

**ПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ОРГАНА ЗОРУ У ПАЦІЄНТІВ З
МУКОПОЛІСАХАРИДОЗОМ****О.П. Вітовська; Н.О. Пічкур, Т.В. Сквепень, Л.О. Войтко**

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Київський міський метаболічний центр
Український медичний центр дитячої офтальмології
та мікрохірургії ока НДСЛ
«ОХМАТДИТ»*

Вступ

Спадкові хвороби органа зору являються причиною сліпоти приблизно в 42-84% випадків і, незважаючи на невелику поширеність, посідають важливе місце у ланці охорони здоров'я, оскільки є основним чинником інвалідизації дитячого населення [2]. За даними світової літератури близько 5% новонароджених з'являються на світ з тією чи іншою генетичною патологією, яка у 60% випадків скорочує тривалість життя і у 70% зменшує репродуктивні можливості [1]. Отже, медична генетика, що вивчає етіологію, патогенез, клінічні прояви спадкової патології та забезпечує розробку методів профілактики та лікування спадкових захворювань, та медико-генетичне консультування є важливою складовою сучасної офтальмології. Основними напрямками офтальмогенетики є вивчення генетично - обумовленої патології органа зору як ізольованої, так і такої, що входить у склад синдромів; визначення тактики адекватного комплексного терапевтичного та хірургічного лікування генетичної патології органа зору; визначення можливого генетичного прогнозування, виявлення членів сімей з до клінічною стадією захворювання; формування, ведення реєстру сімей зіспадковими захворюваннями очей та їх спостереження; розробка науково - практичних програм, інформаційного забезпечення, рекомендацій, щодо ранньої діагностики та профілактики, патогенетично орієнтовної терапії та можливого хірургічного лікування спадкових захворювань органа зору; підготовка та підвищення кваліфікації сімейних лікарів, офтальмологів, медичних генетиків, тощо [2].

Важливе місце серед генетичних захворювань, при яких уражається орган зору, належить хворобам накопичення. На даний час зареєстровано більше 40 таких захворювань. Особливе значення серед них мають мукополісахаридози (МПС), оскільки майже при кожному з 9-ти типів зустрічаються ті чи інші зміни з боку очей.

Поширеність МПС в світі складає 1 на 162000 новонароджених. За даними національних общин хворих на МПС всього у світі цією патологією страждає близько 1500 людей. Згідно епідеміологічних досліджень захворюваність на МПС у різних країнах коливається від 1 : 15000 (в Чехії) до 1 на: 156000 (в Німеччині). Так, за даними літератури в Австрії цей показник складає 1 : 78000 новонароджених; у Франції - 1: 80000; в Австралії - 1 : 136000; у Голландії - 1: 149000 та у Великобританії - 1: 150000 новонароджених[18].

На жаль, в доступній літературі даних щодо захворюваності на МПС в Україні не має.

Мета роботи – вивчити за даними літератури зміни органу зору при різних типах МПС.

Матеріалами роботи слугували джерела літератури за період 1992 -2013 роки відносно етіології, патогенезу, клінічних проявів та лікування МПС E 76.0- E 76.2 за Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10) .

Отримані результати та їх обговорення

МПС вперше були описані С.Хунтері 1917 р. Автор спостерігав двох братів у віці 8 и 10 років, що мали порушення опорно-рухового апарату, гепато-сплено і кардіомегалію, а також зниження інтелекту. У 1919 р. G.Gurler описав ідентичну, але більш важку клінічну картину захворювання двох хлопчиків, що не були родичами. Описана патологія увійшла в літературу під назвою «мукополісахаридози» у 1952 році завдяки дослідженням G.Brante.

МПС - група спадкових хвороб сполучної тканини, обумовлена порушенням обміну глікозаміногліканів (кислих мукополісахаридів) в результаті генетично обумовленої неповноцінності ферментів, що приймають участь у їх розчепленні. Успадковується хвороба за аутосомно- домінантним типом. При МПС уражається система лізосомальних ферментів, що приймають участь у катаболізмі глікозаміногліканів. Таким чином в результаті ферментативної недостатності останні накопичуються в органах і тканинах.

Глікозаміноглікани можна виявити у багатьох органах і тканинах. Так, хондроїтина сульфат та кератансульфат є компонентом

хрящової, кісткової тканини, а також тканин ока; дерматансульфат типовий для шкіри та клапанів серця; гепарансульфат є компонентом мембран нервових клітин і тканин мозку. Відслідковування накопичення глікозаміногліканів дає можливість встановити і прослідити клінічні прояви МПС.

За сучасною класифікацією виділяють дев'ять типів МПС, кожен з яких обумовлений дефіцитом специфічного ферменту, що приймає участь у послідовному розчепленні певного глікозаміноглікану (хондроїтин-дерматан-геперан і кератансульфатів):

1. МПС типа I (синдром Гурлер). Дефект фермента альфа-L-ідуронідази;
2. МПС типа I (синдром Гулера-Шейе). Дефект фермента альфа-L-ідуронідази;
3. МПС типа I (синдром Шейе). Дефект фермента альфа-L-ідуронідази;
4. МПС типа II (синдром Хантер) Дефект фермента ідуронат-сульфатази;
5. МПС типа III (синдром Санфилиппо). Дефект чотирьох ензимів;
6. МПС типа IV (синдром Моркио). Дефект фермента н-ацетилгалактозамін-6-сульфатази;
7. МПС типа VI (синдром Марото-Лами). Дефект фермента арілсульфатази В;
8. МПС типа VII (синдром Слая). Дефект фермента бета-глюкуронідази;
9. МПС типа IX. Дефект фермента гіалуронідази [3].

Діагностика МПС є важливою на ранніх етапах прояву захворювання, оскільки дає можливість своєчасно розпочати замісну терапію та адекватну симптоматичну терапію і, таким чином, продовжити повноцінне життя пацієнтів. У багатьох хворих діагноз МПС тривалий час лишається не діагностованим, що призводить до поступового розвитку необоротних патологічних змін в організмі та в подальшому до передчасної смерті. Більшість таких дітей при народженні не відрізняються від здорових, але по мірі прогресування захворювання мультисистемні ураження дають про себе знати. Найчастіше уражаються нервова, серцево-судинна, гепато-лієнальна системи, кістково-хрящова тканина та орган зору.

Причиною пізньої діагностики найчастіше є значне різноманіття проявів патології та низька обізнаність медичних працівників. Пацієн-

ти можуть тривалий час спостерігатись у ревматолога, невролога, кардіолога залишаючись без остаточного діагнозу [4]. Зміни органа зору у таких пацієнтів найчастіше спостерігаються вже на початку захворювання в результаті накопичення глікозаміногліканів у тканинах ока.

За даними літератури мембрано-зв'язуючі вакуолі, в яких розміщені глікоаміноглікани, були знайдені практично у всіх тканинах ока, що і забезпечило значну кількість очних проявів [5]. До основних з них відносяться - помутніння рогівки, офтальмогіпертензія, глаукома, дистрофія сітківки, атрофія та набряк зорового нерва [5,6]. Окрім того, можеспостерігатись прогресування псевдоекзофтальму через мілкі орбіти, гіпертелоризму, косоокості, гіперметропії та астигматизму [7].

Розглянемо основні з них. **Помутніння рогівки** найчастіше виникає при МПС I, VI, VII-го типів [5]. Найбільш виражене у пацієнтів шостого типу. Причиною його розвитку є структурно змінені кератоцити та колагенові волокна строми рогівки через накопичення в них внутрішньо- та позаклітинно глікозаміногліканів [7, 8]. На ранніх етапах помутніння рогівки може мати безсимптомний перебіг, або ж хворі можуть скаржитись на підвищену світлобоязнь [9]. Цей стан найчастіше має тенденцію до прогресування з поступовим погіршенням гостроти зору, що може призвести до слабкзорості чи сліпоти, особливо при помутнінні в оптичній зоні рогівки [10].

Внутрішньочна гіпертензія та глаукома в основному виявляється у пацієнтів з МПС I та МПС VI типів. Найчастіше вони виникають вторинно в результаті відносного звуження кута передньої камери чи погіршенні відтоку через обструкцію трабекулярної системи [11]. Клінічні прояви є характерними відповідно до типу глаукоми і характеризуються розширенням екскавації, підвищенням внутрішньо очного тиску та звуженням поля зору. В разі пізньої діагностики необоротно призводять до сліпоти.

Дегенерація сітківки частіше спостерігається при МПС I, МПС II, МПС III та МПС IV типів. Причиною її розвитку є відкладання глікозаміногліканів в пігментному епітелії сітківки та фоторецепторах, що в подальшому призводить до їх прогресуючої втрати, розвитку дегенеративних змін сітківки та сприяє розвитку атрофії зорового нерву [12]. На ранніх етапах пацієнти можуть скаржитись на погіршення зору в темряві (гемералопія) [5]. В подальшому виникає звуження полів зору до трубчастого та втрата центрального

зору. Дегенерація сітківки прогресує повільно, при цьому час початку залежить від тяжкості фенотипу. [13].

Набряк диску зорового нерву і атрофія зорового нерва найчастіше виникає при МПС I і МПС VI типах [12]. Внаслідок відкладання глікозаміногліканів у твердій мозковій оболонці та склері виникає потовщення субарахноїдального простору, що призводить до стискання зорового нерва, та в подальшому сприяє розвитку набряку зорового нерва та вторинної атрофії [12,14,20]. Набряк диску зорового нерва може також виникнути через підвищення внутрішньочерепного тиску [14]. Можливий також інший варіант розвитку атрофії, що виникає при безпосередньому відкладанні глікозаміногліканів у гангліозних клітинах і, таким чином, призводить до дегенерації нейронів. Атрофія зорового нерву призводить до зниження контрастної чутливості, звуження полів зору та розвитку в подальшому сліпоти.

Офтальмологічні прояви досить часто виникають на ранніх етапах розвитку МПС [12]. Такі симптоми, як світлобоязнь, куряча сліпота (гемералопія), помутніння рогівки, псевдоекзофтальм, косоокість та зниження зору, досить легко можуть бути виявлені лікарями загальної практики шляхом огляду, опитування пацієнта чи батьків. Тож при наявності нетипового зовнішнього вигляду, перерахованих вище симптомів лікар загальної практики повинен бути настороженим і направити такого пацієнта з метою подальшого обстеження до генетика, педіатра та офтальмолога.

Водночас, необхідно відмітити, що обстеження таких пацієнтів може бути ускладнене через соціальні причини – розлади інтелекту, що ускладнює контакт з пацієнтом; не бажання співпрацювати. На якість діагностики захворювання безумовно впливають і медичні причини. Так, при ураженні рогівки огляд може ускладнюватись світлобоязню [15]; помутніння рогівки може погіршувати візуалізацію очного дна, що призводить до важкості при моніторингу набряку зорового нерва, атрофії зорового нерва, дегенерації сітківки; тяжкі помутніння рогівки та її потовщення можуть ускладнювати оцінку кута передньої камери та рівня внутрішньоочного тиску; існують труднощі диференціальної діагностики змін в полі зору, пов'язаних з глаукомою та дегенеративними змінами сітківки [5, 16, 19]. Все це необхідно враховувати при огляді пацієнтів.

Висновки

1. Таким чином, спадкові хвороби органа зору являється причиною сліпоти приблизно в 42-84% випадків і посідають важливе

місце у ланці охорони здоров'я, оскільки є основним чинником інвалідизації дитячого населення. Важливе місце серед генетичних захворювань, при яких уражається орган зору, належить хворобам накопичення, а саме МПС оскільки майже при кожному з 9-ти типів зустрічаються ті чи інші зміни з боку очей.

2. Діагностика МПС є важливою на ранніх етапах прояву захворювання, оскільки дає можливість своєчасно розпочати замісну терапію та адекватну симптоматичну терапію і, таким чином, зберегти якість життя пацієнтів.

3. Скринінг та рання діагностика МПС сімейними лікарями, спеціалістами, до яких першочергово звертаються пацієнти з даною патологією, а саме - ревматологів, неврологів, кардіологів, офтальмологів, є надзвичайно важливим з точки зору профілактики інвалідності. Зважаючи на частоту офтальмологічних проявів, необхідно удосконалити програму підготовки спеціалістів охорони здоров'я загальної мережі (лікарі дільничні терапевти, лікарі загальної медицини, сімейної практики) та спеціалізованих закладів охорони здоров'я (офтальмологічної служби, лікарі-спеціалісти) з питань скринінгу, діагностики, лікування, диспансеризації та реабілітації хворих МПС.

3. Перспективою подальших досліджень є визначення питомої ваги спадкових факторів у виникненні та прогресуванні офтальмологічної патології у хворих на МПС, розробка та впровадження в практику програм щодо можливої профілактики та ранньої діагностики, що в майбутньому обов'язково відобразиться на показниках якості життя та рівнях інвалідності внаслідок захворювання.

Література

1. Концепція Державної цільової програми «Захист генофонду населення України» / А.М. Сердюк, О.З. Гнатейко, О.Я. Гречанина [та ін.] // Ваше здоров'я. – 2005. – № 20. – С. 9.
2. Хлебникова О.В. Актуальные направления развития офтальмогенетики и их практическое значение [Электронный ресурс] / О.В. Хлебникова, А.В. Хватова. – Режим доступа : <http://www.ophthalmogenetics.ru/pg14/>. – Название с экрана.
3. Бокова Т.А. Орфанные заболевания в практике педиатра: мукополисахаридоз / Т.А. Бокова, Е.В. Лукина, Н.В. Шестериков // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 53–55.
4. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I / G.M. Pastores, P. Arn, M. Beck [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 2007. – Vol. 91, № 1. – P. 37–47.

5. Mucopolysaccharidoses and the eye / J.L. Ashworth, S. Biswas, E. Wraith, I.C. Lloyd // Surv. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 51, № 1. – P. 1–17.

6. Kenyon K.R. Ocular manifestations and pathology of systemic mucopolysaccharidoses / K.R. Kenyon // Birth. Defects Orig. Artic. Ser. – 1976. – Vol. 12, № 3. – P. 133–153.

7. Diagnosis and management of ophthalmological features in patients with mucopolysaccharidosis / S. Ferrari, D. Ponzin, J.L. Ashworth [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 95, № 5. – P. 613–619.

8. [Ocular manifestations in patients affected by Morquio syndrome (MPS IV)]: [article in French] / J. Couprie, P. Denis, N. Guffon [et al.] // J. Fr. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 33, № 9. – P. 617–622.

9. Alroy J. Altered corneal stromal matrix organization is associated with mucopolysaccharidosis I, III and VI / J. Alroy, M. Haskins, D. E. Birk // Exp. Eye Res. – 1999. – Vol. 68, № 5. – P. 523–530.

10. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I / A.M. Martins, A.P. Dualibi, D. Norato [et al.] // J. Pediatr. – 2009. – Vol. 155, Suppl. 4. – P. S32–S46.

11. Dense peripheral corneal clouding in Scheie syndrome / C.G. Summers, C.B. Whitley, E.J. Holland [et al.] // Cornea. – 1994. – Vol. 13, № 3. – P. 277–279.

12. Cantor L.B. Glaucoma in the Maroteaux-Lamy syndrome / L.B. Cantor, J.A. Disseler, F.M. Wilson 2nd // Am. J. Ophthalmol. – 1989. – Vol. 108, № 4. – P. 426–430.

13. Nowaczyk M.J. Glaucoma as an early complication of Hurler's disease / M.J. Nowaczyk, J.T. Clarke, J.D. Morin // Arch. Dis. Child. – 1988. – Vol. 63, № 9. – P. 1091–1093.

14. The ocular features of the mucopolysaccharidoses / J.L. Ashworth, S. Biswas, E. Wraith, I.C. Lloyd // Eye (Lond.). – 2006. – Vol. 20, № 5. – P. 553–563.

15. Ocular manifestations in the mucopolysaccharidoses – a review / J.L. Ashworth, F.E. Kruse, B. Bachmann [et al.] // Clin. Experiment. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. 12–22.

16. Giugliani R. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI / R. Giugliani, P. Harmatz, J.E. Wraith // Pediatrics. – 2007. – Vol. 120, № 2. – P. 405–418.

17. Ocular findings in four children with mucopolysaccharidosis I-Hurler (MPS I-H) treated early with haematopoietic stem cell transplantation / K.T. Fahnehjelm, A.L. Tornquist, G. Malm, J. Winiarski // Acta Ophthalmol. Scand. – 2006. – Vol. 84, № 6. – P. 781–785.

18. The influence of central corneal thickness and age on intraocular pressure measured by pneumotonometry, non-contact tonometry, the Tono-Pen XL, and Goldmannapplanation tonometry / P.A. Tonnu, T. Ho, T. Newson [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 89, № 7. – P. 851–854.

19. Prevalence of lysosomal storage disorders / P.J. Meikle, J.J. Hopwood, A.E. Clague, W.F. Carey // JAMA. – 1999. – Vol. 281, № 3. – P. 249–254.

20. Neufeld E. F. The mucopolysaccharidoses / E.F. Neufeld, J. Muenzer // The metabolic & molecular bases of inherited disease / Ed. by C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly [et al.]. – [8th ed.]. – New York : McGraw-Hill, 2001. – Ch. 136. – P. 3421–3452.

Резюме

Вітовська О.П., Пічкур Н.О., Сквпень Т.В., Войтко Л.О. Патологічні зміни органа зору у пацієнтів з мукополісахаридозом.

Спадкові хвороби органа зору являється причиною сліпоти приблизно в 42-84% випадків і посідають важливе місце у ланці охорони здоров'я, оскільки є основним чинником інвалідизації дитячого населення. Діагностика МПС є важливою на ранніх етапах прояву захворювання, оскільки дає можливість своєчасно розпочати замісну терапію та адекватну симптоматичну терапію і, таким чином, зберегти якість життя пацієнтів. **Ключові слова:** мукополісахаридози, офтальмогенетика, глікозаміноглікани, спадкові хвороби.

Резюме

Витовская О.П.; Пичкур Н.А.; Сквпень Т.В.; Войтко Л.А. Патологические изменения органа зрения у пациентов с мукополисахаридозом.

Наследственные заболевания органа зрения являются причиной слепоты приблизительно в 42-84% случаев и занимают важное место в структуре охраны здоровья, поскольку являются основным фактором инвалидизации детского населения. Диагностика МПС является важной на ранних этапах проявления заболевания, поскольку дает возможность своевременно начать заместительную терапию и адекватную симптоматическую терапию, таким образом сохранить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: мукополисахаридозы, офтальмогенетика, гликозаминогликианы, наследственные заболевания.

Summary

Vitovska O., Pichkur N., Scovpen T., Voitko L. Eye pathology of patients with mucopolysaccharidosis.

Heritable disease of eyes is at bottom of blindness in 42-84% cases and account for child disability. Screening and early diagnosis of mucopolysaccharidosis by family doctors and ophthalmologist are important factor in prophylaxis disability.

Key words: mucopolysaccharidosis, oftalmogenetika, glycosaminoglycans, hereditary diseases.

Рецензент: д. мед.н., проф. А.М. Петруня

УДК 612.367+577.7

ОСОБЛИВОСТІ МОТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ТОВСТОЇ КИШКИ У ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

**О.Ю. Єфіменко, Ю.О.Савченко, О.В. Кабанов,
Т.М. Фалалєєва, Т.В. Берегова**

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Вступ

У даний час в гастроентерології дуже велика увага приділяється порушенням рухової функції травного тракту. Це пов'язано з тим, що, як показали дослідження останніх років, ті чи інші розлади моторики шлунково-кишкового тракту можуть виступати провідним патогенетичним чинником багатьох поширених гастроентерологічних захворювань таких як гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба, дискінезія жовчовивідних шляхів, коліти, закрепи, рак та ін. [1,2].

В процесі старіння змінюються структура і діяльність різних органів і систем людини. Не виняток і рухова функція товстої кишки [2,3]. Питання вікових змін моторики товстої кишки широко обговорюється в науковій літературі, але однозначної думки щодо цього немає. За даними одних авторів було встановлено, що у людей похилого віку сповільнюється час транзиту радіомічених частинок в товстій кишці, в порівнянні з молодими [4,5]. Також була виявлена обернена кореляція між числом високо-амплітудних скорочень товстої кишки і віком у міжтравний період та після їжі [6]. Тоді як в інших роботах автори не отримали статистично значущих змін в моториці товстої кишки з віком [7, 8].

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Робота виконана за фінансування Державного агентства з питань науки, інновацій та інформатизації України в рамках виконання науково-дослідної роботи «Експериментальне обґрунтування застосування нанокристалічного діоксиду церію в гастроентерології, проктології і геріатрії» (№ державної реєстрації 0113U006058).

У зв'язку з цим **метою** роботи було дослідити спонтанну та стимульовану моторику товстої кишки у щурів різних вікових груп.

Матеріали і методи досліджень

Дослідження проведені на 20 білих нелінійних щурах двох вікових груп: 3 місячних (вага 130-160 г, n=40) та 24 місячних (вага 390-