1. **Общая характеристика генных болезней обмена веществ, их классификация.**

В норме гены контролируют отдельные этапы обмена. Мутация гена может привести к уменьшению активности контролируемого им фермента или к полной его блокаде. Известно много наследственных заболеваний, среди которых одно из самых значительных мест занимают наследственные болезни обмена веществ. В настоящее время эта группа включает около 700 различных заболеваний. При полной блокаде метаболизма в органах и тканях и тканях организма происходит накопление неметаболизированного вещества, которое отрицательно сказывается на их нормальном функционировании. Такой механизм наблюдается при галактоземии, фенилкетонурии, алкаптонурии. С другой стороны, отсутствие конечного метаболита вызывает ряд врождённых дефектов. Патологический процесс может быть вызван нарушением выделения продуктов обмена почечными канальцами или же нарушением обратного всасывания. С учётом нарушенного обмена веществ различные виды наследственных болезней обмена веществ: болезни аминокислотного обмена, болезни липидного обмена, болезни углеводного обмена, болезни стероидного обмена, болезни пуринового обмена, болезни свёртывающей системы крови, болезни обмена металлов.

1. **Болезни аминокислотного обмена.**

***Фенилкетонурия***

Фенилкетонурия - тяжелое наследственное заболевание, основная тяжесть проявлений которого сосредоточена, прежде всего, на нервной системе. Фенилкетонурия, симптомы которой чаще всего встречаются среди девочек, возникает по причине нарушения обмена аминокислот, учитывая же поражение при этом ЦНС, ее проявления сводятся к нарушению умственного развития.

В классической своей форме фенилкетонурия, которую также называют как фенилпировиноградная олигофрения, связана с резкостью снижения активности печеночного фермента. Им в частности является фениланин-4-гидроксилаз. 1% случаев отмечается возникновением атипичной формы фенилкетонурии, которая возникает по причине мутаций в генах, которые ответственны за процесс кодирования ферментов. Тип наследования этого заболевания - аутосомно-рецессивный.

Первые признаки заболевания проявляются через два-шесть месяцев с момента рождения малыша. Он становится вялым, наблюдается отсутствие заинтересованности в отношении окружающих его условий и мира в целом. Также ребенок становится беспокойным, нарушениям подвергается мышечный тонус. Появляется рвота, судороги, тяжелые кожные экземы. Актуальна и склонность к рецидивам, то есть к повторному возникновению симптоматики после относительного временного его затишья. Шестой месяц позволяет определить отставание в развитии у ребенка. Одновременно с этим теряется способность к фокусированию взгляда на отдельных предметах, малыш перестает узнавать родителей. Отсутствует реакция на цветные, яркие игрушки. Важно оперативно приступить к лечению, в противном случае отсталость развития будет постепенно подвергаться лишь прогрессированию в актуальных для нее процессах.

Развитие больных младенцев на физическом уровне отмечается меньшими нарушениями, нежели на психическом. В обхвате голова может быть несколько меньших размеров, чем это предусмотрено для показателей нормы. Зубы прорезываются позже, позже ребенок начинает сидеть и ходить. Принятие положения стоя у таких детей сопряжено с широким расставлением для этого ног, а также со сгибанием их в коленях и в тазобедренных суставах, плечи и голова при этом опущены. Сидят дети, поджав под себя ноги, что обуславливается значительным мышечным тонусом, который они испытывают. Отличаются они и характерной внешностью со светлыми волосами, кожа у них абсолютно белая, без пигментации, глаза светлые. Учитывая излишнюю белизну кожи, она нередко покрывается у детей сыпью, что объясняется ее особой чувствительностью в отношении воздействия ультрафиолетового излучения.

В числе основных проявлений, свойственных фенилкетонурии, можно также выделить характерный «мышиный» запах, в некоторых случаях возможны эпилептические припадки, которые с возрастом исчезают. Выраженными проявлениями выступают синюшность конечностей, дермографизм, потливость. Чаще среди больных фенилкетонурией отмечается, помимо перечисленных симптомов, наличие артериальной гипотонии, дерматита, частых запоров, тремор (т.е. дрожание), потеря равновесия и расстройство в виде нарушения координации движений.

Фенилкетонурия может быть вызвана следующими факторами:

- Близкородственные браки, при которых, помимо иных патологий, повышается вероятность рождения ребенка с этим заболеванием;

- Мутация гена (т.е. его изменение), произошедшая по тем или иным причинам в области локализации 12 хромосомы.

Сам процесс наследования гена ФКУ может носить случайный характер.

***Алкаптонурия***

Алкаптонурия – наследственная аутосомно-рецессивная патология обмена веществ, обусловлена снижением или полным отсутствием активности фермента оксидазы гомогентизиновой кислоты

. Алкаптонурия характеризуется следующими основными симптомокомплексами: гомогентизиновой ацидурией, охронозом и артропатией. Эти признаки возникают в разное время: окрашивание мочи существует с рождения, пигментация тканей становится выраженной к 30 годам, поражение суставов (артрит) развивается на четвертом десятилетии жизни. Так же проявляется окрашиванием хрящевых тканей (охронозом).

Ранние признаки алкаптонурии можно заметить еще в раннем детском возрасте: на мокрых пеленках ребенка остаются темные разводы от мочи, которые невозможно отстирать. Из-за большого количества гомогентизиновой кислоты собранная моча при отстаивании также быстро приобретает темно-бурый цвет. В дальнейшем со стороны мочеполовых органов нередко развиваются пиелонефрит, мочекаменная болезнь, калькулезный простатит.

Кожный синдром при алкаптонурии характеризуется появлением серо-коричневой пигментации на лице (в области спинки носа, вокруг губ и глаз), на шее, ладонях, животе, подмышечной и паховой области. Типичным признаком алкаптонурии служит уплотнение и серо-голубое окрашивание ушных раковин, пигментация склеры и конъюнктивы. Диффузное отложение пигмента отмечается в хрящах гортани, что сопровождается охриплостью голоса, одышкой, дисфагией и болью при глотании. Со временем развивается кальцификация аорты и клапанов сердца, следствием чего являются атеросклероз, приобретенные аортальный и митральный пороки. При тяжелых формах алкаптонурии отложение пигмента может встречаться в щитовидной железе, надпочечниках, яичках, поджелудочной железе, селезенке.

При алкаптонурии мутации затрагивают ген оксидазы гомогентизиновой кислоты, локализованный на длинном плече 3 хромосомы. В условиях врожденного дефицита фермента, гомогентизиновая кислота не подвергается дальнейшему метаболизму, а превращается в хиноновые полифенолы (пигмент алкаптон), которые накапливаются в соединительных тканях и в больших количествах экскретируются с мочой (до 4-8 г в сутки).Диагностическое значение имеет быстрое потемнение подщелочённой мочи вследствие окисления гомогентизиновой кислоты, а так же появление красно-оранжевого окрашивания при добавлении реактива Милона, содержащего ионы ртути, чем подтверждается наличие в моче тирозина.

Терапия генетической алкаптонурии на сегодняшний день не разработана. Для предотвращения избыточного образования гомогентизиновой кислоты целесообразно соблюдение низкобелковой диеты.

***Альбинизм***

Альбинизм – это генетическое заболевание, при котором в организме больного отсутствует меланин, то есть пигмент кожи, а также пигмент и радужной оболочки глаз. В основе развития данного заболевания лежит неспособность меланоцитов производить меланин, что может быть спровоцировано неактивацией тирозиназов. Главными причинами развития альбинизма считается блокада либо полное отсутствие фермента тироназа, который просто необходим для проведения правильного синтеза меланина.

Альбинизм – это наследственное состояние человека, которое определяется изменением генов. Мутации происходят в тех генах, которые несут ответственность за выработку и управление меланином в коже и радужной оболочке глаз. Меланин относится к числу важных пигментов, которые обладают способностью поглощать, а также защищать от вредного воздействия ультрафиолетового излучения, благодаря чему предотвращается повреждение кожного покрова.

У тех людей, которые страдают от альбинизма, в результате воздействия на кожу солнечных лучей начинают образовываться болезненные солнечные ожоги. В самых тяжелых случаях альбинизм может привести к развитию рака кожи, именно поэтому необходимо тщательно защищать не только кожу, но и глаза от яркого солнечного света. Отсутствие меланина может привести к проблемам со зрением, так как из-за нехватки этого вещества сетчатка не может полноценно развиваться. К тому же, если в процессе развития сетчатки не будет принимать участие меланин, происходит изменение нервных окончаний, связывающих сетчатку с мозгом.

Из 70-ти человек один может являться носителем гена альбинизма, при этом у них не будет наблюдаться совершенно никаких отклонений. Однако, в этом случае есть примерно 50% вероятности того, что ген альбинизма будет передан по наследству ребенку. Но при условии, что оба родителя являются носителями по одному гена альбинизма, значительно увеличиваются шансы того, что родится ребенок, больной альбинизмом.

На сегодняшний день ученым не удалось найти действенные способы лечения альбинизма, которые смогли бы полностью заменить отсутствие в организме больного меланина.

1. **Болезни липидного обмена**

***Эссенциальная семейная гиперлипемия***

Характеризуется повышенным содержанием в крови глицеридов и хиломикронов, а также дисперсных липопротеинов, в особенности после принятия пищи с повышенным содержанием жира. Первым указанием, выыающим предположение о наследственной семейной гиперлипемии являетяся мутность надэритроцитной массы плазмы при постновке СОЭ. Важными дополнительными признаками являются ксантомы, острые обдоминальные кризы с тахикардией, рвотой и явлениями «острого живота». Эти явления нередко приводили к совершенно ненужным лапаротомиям, тогда как надлежащая терапия заключается в диете, в сведении до минимума ( 30-60 г. в день) содержания жира в пище. Синдром вызывается различными механизмами, среди которых выделяется блокада обмена глицеридов и замедленное выведение хиломикронов из плазмы. В большинстве случаев иеет место ддоминантное наследование.

 ***Эссенциальная семейная гиперхолестеринемия***

Гиперхолестеринемия семейная - наследственная болезнь, обусловленная нарушением холестеринового обмена и характеризующаяся стойкой высокой гиперхолестеринемией; проявляется ксантомами кожи и сухожилий, ранним атеросклерозом. Обычно, высокий уровень холестерина, особенно в молодом возрасте, не вызывает никаких симптомов. Холестерин может откладываться в различных частях тела и может быть видимым снаружи. Ускоренное отложение холестерина на стенках артерий приводит к атеросклерозу, который является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний. Самой распространенной проблемой при семейной гиперхолестеринемии является развитие ишемической болезни сердца

Эссенциальная семейная гиперхолестеринемия наследуется по неполно-доминантному типу. Частота гетерозигот по гену заболевания составляет 1:500, но не у всех проявляются соответствующие симптомы. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия встречается примерно в 1:1.000.000 случаев.

Пока единственная реальная форма лечения – умеренное питание с малым количеством жира, молока, яиц. Следует употреблять кукурузное, хлопковое, арахисовое масло или рыбий жир.

***Инфантильная амавротическая идиотия Тей-Сакса***

Болезнь Тея-Сакса - наследственное заболевание, проявляющееся снижением интеллекта и прогрессирующим падением зрения. Сущность его заключается в накоплении в нервных клетках ганглиозидов, приводящих их к гибели. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу с высокой пенетрантностью гена. Встречается с частотой 1:300000 рождений, но особенно часто отмечается среди евреев-ашкинази (1:3600).

Болезнь характеризуется прогрессирующей потерей зрения (до полной слепоты), параличами и деменцией (приобретённое слабоумие) вследствие изменения головного мозга, паренхимотозных органов (печень, почки), кожи и сетчатой оболочки глаза.

Первые признаки заболевания обычно возникают в возрасте 4-6 мес. Они заключаются в снижении общей активности ребенка, потере интереса к окружающему. В это же время появляются первые симптомы, свидетельствующие о снижении зрения. Ребенок не фиксирует взгляд на ярких предметах, перестает узнавать своих близких. Быстро снижаются интеллектуальные возможности больного, вплоть до развития идиотии. Постепенно нарастают двигательные нарушения в виде общей гипотонии, двигательного беспокойства, дискоординации движений с последующим развитием спастичности и параличей, вплоть до полной обездвиженности.

Одной из характерных черт заболевания является возникновение миоклонических вздрагиваний всего тела в ответ на внешние раздражения - громкий звук или прикосновение. Нередки общие судорожные припадки, особенно в конечной стадии заболевания. В некоторых случаях возникают состояния децеребрационной ригидности. Болезнь обычно заканчивается летально на втором году жизни.

Лечение болезни Тея-Сакса следует начинать до развития неврологических симптомов. Применяют переливание крови, плазмы, витаминотерапию. Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный. Профилактические меры - воздержаться от деторождения при наличии в семье ребенка, страдающего амавротической идиотией.

1. **Болезни углеводного обмена**

***Сахарный диабет***

Сахарный диабет – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся повышением содержания сахара в крова. Аномальный ген очень широко распространён ( около 4-5% гомозигот). Общая частота заболеваемости составляет около 1,2-1,3%, тогда как гликозурия обнаруживается у 2,7% населения.

Ранний диабет развивается у новорождённых при недостаточном образовании инсулина бета-клетками островков Лангерганса, его симптоы могут полностью исчезать при введении инсуина. Большинство признаков раннего диабета обусловливается вторичными последтиями пониженного использования глюкозы некоторыми тканями, в частности жировой и мышечной.

Поздноразвивающийся диабет обычно сочетается с тучностью и атеросклерозом; он успешно лечится препаратами сульфонилмочевины. Диагностика зоболевания основывается на определении содержанию глюкозы в крови, моче, активности инсулина.

***Гликогенозы***

Гликогеновые болезни – это наследственные заболевания, обусловленные недостаточностью каких-либо ферментов, отвечающих за метаболизм гликогена. Могут быть нарушены обе стороны обмена: как синтез гликогена, так и его распад. Средняя частота встречаемости составляет 1:40000.

Гликогенозы делят по патогенетическому признаку на печеночные, мышечные и смешанные формы. Следует отметить, что при гликогенозах количество гликогена не всегда изменено, изменения могут быть только в структуре его молекулы.

Печёночные гликогенозы. Самый частый гликогеноз I типа или болезнь фон Гирке обусловлен аутосомно-рецессивным дефектом глюкозо-6-фосфатазы. Из-за того, что этот фермент есть только в печени и почках, преимущественно страдают эти органы, и болезнь носит еще одно название – гепаторенальный гликогеноз. Даже у новорожденных детей наблюдаются гепатомегалия и нефромегалия, обусловленные накоплением гликогена не только в цитоплазме, но и в ядрах клеток. Кроме этого, активируется синтез липидов с возникновением стеатоза печени.

Гликогеноз III типа или болезнь Форбса-Кори или лимит-декстриноз – это аутосомно-рецессивный дефект амило-α1,6-глюкозидазы, "деветвящего" фермента, гидролизующего α1,6-гликозидную связь. Болезнь имеет более доброкачественное течение, и частота ее составляет примерно 25% от всех гликогенозов. Для больных характерна гепатомегалия, умеренная задержка физического развития, в подростковом возрасте возможна небольшая миопатия.

Еще два печеночных гликогеноза – гликогеноз IV типа (болезнь Андерсена), связанный с дефектом ветвящего фермента и гликогеноз VI типа (болезнь Херса), связанный с дефицитом печеночной фосфорилазы гликогена встречаются довольно редко.

Мышечные гликогенозы. Гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардля) – отсутствие мышечной фосфорилазы. При тяжелой мышечной нагрузке возникают судороги, миоглобинурия, хотя легкая работа не вызывает каких-либо проблем.

Эти заболевания касаются и печени, и мышц, и других органов.

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе) – поражаются все гликогенсодержащие клетки из-за отсутствия лизосомальной (кислой) α-1,4-глюкозидазы, поэтому данная болезнь относится к лизосомным болезням накопления. Происходит накопление гликогена в лизосомах и в цитоплазме. Заболевание составляет почти 10% всех гликогенозов и является наиболее злокачественным. Больные при отсутствии лечения умирают в раннем возрасте из-за кардиомегалии и тяжелой сердечной недостаточности.

***Галактоземия***

Галактоземия – наследственное заболевание, при котором из-за нарушения обмена галактозы в организме человека развиваются поражения печени, нервной системы и хрусталика глаза.

Причиной галактоземии является наследственный дефект генов, отвечающих за выработку ферментов, превращающих поступающую с пищей галактозу в глюкозу – основной питательный субстрат для клеток головного мозга и миокарда. При галактоземии производные галактозы в большом количестве накапливаются в клетках нервной системы, хрусталике и внутренних органах и оказывают на них токсическое действие. Также заболевание сопровождается предрасположенностью к тяжелым бактериальным инфекциям из-за подавления функции лейкоцитов избытком галактозы. Галактоземия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Встречается галактоземия с частотой, не превышающей один случай на 15.000 новорожденных детей.

Первые симптомы галактоземии возникают через несколько дней после рождения ребенка, так как происходит кормление молочной пищей, и проявляются повторной рвотой и расстройством стула в виде водянистых поносов. Ребёнка может беспокоить вздутие живота и кишечная колика, обильное отхождение газов, иногда появляется желтуха. При отсутствии своевременной диагностики галактоземии у новорожденных увеличивается печень и возникают первые признаки поражения нервной системы в виде судорог и снижения мышечного тонуса. Постепенно развивается выраженное отставание в физическом и психическом развитии, может формироваться помутнение хрусталика (катаракта) и даже цирроз печени, который и является основной причиной гибели больного при отсутствии адекватного лечения.

Выделяют также бессимптомную форму заболевания – галактоземию Дюарте, которая не проявляется клинически, однако, как считают на сегодня, является предрасполагающим фактором к развитию других хронических заболеваний печени. К основным осложнениям галактоземии относят цирроз печени, кровоизлияния в стекловидное тело глаза и помутнение хрусталика (катаракту), бактериальный сепсис и преждевременную недостаточность яичников.

Для того, чтобы снизить риск развития осложнений при галактоземии необходимо ее как можно раньше диагностировать. Лабораторная диагностика галактоземии основана на обнаружении повышенного уровня галактозы в крови и моче. Полезным для постановки диагноза может быть проведение теста на всасывание D-ксилозы и нагрузочных проб с глюкозой и галактозой. Однозначным подтверждением наличия у пациента галактоземии служит генетическое тестирование, которое дает возможность выявить мутантный ген, отвечающий за развитие этой болезни.

1. **Болезни пуринового обмена**

***Подагра***

Это аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью (около 20%) у мужчин и почти полным непроявлением у женщин.

Причиной подагры является повышенный и устойчивый уровень мочевой кислоты в крови. Во время течения болезни происходит отложение кристаллов урата (производное мочевой кислоты) в суставах, органах и других системах организма. Урат натрия кристаллизуется и мелкими частичками откладывается в суставах, что и приводит в конечном итоге к частичному или полному разрушению сустава. По этой же причине такие ситуации называются микрокристаллическими.

 Болезнь развивается почти исключительно у мужчин после 40 лет в виде отложения уратов в тканях и возникающих вследствие этого воспалительных реакций. Очень часто поражаются почки, по этому значительная часть больных погибает от болезней почек. Приблизительно у 1-2% людей имеется наследственно обусловленное асимптоматическое нарушение пуринового обмена, выражающееся в торможении обмена мочевой кислоты и повышением содержания её в организме. При подагре концентрация уратов составляет от 5 до 16 мг %, что обусловлено повышенным синтезом уратов и ослабленным почечным выделением мочевой кислоты. Наследственное предрасположение к повышенному уровню уратов в крови и к подагре почти не отмечается у женщин, что затрудняет генетический анализ.

1. **Болезни свёртывающей системы крови**

***Гемофилия А***

Сцепленное с полом рецессивное заболевание, которым болеют только мужчины. Заболевание обусловлено дефектом антигемофильного глобулина. Гемофилия проявляется кровоизлияниями, которые начинаются без видимой причины или после незначительных травм. Локализуются они чаще всего в мышцах, суставах, реже на коже. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте. Периодически наблюдается смена фаз устойчивости и восприимчивости по отношению к травмам. Отмечаются значительные промежутки между травмой и кровотечением. Средняя продолжительность жизни больного 16-22 года. Частота рождения детей с гемофилией А достигает 1 на 10000 родов.

 ***Гемофилия В***

Сцепленное с полом рецессивное заболевание. Эта разновидность гемофилии, характеризующееся дефицитом в крови фактора свертываемости ІХ (фактора Кристмаса). Из общей массы случаев заболеваний гемофилией, примерно двадцать процентов отводится под гемофилию группы В. Болеют лица мужского пола. Гены, отвечающие за проявление гемофилии А и гемофилии В локализованы в разных участка Х-хромосомы. Уровень фактора Кристмаса у больных составляет только 2,5-6% нормы. Средняя продолжительность жизни больного с гемофилией В составляет 22 года.

При гемофилии В кровотечение начинается не сразу после травмы, а спустя продолжительное время, и продолжается очень долго, в связи с патологией в функции свертываемости крови. В популяции гемофилия В встречается в 5 раз реже, чем гемофилия А.

***Гемофилия С***

Генетические дефекты, обусловливающие дефицит коагуляционного фактора XI, называют гемофилией С. Это аутосомно-доминантное заболевание. Проявляется умеренной кровоточивостью, изредка бывают гемартрозы или гематомы, а также послеоперационные кровотечения. У женщин с таким заболеванием бывают обильные и продолжительные менструации. Клинически дефицит фактора XI асимптоматичен. Лечение включает переливание плазмы крови или концентратов, содержащих недостающий фактор.

1. **Болезни обмена металлов**

***Болезнь Коновалова-Вильсона***

Это наследственное, аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется поражением печени и нервной системы из-за нарушения обмена меди в организме. Медь накапливается в тканях печени, мозга, почек, роговицы, характерно повышенное выделение меди с мочой при пониженном содержании её в сыворотке. Уровень церулоплазмина понижен. В почечных канальцах нарушен перенос аминокислот, глюкозы, мочевой кислоты и фосфата. Для болезни Вильсона-Коновалова типичным симптомом является кольцо Кайзера-Флейшера – отложение пигмента, содержащего медь, по периферии роговицы глаза.

Патогенез болезни не выяснен. Почти половина больных происходит от браков между родственниками.

Лечение болезни Вильсона-Коновалова проводится пожизненно и осуществляется в основном в амбулаторных условиях. Оно является комплексным и включает немедикаментозные методы, медикаментозные методы - прием препаратов, уменьшающих отложение меди в организме, а также хирургические методы в далеко зашедших случаях заболевания.

***Гемохромотоз***

Это состояние, возникающее из-за избыточного накопления железа в организме, которое может приводить к последующим проблемам, например, повреждению печени, болям в суставах, ухудшению общего состояния. Причиной гемохроматоза являются ненормальные гены, поэтому заболевание чаще всего встречается в семье. В большинсве случаев оно наследуется доминантно (с неполной пенетрантностью), а при раннем развитии – рецессивно, причём в обоих случаях проявление ограничено мужским полом. У гетерозиготных обнаруживается усиленная пигментация кожи.

Избыток железа обусловлен его избыточным всасыванием в желудочно-кишечном тракте. Спустя какое-то время железо накапливается в тканях организма, вызывая перегрузку железом. Признаками перегрузки железом могут быть боли в суставах, слабость, изменение цвета кожи, повреждение печени вплоть до цирроза, сердечная недостаточность, сахарный диабет и в редких случаях заболевания щитовидной железы или рак печени.

Для лечения болезни большинству людей требуется удаление части крови из организма. Это приводит к удалению избытка железа из организма и снижает его уровень. Также используется терапия хелатами, которые связывают и выводят железо из организма. Они вводятся в виде капельниц.