертрофирован, слизистая оболочка вульвы розовая, гимен эстрогенизирован, выделения слизистые. При двуручном исследовании: матка расположена срединно, при пальпации безболезненна, подвижная, размер нормальный; придатки не пальпируются, область их безболезненна.

**Таблица 2.** Динамический контроль гормонального профиля пациентки С.**Table 2.** Dynamic control of the hormonal profile of patient C.

	Исследование в возрасте 6 лет	Исследование в возрасте 11 лет	Исследование в возрасте 12 лет	Исследование в возрасте 13 лет	Исследование в возрасте 14 лет до начала ЗГТ	Через 5 мес после начала ЗГТ
ЛГ, мМЕ/мл	Менее 0,2	0,65	7,86	38,33	2,35	Менее 0,2
ФСГ, мМЕ/мл	4,15	6,37	28,56	130,79	11,43	Менее 0,2
Эстрадиол, пмоль/л	Менее 70	66,0	227	Менее 37	246	154,94

Примечание. ЗГТ — заместительная гормональная терапия; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

Источник: Караченцова И.В. и соавт., 2023.

Note. HRT — hormone replacement therapy; LH — luteinizing hormone; FSH — follicle stimulating hormone.

Source: Karachentsova I.V. et al., 2023.

### Предварительный диагноз

Учитывая наличие результатов генетического исследования, пациентке сразу был выставлен клинический диагноз.

### Диагностические процедуры

При обращении выполнено УЗИ органов малого таза: матка расположена срединно, *anteflexio*. Размеры тела — 30 × 18 × 30 мм, шейка матки — 25 × 17 мм. Угол между телом и шейкой матки выражен хорошо. Структура миометрия однородная. М-эхо — 4 мм, структура однородная. Правый яичник — 20 × 12 × 19 мм, без выраженного фолликулярного аппарата. Левый яичник — 21 × 13 × 1 мм, без выраженного фолликулярного аппарата. Свободная жидкость в малом тазу не выявлена.

Пациентке также была выполнена денситометрия: денситометрические показатели соответствуют остеопении L1 и проксимального отдела правой бедренной кости, остеопорозу L2, L3, L4. Минеральная плотность костей в поясничном отделе позвоночника соответствует z-критерию –3,4. На рентгенограммах кистей в прямой проекции костный возраст соответствует биологическому.

Уровень 25-ОН витамина D составил 17,10 нг/мл, что соответствует дефициту витамина D.

### Клинический диагноз

Галактоземия. Асимметрия больших половых губ. Остеопения L1, остеопороз L2–L4.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика не требовалась в связи с диагностикой галактоземии в раннем постнатальном периоде по результатам генетического тестирования.

### Динамика и исходы

В возрасте 14 лет 3 мес врачом-эндокринологом была назначена ЗГТ эстрадиолом в дозе 1,5 мкг/сут.

В возрасте 15 лет у пациентки было отмечено менархе (менструальноподобная реакция). Динамика антропометрических показателей: рост — 162 см (SDS роста –0,01), масса тела — 43 кг, ИМТ — 16,38 кг/м<sup>2</sup> (SDS ИМТ –1,62). При динамическом контроле показателей гормонального профиля после менархе: эстрадиол — 154,94 пг/мл, ЛГ — менее 0,2 мМЕ/мл, ФСГ — менее 0,2 мМЕ/мл. УЗИ органов малого таза на 4-й день менструального цикла: эндометрий — 6 мм, структура однородна, правый яич-

ник — 28 × 17 × 20 мм, с двумя фолликулами до 5 мм в диаметре, левый яичник — 26 × 17 × 21 мм, с единичным фолликулом 7 мм.

### Прогноз

Несмотря на появление менструальноподобной реакции, репродуктивный прогноз остается неопределенным. Вопрос о применении методов сохранения фертильности будет решаться с участием репродуктолога. Ростовой прогноз благоприятный (SDS роста –0,12 в 14 лет, –0,01 в 15 лет).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе представлено описание клинического наблюдения двух пациенток с КГ, которым проводилось динамическое наблюдение до и после назначения ЗГТ. У обеих девочек обнаружена мутация с.563A>G (Q188R) в гене *GALT* в гомозиготном состоянии, что сопряжено с более высокой вероятностью развития ПНЯ при КГ [9].

В 2017 г. в рамках Международной сети по галактоземии GalNet рабочая группа из 19 экспертов разработала рекомендации по диагностике, лечению и последующему наблюдению за пациентками с КГ [12]. Согласно данным рекомендациям, девочек с КГ следует обследовать на гипергонадотропный гипогонадизм, если они достигают возраста 12 лет с недостаточными вторичными половыми признаками или если они достигают возраста 14 лет с отсутствием регулярных менструаций. Скрининг должен включать ФСГ и 17-бета-эстрадиол. И в случае, если у пациентки с КГ имеется первичная аменорея, отсутствуют признаки полового созревания, необходимо имитировать физиологическую гормональную функцию яичников, начиная с низких доз эстрадиола, с постепенным увеличением дозировки и добавлением прогестерона в более позднее время, чтобы вызвать кровотечение отмены для защиты эндометрия [12]. Как правило, ЗГТ у молодых девушек с КГ и ПНЯ начинают, когда пациентка находится в перипубертатном возрасте и поставлен диагноз ПНЯ. Для индивидуального определения возраста начала лечения рекомендуется учитывать уровень фолликулостимулирующего гормона, рост и психосоциальную зрелость конкретной девочки [12]. Эстрадиол следует постепенно повышать каждые 6–12 мес в течение 2–3 лет, пока не будет достигнута доза для взрослых, а прием циклического прогестерона следует начинать после двух лет приема эстрадиола или с началом про-ричного кровотечения [7].

Пациентке А. была инициирована ЗГТ в возрасте 11 лет. При динамическом контроле показателей гормо-



нального профиля определялись снижение уровней ЛГ и ФСГ и повышение уровня эстрадиола до нормальных значений для ее хронологического возраста, и в возрасте 13 лет, через 1 год и 10 мес от инициации ЗГТ, у пациентки появилась менструальноподобная реакция.

Напротив, у пациентки С., не получавшей ЗГТ, отмечались прогрессивное увеличение уровней ЛГ и ФСГ и снижение уровня эстрадиола, что отражает развитие недостаточности яичников. И несмотря на то, что у пациентки в 14 лет определялась спонтанная нормализация показателей гормонального профиля, менархе отмечено не было. Врачом-эндокринологом пациентке была назначена ЗГТ эстрадиолом, и в возрасте 15 лет у нее была отмечена менструальноподобная реакция.

При КГ характерным является снижение уровня антимюллерова гормона по сравнению со здоровыми контрольными группами соответствующего возраста [13], что выявляется даже у очень молодых пациенток (до 1 года). АМГ выполняет ключевую функцию в регуляции роста и развития фолликулов, следовательно, низкие уровни АМГ отражают снижение овариального резерва [8]. В данных клинических случаях у обеих пациенток уровень АМГ был снижен. У пациентки А. в 2022 г. уровень АМГ составил 0,08 нг/мл, у пациентки С. значения АМГ оставались на уровне менее 0,03 нг/мл, что согласуется с данными о том, что определяемый уровень АМГ ( $\geq 0,04$  нг/мл) в значительной степени предсказывает спонтанную менархе. При этом стоит отметить, что в литературе имеются сообщения о самопроизвольной беременности у женщины с КГ даже при неопределяемом уровне АМГ [14].

При УЗИ органов малого таза у пациентки А. после менархе в структуре правого яичника выявлялись несколько фолликулов размерами до 7 мм. У пациентки С. при последнем УЗИ до начала ЗГТ оба яичника были без выраженного фолликулярного аппарата, при этом известно, что у этой пациентки в возрасте 4 лет определялась нормальная морфология яичников. Это согласуется с результатами, полученными L.S. Mamsen и соавт. В данном исследовании шести девочкам с галактоземией в возрасте до 12 лет была проведена криоконсервация ткани яичника: нормальная плотность и морфология фолликулов яичников наблюдались у пяти девочек (все в возрасте 5 лет и младше), при этом у девочки с КГ, которой было 11,7 года, фолликулов в яичниках обнаружено не было [15]. Следует отметить, что такие параметры, как низкий уровень АМГ, повышенный уровень ФСГ и уменьшение числа антральных фолликулов (АFC), не исключают возможности наличия рассеянных мелких фолликулов, находящихся в состоянии покоя [14]. Вероятно, данное явление и наблюдалось у пациентки С., у которой при УЗИ после начала ЗГТ и менархе были обнаружены фолликулы до 7 мм, хотя при предшествующих УЗИ оба яичника не имели выраженного фолликулярного аппарата.

Не менее важным моментом является то, что гипогэстрогенная среда, возникающая в результате ПНЯ, может привести к потере минеральной плотности костей с повышенным риском переломов, сердечно-сосудистых событий и симптомов менопаузы [6]. При сравнении результатов остеоденситометрии поясничного отдела определено, что у пациентки С. в возрасте 14 лет до начала ЗГТ были выявлены остеопения L1 и остеопороз L2–L4. В то же время у пациентки А., получающей ЗГТ с возраста 11 лет, минеральная плотность костной ткани оказалась в пределах нормы для данного хронологического возраста. Однако следует отметить, что, помимо

прочего, у пациентки С. определялись дефицит витамина D и дефицит массы тела ( $\text{ИМТ} = 15,6 \text{ кг/м}^2$ ), что также является одним из факторов риска снижения минеральной плотности костей. Поэтому контроль и своевременная коррекция уровня витамина D, а также полноценное питание являются немаловажными аспектами при ведении пациенток с КГ [12].

Учитывая прогрессирующую недостаточность яичников, встает вопрос о сохранении фертильности у молодых женщин с КГ. В настоящее время для этой цели могут применяться криоконсервация ткани яичников и донорство яйцеклеток, в том числе внутрисемейное (от матери к дочери или от сестры к сестре) [16]. Проведение криоконсервации яйцеклеток требует базового овариального резерва, поэтому она считается не лучшим вариантом для пациенток с КГ [9].

Метод криоконсервации ткани яичников предполагает хирургическое извлечение ткани яичника, при этом кора яичника изолируется, рассекается на фрагменты и затем криоконсервируется [15]. Существуют сомнения относительно эффективности этого метода у пациенток с КГ: есть опасения, что повреждение яичников, возможно, уже произошло, при этом сам процесс удаления ткани яичников еще больше уменьшит овариальный резерв [11]. Тем не менее, имеются ограниченные данные о безопасности и эффективности этого метода: известно об одном живорожденном после криоконсервации ткани яичников, а также несколько сообщений об успешной индукции полового созревания с помощью пересаженных в раннем подростковом возрасте тканей, что подтверждает эффективность применения данного метода в препубертатном периоде [6]. Учитывая прогрессирующую потерю фолликулов, данный метод может быть рекомендован пациенткам с КГ в первое десятилетие жизни [15], а проведение этой процедуры у молодых девушек препубертатного возраста, по некоторым данным, является процедурой выбора. Однако возникновение самопроизвольной беременности у некоторых пациенток с КГ, несмотря на ПНЯ, делает необходимым принятие взвешенного решения о применении методов сохранения фертильности [6]. Рутинное их выполнение не рекомендуется, и эти процедуры должны предлагаться только в рамках научных исследований в молодом препубертатном возрасте [11, 12].

Кроме того, ведутся разработки методов генной/мРНК-терапии и ингибиторов GALK1 для лечения дефицита GALT [17, 18]. Салубринал показал более высокую фертильность и увеличение примордиальных фолликулов у мышей с дефицитом GALT, однако его безопасность для человека изучена недостаточно хорошо [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье на примере двух клинических случаев было продемонстрировано, что КГ может протекать с различной степенью выраженности симптомокомплексов и симптомов, в том числе с вариативной степенью яичниковой недостаточности и разной реакцией на ЗГТ. Поэтому пациенткам с КГ рекомендовано постоянно контролировать показатели гормонального профиля и при подтверждении ПНЯ своевременно назначать ЗГТ [12]. Это важно в том числе для предупреждения снижения минеральной плотности костей на фоне гипогэстрогенной среды при прогрессивном поражении гонад. Принимая во внимание раннее развитие ПНЯ у данной группы пациенток, рекомендуется девочке

и ее семье до пубертата получить консультацию репродуктолога для понимания репродуктивных перспектив. Учитывая обнаружение нормальной морфологии яичников у пациенток с КГ до 5 лет, следует рассматривать криоконсервацию ткани яичников как один из вариантов сохранения фертильности [16]. Однако необходимо принятие взвешенного решения о ее целесообразности, так как у некоторых пациенток с КГ сохраняется возможность возникновения самопроизвольной беременности, несмотря на ПНЯ [6].

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированное согласие пациентов на описание клинических случаев получено.

### INFORMED CONSENT

Informed consent of patients to the description of clinical cases has been obtained.

### ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Караченцова — ведение пациенток из представленных клинических наблюдений, разработка дизайна исследования, редактирование статьи.

Е.В. Сибирская — разработка дизайна исследования, редактирование статьи.

А.А. Хайруллина — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, оформление списка литературы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Haskovic M, Coelho AI, Bierau J, et al. Pathophysiology and targets for treatment in hereditary galactosemia: A systematic review of animal and cellular models. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(3):392–408. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12202>
- Flechtner I, Viaud M, Kariyawasam D, et al. Puberty and fertility in classic galactosemia. *Endocr Connect*. 2021;10(2):240–247. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0013>
- Colhoun HO, Rubio Gozalbo EM, Bosch AM, et al. Fertility in classical galactosaemia, a study of N-glycan, hormonal and inflammatory gene interactions. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):164. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0906-3>
- Jumbo-Lucioni PP, Garber K, Kiel J, et al. Diversity of approaches to classic galactosemia around the world: a comparison of diagnosis, intervention, and outcomes. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(6):1037–1049. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9477-y>
- Kumar S U, Kumar D T, R S, Doss C GP, Zayed H. An extensive computational approach to analyze and characterize the functional mutations in the galactose-1-phosphate uridylyl transferase (GALT) protein responsible for classical galactosemia. *Comput Biol Med*. 2020;117:103583. doi: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2019.103583>
- Hagen-Lillevik S, Rushing JS, Appiah L, et al. Pathophysiology and management of classic galactosemic primary ovarian insufficiency. *Reprod Fertil*. 2021;2(3):R67–R84. doi: <https://doi.org/10.1530/RAF-21-0014>
- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926–937. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
- Derks B, Rivera-Cruz G, Hagen-Lillevik S, et al. The hypergonadotropic hypogonadism conundrum of classic galactosemia. *Hum Reprod Update*. 2023;29(2):246–258. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac041>
- Hagen-Lillevik S, Johnson J, Lai K. Early postnatal alterations in follicular stress response and survival in a mouse model of Classic Galactosemia. *J Ovarian Res*. 2022;15(1):122. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01049-2>

### AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina V. Karachentsova — managing patients from the presented case reports, development of the study design, editing of the article.

Elena V. Sibirskaya — research design development, article editing.

Adelina A. Khairullina — review of scientific publications, writing, making a list of references.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

### ORCID

**И.В. Караченцова**

<https://orcid.org/0000-0002-0254-690x>

**Е.В. Сибирская**

<https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

**А.А. Хайруллина**

<https://orcid.org/0009-0004-7118-4270>

- van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*. 1999;5(5):483–492. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/5.5.483>
- van Erven B, Berry GT, Cassiman D, et al. Fertility in adult women with classic galactosemia and primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2017;108(1):168–174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.013>
- Welling L, Bernstein LE, Berry GT, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(2):171–176. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9990-5>
- Sanders RD, Spencer JB, Epstein MP, et al. Biomarkers of ovarian function in girls and women with classic galactosemia. *Fertil Steril*. 2009;92(1):344–351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.060>
- Gubbels CS, Kuppens SM, Bakker JA, et al. Pregnancy in classic galactosemia despite undetectable anti-Müllerian hormone. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1293.e13–e16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.031>
- Mamsen LS, Kelsey TW, Ernst E, et al. Cryopreservation of ovarian tissue may be considered in young girls with galactosemia. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(7):1209–1217. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1209-2>
- Haskovic M, Poot WJ, van Golde RJT, et al. Intrafamilial oocyte donation in classic galactosemia: ethical and societal aspects. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):791–797. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0179-y>
- Hu X, Zhang YQ, Lee OW, et al. Discovery of novel inhibitors of human galactokinase by virtual screening. *J Comput Aided Mol Des*. 2019;33(4):405–417. doi: <https://doi.org/10.1007/s10822-019-00190-3>
- Balakrishnan B, An D, Nguyen V, et al. Novel mRNA-Based Therapy Reduces Toxic Galactose Metabolites and Overcomes Galactose Sensitivity in a Mouse Model of Classic Galactosemia. *Mol Ther*. 2020;28(1):304–312. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.09.018>

19. Balakrishnan B, Siddiqi A, Mella J, et al. Salubrinal enhances eIF2 $\alpha$  phosphorylation and improves fertility in a mouse model of Classic Galactosemia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*

2019;1865(11):165516. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.07.010>

Статья поступила: 29.11.2023, принята к печати: 16.04.2024  
The article was submitted 29.11.2023, accepted for publication 16.04.2024

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS**

**Караченцова Ирина Васильевна**, к.м.н. [*Irina V. Karachentsova*, MD, PhD]; **адрес:** 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [**address:** 1, Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; **телефон:** +7 (925) 505-31-04; **e-mail:** 5053104@list.ru; **eLibrary SPIN:** 6520-9747

**Сибирская Елена Викторовна**, д.м.н., профессор [*Elena V. Sibirskaya*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** elsibirskaya@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1356-9252

**Хайруллина Аделина Артуровна** [*Adelina A. Khairullina*, MD]; **e-mail:** kh\_adelina@mail.ru