

Генетичні основи метаболічних хвороб.

Аліментарні захворювання – це патологічні стани, зумовлені нестачею або надлишком необхідних для життєдіяльності харчових речовин, недостатньою або надлишковою енергетичною цінністю їжі.

КЛАСИФІКАЦІЯ АЛІМЕНТАРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1. Первинні аліментарні захворювання – захворювання, причинно-патогенетичною основою яких є неадекватне (недостатнє або надмірне) споживання незамінних харчових речовин і (або) джерел енергії.

I. Захворювання, що пов'язані з нераціональним харчуванням:

1.1. Захворювання з повним голодуванням або частковим недоїданням.

1.2. Захворювання часткової недостатності харчування.

1.2.1. Білкова недостатність (квашіоркор).

1.2.2. Білково-енергетична недостатність (аліментарна дистрофія, аліментарний маразм).

1.2. Захворювання часткової недостатності харчування.

1.2.3. Вітамінна недостатність (цинга, пелагра, бері-бері).

1.2.4. Мінеральна недостатність (ендемичний зуб, карієс).

1.2.5. Недостатність ПНЖК.

1.3. Хвороби надлишкового харчування.

1.3.1. Енергетична надлишковість (ожиріння, цукровий діабет, метаболічний синдром).

1.3.2. Білкова надлишковість (подагра, сечокислий діатез, сечокам'яна хвороба).

1.3.3. Жирова надлишковість (атеросклероз). - надлишкове надходження тригліцеридів (жирів тваринного походження) - надлишкове надходження холестерину

1.3.4. Вітамінна надлишковість (гіпервітаміноз А, Д, Е).

1.3.5. Мінеральна надлишковість (гіпермікроелементози)

1.4. Хвороби, пов'язані з неправильним режимом харчування (гастрити, виразкова хвороба шлунку та 12-палої кишки).

2. Вторинні аліментарні захворювання – пов'язані з порушенням процесів травлення, засвоєння, транспорту нутрієнтів, зумовлених захворюваннями різних органів і систем.

-Мальдгестія (порушення розщеплення) і мальабсорбція (порушення всмоктування) нутрієнтів - захворювання органів травлення (хронічний ентерит, хвороба Крона, виразковий коліт, хронічний рецидивуючий панкреатит, інш.)

-Полінутрієтна недостатність (полігіповітаміноз, білково-енергетична недостатність) - інфекційні захворювання, хірургічні операції, онкологічні хвороби, хіміо- та променева терапія, інш.

- Генетично-обумовлені захворювання – цукровий діабет, ожиріння, гіпертонія, атеросклероз, порушення обміну і функцій вітамінів.

- Підвищена втрата нутрієнтів – вторинний залізодефіцит (анемія), гіпокальціємія.

3. Захворювання, які пов'язані аліментарними чинниками ризику – захворювання мультифакторіальної природи, генетично або спадково обумовлені.

Цукровий діабет - Ожиріння - Атеросклероз - Ішемічна хвороба серця - Гіпертонічна хвороба - Деякі злоякісні захворювання - Подагра - Ферментопатії - Харчова алергія.

4. Захворювання, що пов'язані з харчовою непереносимістю, в тому числі ферментопатії.

4.1. Істинна харчова алергія – індивідуальні імуноконфліктні реакції на окремі білкові компоненти їжі, нешкідливі для більшості людей. Харчова алергія належить до atopічних форм і зумовлена здатністю організму відповідати на харчові антигени утворенню антитіл.

4.2. Харчова псевдоалергія – патологічний процес, який клінічно подібний до харчової алергії, але не має першої, імунологічної стадії розвитку. Псевдоалергія часто лежить в основі індивідуальної непереносимості їжі.

4.3. Харчова ідіосинкразія (патологічний процес, зумовлений кишковими ферментопатіями – природженими або набутих дефіцитом травних ферментів. - Лактозна ферментопатія - Глютенова хвороба (целиакія) – Фенілкетонурія)

4.4. Психогенна харчова непереносимість (психосоматична проблема, пов'язана з національними традиціями, харчовими звичками, релігійними приписами та обмеженнями). Клінічні реакції з боку травної системи на продукти, які за національними традиціями даної країни (м'ясо зміїв, ящірки, собаки тощо), релігійними приписам (свинина у мусульман, яловичина у індуїстів тощо) або індивідуальними звичками не вживають. Непереносність це виникає, якщо даний продукт не був розпізнаний під час або після їжі. Це відрізняє психогенну харчову непереносність від харчової алергії, псевдоалергії та ідіосинкразії у разі кишкової ферментопатії.

5. Захворювання, що пов'язані із споживанням недоброякісної та небезпечної їжі.

Генетично детерміновані патології людини, а саме спадкові захворювання обміну речовин (метаболічні хвороби) займають одне з основних місць серед 20000 загальних хвороб. Уроджені порушення метаболізму (ВПМ) – фенотипічно і генетично гетерогенна група захворювань. На сьогоднішній день визначені більш ніж 1000 різних ВПМ. Кумулятивна частота їх становить понад 1 на 800.

Обмін речовин у організмі людини забезпечується величезною кількістю послідовних етапів, які регулюються ферментами. Ферменти кодуються генами. В нормі ці гени забезпечують можливість ферментних систем ефективно працювати, однак в процесі еволюції, з погіршенням умов зовнішнього і внутрішнього середовища, в геномі людини відбуваються різноманітні мутації (порушення спадкової інформації), які спричиняють розвиток спадкової патології.

Більшість метаболічних порушень є результатом вродженої недостатності визначеного ферменту, викликаного генетичним блоком. Зниження або відсутність функціональної активності того чи іншого ферменту зумовлюють збої біохімічних реакцій в організмі, що призводять до накопичення одних проміжних продуктів, утворення нових метаболітів та дефіциту інших – кінцевих продуктів, і тим самим спричиняють розвиток патологічного процесу.

З генетичної точки зору, у людини можна виділити:

1. спадкові хвороби, що виникають унаслідок пошкодження генетичної інформації.
2. хвороби зі спадковою схильністю (мультифакторіальні) - це хвороби, які розвиваються в осіб з певною генетичною характеристикою під впливом факторів довкілля.

3. неспадкові хвороби.

Причинами **спадкових хвороб** є геномні, хромосомні та генні мутації. Геномні мутації пов'язані зі зміною кількості хромосом. Хромосомні мутації пов'язані зі зміною структури хромосом.

Хромосомний комплекс людини (каріотип) складається із 23 пар хромосом, з яких 22 пари – називаються аутосоми, а 23-тя пара – статеві хромосоми. Хромосома складається із ДНК та білка, зв'язаних разом.

Генні мутації - це молекулярні зміни на рівні ДНК. Для спадкових хвороб характерним є **клінічний поліморфізм**, при якому спостерігається різноманітність клінічних і лабораторних проявів хвороби. Причинами клінічного поліморфізму є генетичні фактори і фактори навколишнього середовища. Генетичні причини клінічного поліморфізму зумовлені 1) генетичним поліморфізмом та 2) взаємодією генів.

Отже, якщо уявити, що ген – ділянка молекули ДНК, яка кодує один білок, то поліморфізм гену проявляється в тому, що він може бути у різних якісних станах – це називається алелями.

Наприклад, ген А – відповідає за синтез ферменту Х. Цей ген завжди є у кожній людині, до того ж у 2х копіях (на обох гомологічних хромосомах, що дістаються від батьків). Але сам ген А може бути у формі А1 або А2 або А3 або А4, тобто має 4 можливих алеля.

Якщо у людини ген А у формі А1, то фермент Х – найбільш активний, якщо А2- активність ферменту дещо знижена, якщо А3 – фермент ледь активний і якщо А4 – активність ферменту дорівнює 0, тобто можна взагалі казати про відсутність ферменту.

Кількість можливих алелів для кожного гену різна. Існують гени, які мають лише 2 алеля і тоді їх прояв легше передбачити (за законами Менделя). Але частіше гени мають поліалельний стан.

Кожна людина має щонайменш 20 000 різних генів. І якщо уявити, що більшість з генів є поліалельними, то зрозуміло, що комбінація алелів по всіх генах для кожної людини є абсолютно унікальною, а відповідно і особливості протікання всіх процесів в організмі – також особистими.

Але це ще не все. Гени впливають один на одного. Тобто певні алелі гену А можуть активувати або блокувати або доповнювати ген В та ген С. І навпаки. Тобто в результаті – набір ознак та особливостей протікання метаболічних процесів в організмі визначається як наявністю певних алелів по кожному гену, так і їх взаємним впливом.

Крім того не забуваємо, що кожен ген ми маємо в 2х варіантах (від кожного з батьків).

Ознаки, успадкування яких підлягає закономірностям, що встановлені Г.Менделем, контролюються одним геном (моногенні), що має лише 2 алелі

Домінантні менделювальні нормальні ознаки людини	Рецесивні нормальні ознаки успадкування:
карі очі, -великі очі, -темне волосся, -колір шкіри смуглий, -ластовиння є, -косий розріз очей,	блакитні очі, -маленькі очі, -світле волосся, - колір шкіри білий, -прямий розріз очей, -прямий ніс,

<ul style="list-style-type: none"> -ніс із горбинкою, -широка щілина між різцями, -зуби великі, виступають уперед, -ямочки на щоках, -лисина у чоловіків, -біле пасмо волосся, -мочка вуха вільна, -повні губи, -краще володіння правою рукою, -кров резус-позитивна, -антигени системи АВ0, -здатність згортати язик трубочкою. 	<ul style="list-style-type: none"> -вузька щілина між різцями або її відсутність, -звичайна форма і розміщення зубів, -відсутність ямочок на щоках, -рівномірна пігментація волосся, -відсутність ластовиння, -мочка вуха приросла, -губи тонкі, -краще володіння лівою рукою, -кров резус – негативна, -група крові за системою АВ0 – 0(1) -нездатність згортати язик трубочкою.
--	--

Патологічні ознаки, які успадковуються домінантно	Патологічні ознаки, які успадковуються рецесивно:
<ul style="list-style-type: none"> карликова хондродистрофія, -полідактилія, брахідактилія, -поліпоз товстої кишки, -еліптоцитоз (еліпсоподібна форма еритроцитів). 	<ul style="list-style-type: none"> -дальтонізм (кольорова сліпота), -альбінізм (відсутність пігментів), -фенілкетонурія, -галактоземія, -фруктозурія

Для спадкових захворювань характерний **прогресивний перебіг** (постійне погіршення загального стану з наростанням негативних симптомів у пацієнта). Наприклад, для фенілкетонурії, за відсутності лікування, з ростом дитини спостерігається виникнення та зростання симптомів психомоторного відставання, формування розумової відсталості та вторинної мікроцефалії; для хвороби Тей-Сакса, починаючи з 6-місячного віку, розвивається демієлінізація нервових волокон, яка поступово призводить до смерті. Генетичною основою прогресивності є безперервне функціонування патологічного гена, що порушує нормальне функціонування клітин, тканин та органів і відсутність продукту мутантного гена, що призводить до декомпенсації. Ступінь хронізації та прогресивності для одного і того самого захворювання (синдрому) може відрізнитися.

Відомо, що мутантний ген не завжди проявляється фенотипово, а якщо проявляється, то ступінь прояву може бути різним у різних хворих. Вірогідність або частота проявів ознаки (хвороби) у носія такого гена називається **пенетрантністю**, а ступінь вираженості дії гена називається експресивністю. Якщо наявність цього гена є єдиною умовою для прояву, то говорять про 100% пенетрантність, а якщо не у всіх випадках – то про неповну пенетрантність. Одне і те саме захворювання може мати різний перебіг навіть у членів однієї родини. При цьому мають на увазі різну експресію гена. Інколи прояви настільки незначні, що їх важко виявити.

Практично для всіх форм спадкової патології характерна множинність уражень, що обумовлено **плейотропною дією гена** (здатністю контролювати розвиток ознак організму). Наприклад, при синдромі Марфана наявні ураження кісткової, серцево-судинної системи та органів зору; при синдромі Лоуренса-Муна уражені кісткова, сечостатева, ендокринна системи та органи зору; при галактоземії – наявні ураження печінки, центральної нервової системи, органів зору.

Для спадкових захворювань характерний сімейний характер патології, тобто повторення аналогічних випадків у членів однієї сім'ї. Разом з тим наявність захворювання тільки в одного із членів (спорадичний випадок) не виключає спадкового характеру патології. Подібна ситуація може бути обумовлена в ряді випадків: наявністю домінантної мутації (що виникла як в автосомній, так і в Х-хромосомі одного із батьків), чи явищами неповної пенетрантності домінантного гена, чи гетерозиготним носійством обох батьків, чи наявністю рецесивної Х - зчепленої патології.

Клінічний поліморфізм спадкової патології, що визначається одним геном, може проявитися різною тяжкістю та **часом маніфестації**. Наприклад, хорея Гентингтона, середній вік маніфестації якої 40 років, може початися в дитячому віці, а в деяких випадках дебют захворювання спостерігається після 60 років.

Згідно із сучасною **класифікацією метаболічних хвороб** виділяють:

1. Порушення проміжного метаболізму
 - 1.1. Порушення метаболізму амінокислот (аміноацидопатії):
 - 1.2. Порушення окислення жирних кислот та ектогенезу.
 - 1.3. Порушення вуглеводів і їх транспортування:
 - порушення метаболізму галактози і фруктози;
 - порушення метаболізму гліцерину;
 - порушення глікогенезу і накопичення глікогену;
 - порушення транспортування вуглеводів.
 - 1.4. Мітохондріальні порушення.
 - 1.5. Порушення, пов'язані з недостатністю вітамінів.
 - 1.6. Порушення транспортування амінокислот.
 - 1.7. Порушення метаболізму пептидів.
 - 1.8. Порушення метаболізму мінералів (міді, заліза, цинку).
2. Порушення біосинтезу і розщеплення складних молекул
 - 2.1. Порушення метаболізму пуринів і піримідинів.
 - 2.2. Лізосомні хвороби накопичення.
 - 2.3. Порушення метаболізму ізопреноїдів і стеринів.
 - 2.4. Порушення метаболізму жовчних кислот і гемів.
 - 2.5. Уроджені порушення глікозилювання.
 - 2.6. Порушення метаболізму ліпопротеїнів.
3. Дефекти медіаторів і пов'язані з ними порушення
 - 3.1. Порушення метаболізму гліцину і серину.
 - 3.2. Порушення обміну стеринів і біогенних амінів.
 - 3.3. Порушення метаболізму епсилон-амінобутиратів.

Більшість метаболічних хвороб успадковується **аутосомно-рецесивно**. Аутосомно – тобто гени, що їх визначають, розташовані в нестатевих хромосомах – аутосомах (всі хромосоми, окрім Х – та Y). Рецесивно – тобто мають генотип *aa* (особи з генотипом *AA* та *Aa* - здорові).

Вік маніфестації МХ може бути різним, хоча частіше прояви патології проявляються в перші дні життя (наприклад, хвороба “кленового сиропу” маніфестує на 5-7-й день життя). Період ризику – це друге півріччя життя, коли дитина починає вживати різноманітну їжу. Хвороби, високодозована стероїдна терапія, травми, голодування можуть провокувати порушення у будь-якому віці.

1. Порушення обміну амінокислот (Фенілкетонурія (ФКУ). Гістидинемія. Цистинурія. Гомоцистинурія. Лейциноз. Тирозиноз. Цистиноз. Алкаптонурія).

Фенілкетонурія

Фенілкетонурія належить до автосомно-рецесивного захворювання амінокислотного обміну, яке досить добре вивчене. Розроблені заходи щодо своєчасного виявлення цієї патології та профілактики інвалідності.

Прояви захворювання пов'язані з недостатністю печінкового ферменту *фенілаланінгідроксилази*. В результаті нестачі ферменту порушується процес гідроксилування фенілаланіну в тирозин, що зумовлює накопичення фенілаланіну (ФА) в крові, виділення великої кількості фенілпіровиноградної кислоти з сечею і порушення формування мієлінової оболонки аксонів у ЦНС (в нормі вміст фенілаланіну крові 6,05-12,1 мкмоль/л, а при ФКУ підвищується в 20-60 разів). Локус ФКУ знаходиться в 12-й хромосомі.

Частота ФКУ в Україні становить 1:7000-8000. Для більшості сімей можлива молекулярно-генетична пренатальна діагностика для виявлення гетерозигот (1% популяції населення становлять гетерозиготи). Діти з ФКУ народжуються здоровими, але в перші тижні після народження, в зв'язку з надходженням фенілаланіну з молоком матері, розвиваються клінічні прояви: підвищена збудливість, гіперрефлексія, підвищений тонус м'язів, тремор, судомні епілептиформні напади (у половини дітей), характерний мишачий запах. У першу чергу діти починають втрачати нервово-психічні навички, що вже сформувалися. Надалі відмічається відставання в розвитку. Часто наявні вроджені вади розвитку (вади серця, порушення формування скелета, незрощення м'якого піднебіння, дрібні дисгенезії (деформації вушних раковин, виступаюча вперед нижня щелепа, дисплазія обличчя) та ін. Оскільки порушення обміну фенілаланіну призводить до зниження тирозину, то одним із проявів ФКУ є порушення утворення меланіну, через це відмічається зменшена пігментація шкіри та волосся, радужки очей. За відсутності лікування розумова відсталість досягає ступеня ідіотії.

2. Спадкові дефекти обміну вуглеводнів (Галактоземія. Глікогенози. Фруктоземія)

Галактоземія успадковується за автосомно-рецесивним типом. Частота галактоземії коливається від 1:18000 до 1:187000. За частотою галактоземія займає друге місце після фенілкетонурії. Частота гетерозиготного носійства гена галактоземії 1% -10%. У хворих на галактоземію відмічається відсутність або значне зниження ферменту *галактозо-1-фосфат-уриділтрансферази*, що приводить до накопичення у крові та тканинах галактози та токсичного галактозо-1-фосфату. Збільшення кількості галактози спостерігається також у спинномозковій рідині, сечі. Відмічається ураження печінки, мозку, нирок, розвиваються катаракта, жовтяниця, гепатомегалія, диспепсія, можливе відставання розумового розвитку.

У першу добу після народження дитина виглядає здоровою. Зазвичай клініка захворювання проявляється через кілька днів (2-3-тя доба життя) після вживання грудного молока (блювання, пронос, схуднення, дитина відмовляється від груді, з'являється жовтяниця. Рано з'являється та довго триває жовтяниця різного ступеня тяжкості. Швидко розвиваються гепатомегалія, цироз печінки, збільшується живіт (асцит). Диспептичні

явища приводять до дистрофії, порушення психомоторного розвитку і можуть бути причиною смерті.

Лікування потрібно розпочинати якомога раніше. Діти повинні до 3 років одержувати їжу без лактози (мигдальне чи соєве молоко), згодом їм добавляють екстракти овочів та м'яса, білкові гідролізати, які не містять лактози. Лікування – виключення із меню молока.

Фруктоземія (непереносимість фруктози) – захворювання, при якому організм не в змозі повноцінно засвоювати фруктозу і певна її кількість (10-20%) виділяється із сечею (фруктозурія). Частота захворювання 1:130000, тип успадкування – автосомно-рецесивний.

В основі захворювання лежить недостатність *фруктозо-1-фосфатальдолази*, що призводить до накопичення фруктози в крові та виділення її із сечею. Частіше хворіють хлопчики. Клініка захворювання зумовлена накопиченням у крові фруктозо-1-фосфату. При вживанні фруктози у цих хворих настає гіпоглікемія.

Захворювання проявляється з моменту вживання дітьми соків, фруктів, молочних сумішей. При цьому з'являються блювання, анорексія, розвивається тяжка гіпотрофія, уповільнюється ріст, можливі гіпоглікемічні стани після вживання фруктів (різка блідість, кволість, пітливість, артеріальна гіпотензія, блювання, втрата свідомості, судоми, виражена гіпоглікемія). Катаракти при фруктоземії не буває, розумовий розвиток не страждає. З віком стан дітей покращується і вони можуть вживати незначну кількість фруктів без проявів непереносимості

Лікування складається із дієтотерапії (виключення продуктів, які містять фруктозу). В їжу використовують молоко та молочні продукти, яйця, жири, злаки.

Непереносимість лактози – спадкова патологія обміну речовин, обумовлена недостатністю *лактази*, при якій організм не може повноцінно засвоювати лактозу. Розпад лактози при дефіциті лактази призводить до підвищення осмотичного тиску в кишечнику та появи проносу.

Симптоми захворювання проявляються з перших днів життя при вживанні молока. У дитини з'являються рідкі випорожнення, метеоризм, розвиваються ексикоз, гіпотрофія. Диспепсія, яка виникає, не піддається стандартному лікуванню. Захворювання має важкий перебіг і призводить до гіпотрофії, що не піддається стандартному лікуванню, а потім і смерті. При своєчасно встановленому діагнозі – прогноз сприятливий.

Лікування - виключення лактози з харчування дитини (безлактозні суміші). Молоко замінюється мигдалевим чи соєвим. Галактозу та глюкозу також включаємо в меню – вони переносяться добре.

Недостатність лактази особливо часто трапляється у мешканців східних країн та населення Північної Америки. Непереносимість лактози також збільшується з віком. Для людей із непереносимістю лактози існує декілька варіантів харчування: деякі з них здатні вживати продукти, що пройшли процес молочнокислого бродіння (наприклад, сир, кефір), оскільки в цих продуктах лактоза перетворена бактеріями на молочну кислоту. Ті, у яких непереносимість розвинена дуже сильно, можуть вживати спеціальні молочні продукти, що містять дуже незначну кількість лактози. Так, наприклад, у молоко, призначене для людей із непереносимістю лактози, штучно додається фермент лактаза, який одержують із дріжджів. Крім того, існує можливість приймати фермент лактазу у вигляді таблеток разом із молочними продуктами. Лактоза, гідролізуючись на галактозу та глюкозу, є основним

джерелом надходження галактози до організму дитини. Галактоза входить до складу цереброзидів білої речовини мозку. Крім того, лактоза є субстратом для росту молочнокислих бактерій кишечника. Таким чином, безлактозна дієта не є оптимальною в дітей із лактазною недостатністю.

Непереносимість сахарози - вроджена патологія, яка характеризується недостатністю чи відсутністю *сахарази*, в результаті чого в кишечнику зростає концентрація сахарози. При цьому виникає бродіння, посилюються перистальтика та слиноутворення. Захворювання проявляється при переході на штучне чи змішане вигодовування (вживання сахарози) із молочними сумішами чи соками. Розвивається пронос, який не піддається стандартному лікуванню. Гіпотрофія, анемія, гіповітамінози. При призначенні дієти з виключенням сахарози настає видужання на 10-12-й день. Рекомендується широке використання в раціоні овочів і фруктів, основним вуглеводним компонентом яких є фруктоза (шпинат, цвітна та брюссельська капуста, зелений горошок, помідори, салат, стручкова квасоля, вишня, лимони). Як підсолоджувач можна використовувати фруктозу або глюкозу

Глікогеноз, або глікогенна хвороба, досить поширена та складна за характером ферментних порушень група захворювань. Частота захворювання 1:40000. Характерним симптомом хвороби є накопичення глікогену в різних органах і тканинах (печінка, м'язи, нирки, міокард та ін). При деяких формах *порушений синтез глікогену*, а при інших *вроджений дефіцит ферментів (глюкозо-6-фосфатази, аміло-1,6 глюкозидази, міофосфарилази та ін.)*, які беруть участь в утилізації глікогену. У клініці захворювання на перше місце виступають порушення тих органів, у яких переважно накопичується глікоген. При цьому різко збільшена печінка. М'язова кволість при цьому прогресує. Прогноз при глікогенозі серйозний.

Непереносимість крохмалю (дефіцит *амілази* підшлункової залози). Амілаза підшлункової залози гідролізує полісахаридний ланцюг крохмалю. При дефіциті амілази підшлункової залози гарний лікувальний ефект досягається шляхом призначення замісної терапії ферментними препаратами.

Гемолітичні анемії, зумовлені дефіцитом ферментів обміну вуглеводів у еритроцитах

- дефіцит *глюкозо-6-фосфатдегідрогенази*;
- дефіцит *фосфоглюконатдегідрогенази*;
- дефіцит *глутатіонредуктази*;
- дефіцит *відновленого глутатіону*;
- дефіцит *піруваткінази*;
- дефіцит *глюкозофосфатізомерази*;
- дефіцит *гексокінази*;

3. Лізосомні хвороби. Мукополісаридози. Гліколіпідози

Лізосомні хвороби - це важкі спадкові захворювання, які виникають унаслідок зниження специфічних ферментів лізосом. Ферменти беруть участь у певному етапі обміну компонентів білків, вуглеводів та ліпідів. У результаті недостатності ферментів (активність лізосомних ферментів не перевищує 10-20% від норми) спостерігається накопичення субстрату (хвороби накопичення – тизауринози). При цьому порушується функція клітин

різних тканин організму, і, як наслідок, проявляються клінічні симптоми тяжкого прогресуючого захворювання з ураженням багатьох органів та систем. Відомі більше 40 лізосомних захворювань (ЛХ). Частота патології 1:5000. Причиною порушення активності ферментів при ЛХ є генетичний дефект. Більшість генів при ЛХ уже ідентифіковані і відома їх локалізація.

Тип спадкування автосомно-рецесивний (АР), рідше рецесивний, зчеплений з Х-хромосомою.

4. Муковісцидоз (МВ) - це найбільш поширене моногенне спадкове захворювання з автосомно - рецесивним типом успадкування, яке можна характеризувати як екзокринопатію. Основними проявами МВ є: хронічний обструктивний процес у дихальних шляхах, що супроводжується бактеріальною інфекцією, порушення системи травлення з недостатністю екзокринної функції підшлункової залози, підвищений вміст електролітів у потовій рідині.

Частота захворювання серед новонароджених 1:1000-3500. Частота гетерозиготного носійства 5% і більше. Ген муковісцидозу розташований у 7-й хромосомі (на довгому плечі хромосоми 7 (далі - 7q31))

Причиною характерних патологічних змін є наявність мутацій в обох алелях гена, Цей ген контролює синтез трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ), який функціонує як хлорний канал на поверхні епітеліальних клітин. Порушення транспорту іонів хлору збільшує реабсорбцію натрію клітинами, змінює електролітний склад та зневоднює секрет екзокринних залоз, що і стає причиною патофізіологічних процесів в організмі й розвитку основних клінічних проявів. Спостерігається згущення секрету залоз, що утруднює евакуацію їх секрету та вторинні зміни: хронічна бронхіальна інфекція стають фоном для повторних респіраторних захворювань, порушена гуморальна система місцевого імунітету, як противірусного, так і протибактеріального. Патоморфологічні зміни при муковісцидозі найбільш виражені також у підшлунковій залозі (недостатність екзокринної функції), кишечнику, печінці, репродуктивній системі.

Хоча у вивченні етіології, патогенезу целиакії та муковісцидозу останніми роками досягнуто успіхів, проте ще досить часто ці захворювання діагностуються пізно. Тривалість життя при муковісцидозі в Україні ще значно нижча, ніж у Європейському співтоваристві. Найближчим часом буде впроваджено скринінг новонароджених на муковісцидоз, що дасть змогу діагностувати це захворювання в періоді новонародженості. Від правильно та своєчасно встановленого діагнозу залежить ефективність призначеного лікування.

5. Целиакія – хронічне прогресуюче захворювання, що характеризується дифузною атрофією мікрроворсинок тонкої кишки, яка розвивається внаслідок *непереносимості білка (глютену) клейковини злаків*.

Целиакія – **найбільш часте генетичне захворювання в Європі** (3-13:1000), де хворіє близько 2,5 млн осіб. В Італії хворіє приблизно 1 людина з 200, в Ірландії - 1 з 300. В осіб китайського, японського та африканського походження хвороба виявляється рідко. В Італії, наприклад, де целиакія зустрічається часто, обстежують усіх дітей віком до 6 років для своєчасного виявлення хвороби

Целиакія вважається мультифакторіальним захворюванням. Захворювання належить до числа тих, етіологія яких добре вивчена. У хворих відмічені підвищена чутливість і

несприятливий вплив глютену, що міститься в житі, пшениці, ячмені. Як відомо, у пшениці міститься від 7 до 15% білка, 98% якого є глютен. Токсичні властивості на організм при целиакії має тільки проламін, що входить до складу глютену разом із альбуміном, глобуліном та глютеніном. Найбільше проламіну міститься в просі (55%), пшениці та житі (35-37%), в ячмені (до 10%), кукурудзі (6%), а в гречці лише 1%. Проламін за своїм складом неоднорідний і його токсичність у різних злаках різна. У пшениці проламін називають гліадином, у житі – секаліном, у ячмені – гордеїном, у вівсі – авеніном, у кукурудзі – зеїном. Встановлено, що проламін гречки та кукурудзи не викликає целиакії і не містить у своєму складі проліну.

Захворювання належить до мультифакторіальних захворювань. Установлений зв'язок між ризиком захворювання та деякими антигенами HLA-системи II класу (B8, DR7, DR3<DQ2, DQ8). Люди з такими комбінаціями мають генетичну інформацію, що сприяє схильності до розвитку хвороби. Встановлено місце розташування локуса CELIAC1 на хромосомі 6p21.3, CELIAC2 на хромосомі 5q31-33, CELIAC3 на хромосомі 2q33. Зараз немає сумніву про важливу роль HLA-DQ2 та HLA – DQ8 у механізмі розвитку целиакії. Необхідно відмітити, що можливий і придбаний варіант захворювання глютенчутливою ентеропатією після перенесених кишкових інфекцій, тривалого використання антибіотиків (неоміцину та мономіцину), вірусної хвороби

Для активного прояву целиакії потрібне поєднання 3 факторів: спадковості, наявності в їжі глютену і пускового чинника (емоційний стрес, вагітність, операція, вірусна інфекція).

Слово «вилікуватися» не підходить до цієї хвороби. Хворий може бути абсолютно здоровий тільки за умови суворого дотримання дієти впродовж усього життя. Мінімальне її порушення (100 мг глютенмісного продукту одноразово або 1/6 чайної ложки пшеничного борошна) може призвести до тяжких наслідків.

Аглютенна дієта призначається протягом усього життя: повністю виключаються житній і пшеничний хліб, круп'яні та кондитерські вироби з борошна, ковбаси, сосиски, м'ясні консерви, майонез, морозиво, вермішель, макарони, шоколад, пиво та інші продукти, що містять злаки. Дозволяються продукти з рису, кукурудзи, сої, а також молоко, яйця, риба, картопля, овочі, фрукти, ягоди, горіхи. Включення до раціону м'яса, вершкового і рослинного масла, маргарину, кави, какао, чаю залежить від індивідуальної переносимості цих продуктів.

6. Вроджений гіпотиреоз

Вроджений гіпотиреоз – клінічний симптомокомплекс, обумовлений вродженою гіпофункцією щитоподібної залози.

Термін "мікседема" означає слизовий набряк шкіри та підшкірної клітковини. Частота вродженого гіпотиреозу становила 1:2640.

Причини природженого гіпотиреозу:

- порушення морфологічного розвитку щитоподібної залози;
- генетично детерміновані порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів - дефекти ферментних систем (зокрема пероксидази);

Тиреоїдна недостатність проявляється сповільненням усіх процесів обміну за рахунок пригнічення активності різних ферментів. Білковий спектр крові змінюється в бік підвищення глобулінових фракцій і розвивається муцинозний набряк. Пригнічується вуглеводний та жировий обмін, підвищується рівень холестерину, тригліцеридів, бета-ліпопротеїдів. При цьому порушується також водний та електролітний обмін.

При гіпотиреозі знижується скоротлива здатність міокарда, зменшується серцевий викид. Найбільш тяжкі наслідки гіпотиреозу проявляються гальмуванням розвитку тканини мозку, зменшенням його маси, порушенням мієлінізації провідних шляхів. Особливо відчутні тяжкі порушення у дітей перших місяців та років життя.

Усі ці порушення призводять до різкої затримки психічного та фізичного розвитку дитини.