

Галактоземия — классическое наследственное заболевание обмена веществ, требующее глубокого понимания генетики, биохимии, клинических проявлений, диагностики и лечения. Вот структурированный теоретический материал с указанием типов источников, где можно найти подробную информацию:

1. Определение и Сущность Заболевания:

Галактоземия — это наследственная ферментопатия, характеризующаяся нарушением метаболизма галактозы (моносахарида, входящего в состав молочного сахара лактозы) из-за дефекта одного из ферментов пути Лельюара.

Ключевой дефект: Недостаточность ферментов, превращающих галактозу в глюкозу. Наиболее тяжелая и распространенная форма — дефицит галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы (GALT) (Классическая галактоземия, тип I). Реже встречаются дефицит галактокиназы (GALK) (тип II) и дефицит уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы (GALE) (тип III).

2. Генетика:

Тип наследования: Аутосомно-рецессивный. Для проявления болезни ребенок должен унаследовать две мутантные копии гена (по одной от каждого здорового родителя-носителя).

Гены:

GALT (9p13) - классическая галактоземия I типа.

GALK1 (17q24) - галактоземия II типа.

GALE (1p36) - галактоземия III типа.

Мутации: Описаны сотни различных мутаций в гене GALT (точечные замены, делеции и др.). Некоторые мутации (напр., p.Q188R, p.K285N) распространены в определенных популяциях и ассоциированы с разной тяжестью течения.

3. Биохимия и Патогенез:

Нормальный метаболизм галактозы:

1. Галактоза + АТФ → Галактозо-1-фосфат (фермент: Галактокиназа - GALK).

2. Галактозо-1-фосфат + UDP-глюкоза → Глюкозо-1-фосфат + UDP-галактоза (фермент: Галактозо-1-фосфат уридилтрансфераза - GALT - ключевой этап).

3. UDP-галактоза → UDP-глюкоза (фермент: Уридиндифосфат-галактозо-4-эпимераза - GALE).

Патогенез при дефиците GALT (Классическая галактоземия):

Накопление токсичных метаболитов: Галактозо-1-фосфат (основной токсичный агент), галактоза, галактитол (образуется альтернативным путем восстановления галактозы).

Механизмы повреждения:

Прямое токсическое действие галактозо-1-фосфата на клетки печени, почек, кишечника, мозга.

Нарушение энергетического обмена (блокирование гликолиза, истощение пула фосфатов).

Осмотический стресс из-за накопления галактитола в хрусталике (катаракта) и мозге.

Нарушение синтеза гликопротеинов и гликолипидов (из-за дефицита UDP-галактозы).

Патогенез при других типах: Дефицит GALK -> накопление галактозы -> быстрое образование галактитола -> преимущественно катаракта. Дефицит GALE -> варибельные проявления, часто менее тяжелые, чем при дефиците GALT.

4. Клиническая Картина (Классическая галактоземия I типа):

Манифестация: В первые дни/недели жизни при введении молочного питания (грудное молоко, смеси с лактозой).

Основные симптомы:

Желудочно-кишечные: Рвота, диарея, отказ от еды, плохая прибавка в весе, дегидратация, желтуха.

Печеночные: Гепатомегалия (увеличение печени), прогрессирующая желтуха (часто холестатическая), нарушения свертывания крови, печеночная недостаточность.

Почечные: Туболопатия (глюкозурия, аминокацидурия), возможна почечная недостаточность.

Глазные: Катаракта (может развиваться очень быстро).

Инфекционные: Сепсис (чаще вызванный *E. coli*), на фоне общего тяжелого состояния.

Неврологические: Вялость, гипотония, задержка психомоторного развития (в остром периоде и как отдаленные последствия), тремор, атаксия, речевые нарушения.

Геморрагический синдром: Повышенная кровоточивость из-за нарушения синтеза факторов свертывания в печени.

Без лечения: Быстро прогрессирующая печеночная недостаточность, сепсис, летальный исход.

Типы источников:

Учебники по педиатрии и неонатологии: Описание типичной клиники у новорожденных.

Руководства по неотложной педиатрии: Тактика при острых состояниях у новорожденного с подозрением на НБО.

Атласы по наследственным болезням: (Напр., Козлова "Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование") - клинические иллюстрации.

Клинические протоколы и рекомендации: (Напр., от ESPGHAN - Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, NORD - National Organization for Rare Disorders) - стандартизированные подходы к диагностике и лечению.

5. Диагностика:

Неонатальный скрининг: Основной метод раннего выявления классической галактоземии в развитых странах. Анализ высушенных пятен крови (Guthrie card) на общую галактозу (галактоза + галактозо-1-фосфат) и/или активность фермента GALT (флуоресцентный или тандемный масс-спектрометрический анализ). Положительный скрининг требует немедленного подтверждения!

Подтверждающая диагностика у новорожденного с симптомами или положительным скринингом:

Определение активности фермента GALT (GALK, GALE) в эритроцитах (золотой стандарт).

Количественное определение галактозо-1-фосфата в эритроцитах (основной диагностический маркер и маркер контроля лечения).

Генетическое тестирование (секвенирование генов GALT, GALK1, GALE) - для подтверждения диагноза, определения прогноза, пренатальной диагностики и консультирования семьи.

Общий анализ мочи: Галактозурия (редуктирующие вещества при отсутствии глюкозы), протеинурия, аминокислотурия.

Биохимия крови: Гипогликемия, повышение печеночных ферментов, билирубина, признаки коагулопатии.

Пренатальная диагностика: Возможна при известных мутациях в семье (анализ ДНК плода из ворсин хориона или амниоцитов).

6. Лечение:

Базовый принцип: Пожизненное строгое исключение галактозы и лактозы из диеты.

Неотложная помощь новорожденному:

Немедленное прекращение поступления лактозы/галактозы: Отмена грудного молока/стандартных смесей.

Перевод на специализированную безлактозную смесь: На основе соевого белка (если нет противопоказаний) или синтетических аминокислот (при тяжелом состоянии, непереносимости сои).

Инфузионная терапия: Коррекция дегидратации, электролитных нарушений, гипогликемии.

Коррекция коагулопатии: Витамин К, свежемороженая плазма.

Антибиотикотерапия: При подозрении на сепсис.

Поддержка функции печени, почек.

Долгосрочная терапия:

Диета:

Полное исключение: Молоко и молочные продукты (любые!), продукты,

содержащие лактозу, галактозу, лактулозу (внимание на скрытые источники - колбасы, хлеб, лекарства!).

Разрешаются: Специализированные безлактозные смеси (для младенцев), продукты на основе сои (если переносится), мяса, рыбы, яиц, круп, овощей, фруктов (с осторожностью к некоторым бобовым и субпродуктам, содержащим галактозиды). Требуется пожизненный контроль диетолога.

Мониторинг: Регулярное определение уровня галактозо-1-фосфата в эритроцитах, оценка нутритивного статуса, физического и нервно-психического развития, состояния печени, почек, глаз (катаракта), репродуктивной системы у женщин.

Кальций и Витамин D: Обязательная добавка из-за исключения молочных продуктов.

Лечение отдаленных осложнений: Логопедия, физиотерапия, коррекция гормональных нарушений (гипогонадотропный гипогонадизм у женщин).

7. Прогноз и Отдаленные Осложнения:

При ранней диагностике и строгом соблюдении диеты: Удастся предотвратить острые угрожающие жизни состояния (печеночную недостаточность, сепсис), катаракту. Дети выживают и доживают до взрослого возраста.

Отдаленные осложнения (несмотря на диету):

Когнитивные нарушения и задержка развития: Умственная отсталость разной степени, трудности обучения, речевые расстройства (диспраксия речи).

Неврологические: Тремор, атаксия, дистония.

Первичная яичниковая недостаточность (ПЯН) у >80% женщин: Аменорея, бесплодие.

Снижение минеральной плотности костной ткани (остеопения/остеопороз).

Нарушения моторного развития.

Проблемы с речью и языком.

Факторы, влияющие на прогноз: Тяжесть мутации, сроки начала лечения (критически важно!), строгость соблюдения диеты, качество мониторинга и реабилитации.

8. Профилактика:

Неонатальный скрининг: Основной метод профилактики тяжелых последствий у новорожденных.

Медико-генетическое консультирование семей: Оценка риска рождения больного ребенка при отягощенном семейном анамнезе, пренатальная диагностика.

Гликогенозы – наследственные болезни, в основе которых лежит генетический дефект производства ферментов, принимающих участие в

метаболизме углеводов. Характерный общий признак – чрезмерное отложение гликогена в миоцитах, гепатоцитах и других клетках организма. Гликогенозы проявляются симптомами гипогликемии, гепатомегалии, мышечной слабости, печеночной, сердечной, дыхательной и почечной недостаточности. Диагностика включает биохимический анализ крови, морфологическое исследование биопсийного материала мышц и печени, определение активности ферментов, молекулярно-генетические тесты. Лечение основано на лечебном питании, медикаментозной коррекции метаболических расстройств, в ряде случаев требуются операции.

Общие сведения

Исследование гликогенозов ведется с 1910 года. В 1928-29 годах была описана симптоматика гликогеноза I типа – «болезни накопления гликогена». Лишь в 1952 году удалось выявить ферментный дефект и установить его связь с развитием симптомов. Патогенетические механизмы и способы лечения до сих пор остаются не до конца изученными. К настоящему времени выделено 12 типов гликогенозов, наиболее полно исследовано 9. Распространенность низкая, в среднем составляет 1 случай на 40-68 тысяч населения. Эпидемиологические показатели одинаковы среди представителей обоих полов, но при X-рецессивном наследовании мужчины болеют чаще. Симптомы проявляются в период новорожденности или в раннем детстве, течение чаще непрерывно прогрессирующее.

Причины гликогенозов

Единственным фактором, провоцирующим развитие гликогеновых болезней, является генетический дефект, в результате которого возникает недостаточность определенного фермента, участвующего в обмене глюкозы. Все гликогенозы за исключением IX типа наследуются по аутосомно-рецессивному принципу. Это означает, что мутационный ген расположен на хромосоме, не сцепленной с полом, проявление заболевания возможно только при наследовании мутаций от каждого из родителей – при наличии двух рецессивных измененных генов в аллели. Если дефектным является один ген из пары, то другой – доминантный, нормальный – обеспечивает организм достаточным количеством фермента. Человек при этом становится носителем гликогеноза, но не болеет. В парах, где оба партнера – носители, вероятность рождения больного ребенка составляет 25%. При гликогенозе типа IX патологический ген локализован в половой X-хромосоме. Гемизиготные мужчины имеют пару XY, всегда больны гликогенозом, передают дефект всем своим дочерям. Вероятность передачи мутации от женщины-носительницы детям обоих полов составляет 50%.

Патогенез

Патогенетическая основа всех гликогенозов – невозможность процесса синтеза и распада гликогена, его накопление в тканях. Гликоген является единственным резервным полисахаридом организма, своеобразным энергетическим «депо» – после приема пищи избыток глюкозы превращается в гликоген печени и мышц, затем постепенно расщепляется обратно до глюкозы. Благодаря этому механизму поддерживается стабильный уровень

сахара в плазме крови, клетки и ткани организма непрерывно обеспечиваются энергией. При агликогенозе (0 тип) – отсутствует фермент гликогенсинтетаза, ответственная за производство гликогена. Пациенты страдают от тяжелой гипогликемии.

При гликогеновых болезнях типов 1-11 возникает генетически обусловленная недостаточность какого-либо фермента, катализирующего цепочку глюкоза-гликоген-глюкоза. 1 тип характеризуется дефектом глюкозо-6-фосфатазы и глюкозо-6-фосфаттранслоказы, 2 тип – альфа-1,4-глюкозидазы, 3 тип – амило-1,6-глюкозидазы, 4 тип – D-1,4-глюкано- α -глюкозилтрансферазы, 5 тип – гликогенфосфорилазы миоцитов, 6 тип – крахмалфосфорилазы гепатоцитов, 7 тип – фосфоглюкомутазы, 8 тип – фосфофруктомутазы, 9 тип – киназы фосфорилазы гепатоцитов. Из-за сниженной активности или полного отсутствия фермента гликоген накапливается в мышцах, печени, редко – в других тканях. Изменяется структура и функциональность органов, развиваются различные формы органной недостаточности.

Классификация

С учетом ферментативного дефекта и особенностей клинических проявлений выделяют 12 вариантов гликогенозов, от 0 до XI. Кроме того, описаны случаи комбинированных типов, когда определяется дефицит двух ферментов, а также случаи неидентифицируемых типов, при которых выделить ферментный дефект не удастся. Согласно ведущему патогенетическому механизму гликогеновые болезни подразделяются на три больших группы:

- **Печеночные.** Включают гликогенозы всех типов, кроме II, V и VII. Гликоген откладывается преимущественно в гепатоцитах. Характерна гепатомегалия, гипогликемия через 2 часа после поступления углеводов. При I типе заболевания также поражаются почки, при III и IV типах развиваются миопатии.
- **Мышечные.** В данную группу входят болезни типов VII и V. Изменена ферментативная активность в мышечной ткани, нарушено энергообеспечение мышц. Типичные симптомы – миалгии, судороги.
- **Смешанные.** Гликогеноз II типа отличается тем, что в патологический процесс вовлекаются все гликогенсодержащие ткани. Гликоген скапливается в лизосомах и цитоплазме клеток. Страдают многие органы, возрастает риск смерти по причине сердечной или дыхательной недостаточности.

Симптомы гликогенозов

Агликогеноз развивается в периоде новорожденности либо раннего детства. Низкое содержание гликогена в печени проявляется резко выраженной гипогликемией нотошак. Наблюдается заторможенность, глубокий сон, потеря сознания, бледность кожи, тошнота, рвота, судороги ночью и в утренние часы. Внешне пациенты низкорослые, имеют пониженную плотность костной ткани, повышенный риск переломов. При болезни Гирке (I тип) симптомы дебютируют в первые 4 месяца жизни. Характерен плохой аппетит, приступы рвоты, недостаток веса, увеличение печени, диспропорциональность строения тела – круглое лицо, большой живот, тонкие конечности.

Клинические признаки болезни Помпе (II тип) определяются в течение нескольких недель после рождения. Дети вялые, малоподвижные, с ослабленным сосательным рефлексом, сниженным аппетитом. Гепатомегалия изменяет пропорции тела – живот увеличивается, руки и ноги остаются тонкими. Поражается сердце, легкие, нервная система. Высок риск сердечной и легочной недостаточности. У пациентов с болезнью Форбса (III тип) симптомы слабой и умеренной выраженности. На первый план выходит гипогликемия постабсорбционного периода, гепатомегалия, накопление подкожного жира в области туловища. Ведущие симптомы болезни Андерсена (IV тип) – мышечная слабость, плохая переносимость физической нагрузки, судороги.

Болезнь Томсона представлена гепатомегалией, нистагмом, атаксией, прогрессирующими неврологическими нарушениями с мышечной гипертонией, децеребрацией. Типичные проявления болезни Мак-Ардля (V тип) – боли, спазматические сокращения, чрезмерная утомляемость и слабость мышц даже после незначительной нагрузки. Иногда тонические судороги переходят в генерализованные, что сопровождается общей скованностью. Проявления болезни Герса (VI тип) менее выраженные, пациенты способны переносить легкие и умеренные физические нагрузки, не испытывая дискомфорта. Дополнительно обнаруживаются признаки поражения печени – угнетение аппетита, рвота, тошнота, боли в правом боку.

Течение болезни Таруи (VII тип) включает непереносимость физической нагрузки, сопровождающуюся тошнотой и рвотой, болезненными спазмами мышц. Поступление глюкозы не повышает способность совершать физические действия. После употребления пищи симптомы обостряются. Наиболее мягкое течение свойственно болезни Хага (IX тип). У больных детей увеличивается печень, задерживается моторное развитие и рост, формируется мышечная гипотония. С возрастом симптомы самостоятельно редуцируются. Гликогеноз X типа крайне редок, характеризуется гепатомегалией, при длительном течении снижается переносимость физических нагрузок. Гликогеноз XI типа сопровождается значительным увеличением печени, задержкой роста и физического развития, рахитом. У подростков нередко наблюдается сокращение объема печени, ускорение роста.

Осложнения

При разновидностях гликогенозов, сопровождающихся гипогликемией, существует риск развития гипогликемической комы. Как правило, выраженное снижение уровня глюкозы в крови происходит при пропуске приемов пищи, особенно после ночного сна (пропуск завтрака). Пациенты испытывают головокружение и судороги, теряют сознание. Тяжелые формы мышечных гликогенозов при продолжительном течении и отсутствии терапии приводят к дистрофии скелетных мышц, сердечной недостаточности. Осложнением некоторых печеночных гликогенозов является цирроз печени.

Диагностика

При подозрении на гликогеноз ребенку рекомендуется консультация врача-генетика, педиатра, гастроэнтеролога, гепатолога. В первую очередь

специалист собирает анамнез, проводит клинический опрос и осмотр. Поскольку заболевание передается аутосомно-рецессивным способом, семейные случаи выявляют редко. Распространены жалобы на слабость, апатичность ребенка, бледность и желтушность кожи, отказ от еды или повышенный аппетит, трудности пробуждения утром, тремор, судороги. При осмотре врач отмечает увеличение размера печени, выпирание живота, задержку роста, мышечную гипотрофию, специфическое отложение подкожной жировой клетчатки, ксантомы. Лабораторные и инструментальные методы позволяют подтвердить диагноз гликогеноза, исключить врожденный сифилис, токсоплазмоз, цитомегалию, патологии печени, болезнь Гоше, миотонию, прогрессирующую мышечную дистрофию, амиотрофию. К обязательным методам исследований относят:

- **Биохимическое исследование крови.** По результатам анализа обнаруживается гипогликемия с уровнем глюкозы натощак 0,6-3 ммоль/л, лактатацидоз с концентрацией молочной кислоты 3-10 ммоль/л (кроме гликогеноза 4 типа). Дополнительно выявляется увеличение показателей триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, мочевой кислоты, печеночных ферментов.
- **Исследование биоптата печени, мышц.** При изучении ткани печени наиболее распространенными характеристиками являются повышенное количество гликогена и его глыбчатое распределение в цитоплазме гепатоцитов, иногда – в вакуолизированных ядрах. Определяется выраженная белковая и/или крупно- и мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, их некроз, ограниченные очаги фиброза в местах гибели клеток. Возможны признаки цирроза. При мышечных типах болезней исследуется мышечный биоптат, в котором просматриваются субсарколеммальные накопления структурно нормального гликогена.
- **Исследование ферментов.** Активность ферментов изучается в культуре кожных фибробластов, биоптате мышечной и печеночной ткани, лейкоцитах. При гликогенозах с хроническим медленно прогрессирующим течением снижение функциональности фермента легкое или умеренное. При тяжелом течении фермент отсутствует либо его активность минимальна.
- **УЗИ брюшной полости.** Отмечается выраженное увеличение печени, особенно левой ее доли. Характерна гиперэхогенность и структурная диффузная неоднородность паренхимы (множественные мелкие гиперэхогенные эхосигналы, распределенные равномерно). В дистальных отделах паренхимы прохождение ультразвука ослаблено. Возможно обнаружение структурно разнообразных печеночных аденом, увеличение размеров почек, селезенки и поджелудочной железы.

Комплекс диагностических исследований подбирается индивидуально в зависимости от возраста пациента и предполагаемого типа гликогеновой болезни. Может потребоваться молекулярно-генетическая диагностика (секвенирование генов с целью выявления мутации), электромиография, ЭХО-КГ, ОАК, коагулограмма.

Лечение гликогенозов

Специфические методы терапии не разработаны. Патогенетическое лечение проводится консервативно, направлено на устранение гипогликемии, метаболического ацидоза, кетоза, гиперлипидемии, коррекцию дисфункции гепатобилиарного комплекса и желудочно-кишечного тракта. При развитии осложнений (серьезном поражении внутренних органов) выполняются хирургические операции. Медицинская помощь пациентам включает следующие направления:

- **Диетотерапию.** Для минимизации метаболических нарушений составляется индивидуальный план питания. Больным рекомендуется снизить количество жиров, сахарозы, фруктозы и галактозы для уменьшения гиперлипидемии и ацидоза. При первом типе гликогеноза назначается диета с увеличенным потреблением углеводов. В частности, показано употребление сырого кукурузного крахмала с медленной усвояемостью, позволяющей предупредить гипогликемию. При типах 3, 4 и 9 вводится рацион с преобладанием животного белка и дробным питанием.
- **Лекарственную коррекцию симптомов.** В рамках комплексного лечения применяется кокарбоксилаза для увеличения производства ацетилкофермента А, кортикостероидов и глюкагона для стимуляции глюконеогенеза. Дефицит карнитина компенсируется левокарнитином. При вторичных тубулопатиях, печеночных и билиарных дисфункциях используются желчегонные препараты, гепатопротекторы, липотропные вещества. При признаках ацидоза показаны щелочные растворы внутривенно. При почечной дисфункции, протеинурии – ингибиторы АПФ. При гиперурикемии – урикодепрессоры. При нейтропении – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.
- **Хирургическое лечение.** Пациентам с тяжелыми фатальными поражениями печени может потребоваться ортотопическая трансплантация органа. Показанием к операции является цирроз с осложнениями, часто развивающийся при третьем и четвертом типе патологии. В отдельных случаях хирургическое вмешательство целесообразно при аденомах печени с высоким риском трансформации в злокачественную опухоль. Трансплантация почек иногда выполняется больным с хронической почечной недостаточностью.