

УДК 617.77-002-056.43

Випадок хірургічного лікування пацієнта з набряком макули, асоційованого з синдромом Гіппель-Ліндау

Канцер К. С., лікар-інтерн; Уманець М. М., д-р мед. наук

ДУ «Інститут очних хвороб і
тканинної терапії ім.
В. П. Філатова НАМН України»
Одеса (Україна)

Ключові слова:

високочастотне електрозварювання
біологічних тканин, синдром Гіппель-Ліндау,
вітректомія, ретинальна гемангіобластома,
набряк макули, сітківка

У статті представлено клінічний випадок хірургічного лікування пацієнта з набряком макули, асоційованим із синдромом Гіппель-Ліндау. Була виконана вітректомія з ендорезекцією ангіоми з використанням методу високочастотного електрозварювання біологічних тканин. Результати післяопераційного спостереження показали повну резорбцію ексудатів, покращення макулярного профілю та часткове відновлення зору. Аналіз результатів даного клінічного випадку підтверджує ефективність вітректомії з ендорезекцією ретинальної гемангіобластоми в лікуванні ускладненого набряку макули при синдромі Гіппель-Ліндау. Для досягнення найкращих результатів лікування необхідні своєчасна діагностика та належне післяопераційне спостереження.

Вступ. Хвороба Гіппель-Ліндау – це аутосомно-домінантне захворювання, яке виникає внаслідок мутацій у гені-супресорі пухлин, розташованому на короткому плечі третьої хромосоми. Для цього захворювання характерно утворення доброякісних судинних і кістозних пухлин в різних органах, найчастіше в сітківці, мозочку, спинному мозку, нирках, надниркових залозах, підшлунковій залозі [1-2]. Захворювання зазвичай виявляють у пацієнтів у віці від 20 до 30 років. Класична офтальмологічна картина при хворобі Гіппель-Ліндау включає такі ключові ознаки: ангіома сітківки (ретинальна гемангіобластома або гемангіома [РГБ]), розширені живильні судини та субретинальний ексудат [3].

В літературі повідомляється про різні підходи в лікуванні РГБ при хворобі Гіппель-Ліндау, до яких відносять спостереження в динаміці, лазерну фотокоагуляцію, фотодинамічну терапію, кріотерапію, променеву терапію та вітреоретинальну хірургію. На ефективність і застосовність цих методів значною мірою впливає локалізація, розмір пухлини та наявність ускладнень (субретинальна рідина, ексудати, ознаки тракції) [4-8]. Одним із серйозних ускладнень РГБ є набряк макули, який виникає внаслідок порушення судинної проникності [9].

Вітректомія (ВЕ) є одним із найбільш ефективних методів лікування синдрому Гіппель-Ліндау, проте недоліком є високий ризик виникнення інтраопераційної кровотечі з живлячих судин під час резекції РГБ. Незважаючи на застосування діатермо- та лазерної коагуляції, підвищений тиск інфузійної рідини, накладання шовної лігатури на привідні судини, деякі автори від-

мічають високий ризик геморагічних ускладнень [10-12]. За нашими даними, використання методу високочастотного електрозварювання біологічних тканин (ВЕБТ) під час ендорезекції РГБ дозволяє уникнути кровотечі з живлячих пухлину судин, про що свідчать результати попередніх експериментальних та клінічних досліджень [13-15].

Опис випадку

Пацієнт Н., 34 років, перебував на лікуванні у відділенні вітреоретинальної мікрохірургії ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» з діагнозом «Праве око – синдром Гіппель-Ліндау, локальне ексудативне відшарування сітківки, набряк макули». При загальному обстеженні хворого ураження паренхіматозних органів та головного мозку не було виявлено. За місцем проживання пацієнт знаходився на терапії препаратами інгібіторів фактору росту ендотелію судин (ФРЕС) без позитивної динаміки.

Пацієнт підписав інформовану згоду на обробку персональних даних і використання їх у наукових цілях.

Максимально коригована гострота зору (МКГЗ) на момент звернення – 20/100 за таблицею Снеллена. Внутрішньоочний тиск (ВОТ) в межах норми. При офтальмоскопії в назальній половині визначалося новоутворення сітківки розміром два діаметри диску зорового нерва (ДЗН). Характерними були наявність

розширених звивистих судин (живляча РГБ артерія та відвідна вена), вторинне локальне відшарування сітківки, в макулі явища набряку із масивними субретинальними ексудатами (рис. 1А, рис. 1Б – див. 3 стор. обкладинки).

З додаткових методів обстеження було виконано флуоресцентну ангіографію (ФАГ), оптичну когерентну томографію (ОКТ), ультразвукове дослідження (УЗД). На ФАГ відмічається гіперфлуоресценція новоутворення та накопичення контрастної рідини з візуалізацією живлячих судин в артеріовенозній фазі. В пізніх стадіях визначається накопичення рідини в макулі (рис. 1В – див. 3 стор. обкладинки). За даними ОКТ, в макулі виявлено набряк; товщина сітківки в центральній зоні становить 340 мкм (рис. 1Г – див. 3 стор. обкладинки).

Згідно з даними УЗД, у вітреальній порожнині виявляється фіброзні зміни скловидного тіла; на трьох годинах від ДЗН визначається локальне відшарування акустично ущільненої сітківки протяжністю до 10,44 мм. Висота відшарування до 2 мм. В 6 мм від ДЗН субретинально визначається пристінковий субстрат середньої щільності товщиною 1,54 мм, протяжністю 3,4 x 3,5 мм (рис. 2).

Зважаючи на відсутність позитивної динаміки після неодноразових інтравітреальних введення інгібіторів ФРЕС, а також на наявність вторинного відшарування сітківки, пацієнту було запропоновано ВЕ з ендорезекцією РГБ. Перед процедурою пацієнт підписав добровільну інформовану згоду та отримав повну інформацію про хід операції і можливі ускладнення. Було виконано транскліарну трипортову субтотальну вітректомію інструментами калібру 25Ga. З метою гемостазу виконувалось електрозварювання живлячих гемангіобластому судин та сітківки навколо новоутворення з використанням модифікованого генератора



Рис. 2. Ультразвукове дослідження заднього відділу ока. 1 – пристінковий субстрат середньої щільності; 2 – локальне відшарування сітківки.

ЕК-300M1 та оригінального зварювального зонду калібру 23 Ga (параметри ВЕБТ – напруга 24–30 В, сила струму – до 0,3 А, частота – 66,0 кГц, експозиція – до 1,0 с) [14]. Зварювальні аплікації наносили у два ряди навколо РГБ, вони мали округлу форму і характеризувалися побілінням сітківки внаслідок коагуляційних змін, а також облітерацією живлячої і відвідної судин. Як наслідок – ретинотомія навколо РГБ та резекція новоутворення відбувалися без геморагічних ускладнень. Після ендорезекції пухлини, виконували пневмогідралічне розправлення сітківки з наступною ендолазерною коагуляцією. Операцію завершували тампонадою вітреальної порожнини газоповітряною сумішшю 16% C_3F_8 .

У ранньому післяопераційному періоді об'єм газового міхура становив 95%, відмічалось прилягання сітківки, геморагічних ускладнень не спостерігалось. ВОТ в межах норми. Пацієнт був виписаний додому на п'яту добу після операції, МКГЗ – світловідчуття з правильною світлопроекцією за рахунок газоповітряної тампонади. Через один місяць після операції було виконано додатковий сеанс лазерної коагуляції.

Через шість місяців після операції при контрольному огляді МКГЗ – 20/25 за таблицею Снеллена. ВОТ в межах норми. Об'єктивно: око спокійне, рогівка прозора, дифузні помутніння задньої капсули кристалика, випадіння пігменту по краю ретинотомії, облітерація живлячих РГБ судин, резорбція твердих ексудатів в ділянці макули, сітківка прилягає (рис. 3А – див. 3 стор. обкладинки). За даними ОКТ, визначається відновлення профілю макули. Товщина сітківки в макулі знизилася до 239 мкм за рахунок розсмоктування субретинальної рідини (рис. 3Б).

Обговорення

Підходи до лікування набряку макули та ексудативного відшарування сітківки при великих РГБ залишаються предметом дискусій. У деяких наукових джерелах наведено успішні приклади використання інгібіторів ФРЕС при набряку макули у пацієнтів з синдромом Гіппель-Ліндау.

Otero-Marquez зі співавторами вивчали ефективність бевацизумабу в лікуванні даної патології. Порівняння даних ОКТ-ангіографії до та після лікування показало зменшення кістозного набряку макули та часткову регресію РГБ. Проте автори наголошують, що це лише поодинокий клінічний випадок і підкреслюють, що висновки щодо дієвості лікування потребують подальших досліджень [16].

S. Dahr із співавторами використовували інтравітреальне введення пегаптаніба натрію для лікування РГБ. У двох з п'яти пацієнтів після шести інтравітреальних ін'єкцій пегаптаніба відмічалось зменшення кістозного набряку макули та часткова резорбція твердих ексудатів. У інших трьох пацієнтів, які не завершили повний курс лікування, спостерігалось прогресування уражень; у одного з них виникло тракційне

відшарування сітківки. В цьому дослідженні автори припускають, що для ефективного лікування може бути необхідним руйнування самої пухлини, хоча інтравітреальна терапія інгібіторами ФРЕС може мати позитивний ефект у деяких пацієнтів [17].

Wong зі співавторами вивчали ефективність лікування РГБ інтравітреальним введенням ранібізумаба 0,5 мг у п'яти пацієнтів. У дослідженні вони дійшли висновку, що ранібізумаб мав мінімальний вплив в більшості випадків. Однак у пацієнта з найменшою пухлиною (пацієнт №5, розміром 1 діаметр ДЗН) спостерігались анатомічні покращення, зменшення ексудатів та покращення зору. У ще одного пацієнта (№4) також відзначалося зменшення товщини сітківки в макулярній ділянці, хоча пухлини були обширними [18].

У ретроспективному дослідженні з трьох пацієнтів [11], в результаті ВЕ з ендорезекцією пухлини, автори отримали позитивні анатомічні результати. У двох пацієнтів із попереднім відшаруванням сітківки вдалося досягти її прилягання. У двох пацієнтів з твердими ексудатами в макулі після операції спостерігалась їх резорбція. На підставі цих результатів Schlesinger зі співавторами припускають, що хірургічне видалення пухлини – можливий метод лікування пацієнтів з синдромом Гіппель-Ліндау з великими РГБ. Дані про рецидиви або тривалий період спостереження в роботі не наведено.

Gaudric зі співавторами описали серію клінічних випадків хірургічного лікування ускладнених випадків Гіппель-Ліндау з резекцією ангіоми. Через шість місяців після операції у 8 з 9 очей, де виконували резекцію спостерігали стабільне прилягання сітківки, та резорбцію твердих ексудатів (1 з 9 очей) [12].

Враховуючи вищезазначене, а також відсутність позитивної динаміки на фоні терапії інгібіторів ФРЕС, в нашому випадку пацієнту була рекомендована ВЕ з резекцією РГБ за допомогою методу ВЕБТ за розробленою нами методикою. Слід зазначити, що резекція гемангіоми проходила без геморагічних ускладнень, так як ми застосували для гемостазу метод ВЕБТ, який довів свою ефективність в наших попередніх клінічних дослідженнях [13-15]. Після резекції ангіоми набряк макули зменшився через шість місяців до 239 мкм.

На підставі представленого клінічного випадку і даних попередніх досліджень, можна вважати, що ВЕ з ендорезекцією РГБ є оптимальним методом лікування пацієнтів з синдромом Гіппель-Ліндау та набряком макули. Цей метод дозволяє радикально видалити РГБ великих розмірів та сприяє відновленню профілю макули, зменшенню ексудації та резорбції твердих ексудатів, а використання методу ВЕБТ є ефективним методом інтраопераційного гемостазу.

Література

1. Vaganovs P, Bokums K, Miklaševics E, Plonis J, Zarina L, Geldners I, et al. Von hippel-lindau syndrome:

- diagnosis and management of hemangioblastoma and pheochromocytoma. Case Rep Urol. 2013;2013:624096. doi: 10.1155/2013/624096.
2. Binderup MLM, Stendell AS, Galanakis M, Møller HU, Kiilgaard JF, Bisgaard ML. Retinal hemangioblastoma: prevalence, incidence and frequency of underlying von Hippel-Lindau disease. Br J Ophthalmol. 2018 Jul;102(7):942-947. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310884.
3. Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. Arch Ophthalmol. 1999 Mar;117(3):371-8.
4. Khan HA, Shahzad MA, Iqbal F, Awan MA, Khan QA, Saatci AO, et al. Ophthalmological Aspects of von-Hippel-Lindau Syndrome. Semin Ophthalmol. 2021 Oct 3;36(7):531-540. doi: 10.1080/08820538.2021.1897851.
5. Parmar DN, Mireskandari K, McHugh D. Transpupillary thermotherapy for retinal capillary hemangioma in von Hippel-Lindau disease. Ophthalmic Surg Lasers. 2000 Jul-Aug;31(4):334-6.
6. Di Nicola M, Williams BK Jr, Hua J, Bekerman VP, Mashayekhi A, Shields JA, Shields CL. Photodynamic Therapy for Retinal Hemangioblastoma: Treatment Outcomes of 17 Consecutive Patients. Ophthalmol Retina. 2022 Jan;6(1):80-88. doi: 10.1016/j.oret.2021.04.007.
7. Wiley HE, Krivosic V, Gaudric A, Gorin MB, Shields C, Shields J, et al. Management of retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease. Retina. 2019 Dec;39(12):2254-2263. doi: 10.1097/IAE.0000000000002572.
8. Feletti A, Anglani M, Scarpa B, Schiavi F, Boaretto F, Zovato S, et al. Von Hippel-Lindau disease: an evaluation of natural history and functional disability. Neuro Oncol. 2016 Jul;18(7):1011-20. doi: 10.1093/neuonc/nov313.
9. Dollfus H, Massin P, Taupin P, Nemeth C, Amara S, Giraud S, et al. Retinal Hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: A Clinical and Molecular Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:3067-74.
10. Aiello LP, George DJ, Cahill MT, Wong JS, Cavallerano J, Hannah AL, et al. Rapid and durable recovery of visual function in a patient with von hippel-lindau syndrome after systemic therapy with vascular endothelial growth factor receptor inhibitor su5416. Ophthalmology. 2002 Sep;109(9):1745-51. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01159-4.
11. Schlesinger T, Appukuttan B, Hwang T, Atchaneeyakasil LO, Chan CC, Zhuang Z, et al. Internal en bloc resection and genetic analysis of retinal capillary hemangioblastoma. Arch Ophthalmol. 2007 Sep;125(9):1189-93. doi: 10.1001/archophth.125.9.1189.
12. Gaudric A, Krivosic V, Duguid G, Massin P, Giraud S, Richard S. Vitreoretinal surgery for severe retinal capillary hemangiomas in von hippel-lindau disease. Ophthalmology. 2011 Jan;118(1):142-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.031.
13. Уманець ММ, Пасечникова НВ, Віт ВВ, Науменко ВА. Особливості проведення вітректомії з використанням височастотного електрозварювання біологічних тканин при резекції гемангіоми сітківки у хворих з синдромом Гіппель-Ліндау. Офтальмол. журн. 2013;6: 51-56.
14. Пасечникова НВ. Уманець ММ, Артёмов ОВ, Васильченко ВА. Височастотне електрозварювання тканин заднього відділу ока (модифікований генератор ЕК-300М1) з використанням оригінального моно- та біполярного інструментарія. Офтальмол. журн. 2012; 2: 45-49.

15. Пасєчнікова НВ, Науменко ВО, Уманець ММ, Левицька ГВ, Назаретян РЕ, Лакіза ГВ., винахідники; ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» патентовласник. Спосіб хірургічного лікування гемангіоми сітківки при хворобі Гіппель-Ліндау з використанням височастотного електрозварювання біологічних тканин. Патент України № 133452. 2019 Квітень 10.
16. Otero-Marquez O, Chui TY, Pinhas A, Castanos Toral MV, Zhou DB, Migacz J, et al. 3-D OCT angiographic evidence of Anti-VEGF therapeutic effects on retinal capillary hemangioma. Am J Ophthalmol Case Rep. 2022 Feb 7;25:101394. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101394.
17. Dahr SS, Cusick M, Rodriguez-Coleman H, Srivastava SK, Thompson DJ, Linehan WM, et al. 3rd, Chew EY. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with pegaptanib for advanced von Hippel-Lindau disease of the retina. Retina. 2007 Feb;27(2):150-8. doi: 10.1097/IAE.0b013e318030a290.
18. Wong WT, Liang KJ, Hammel K, Coleman HR, Chew EY. Intravitreal ranibizumab therapy for retinal capillary hemangioblastoma related to von Hippel-Lindau disease. Ophthalmology. 2008 Nov;115(11):1957-64. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.04.033.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Канцер Катерина Сергіївна – katekantser@gmail.com

Внесок кожного автора в роботу. Канцер К. С. – збір даних, аналіз даних, підготовка рукопису. Уманець

М. М. – розробка концепції, аналіз даних, підготовка рукопису.

Відмови від відповідальності: Автори заявляють, що висловлені в поданій статті думки є власними думками авторів, а не офіційною позицією установи або спонсора.

Фінансування: Стаття є частиною науково-дослідної роботи за темою «Розробити заходи щодо раннього виявлення, імунокорекції та реабілітації хворих на туберкульоз ока, цукровий діабет, ішемічну нейропатію в умовах воєнного стану» (№ держреєстрації 0125U002071).

Конфлікт інтересів. Автори свідчать про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукописі.

Заява про доступність даних. Всі дані, отримані або проаналізовані під час цього дослідження, включені в цю опубліковану статтю.

Список скорочень. РГБ – ретинальна гемангіобластома; ВЕ – вітректомія; ВЕБТ – височастотне електрозварювання біологічних тканин; ФРЕС – фактор росту ендотелію судин; МКГЗ – максимально коригована гострота зору; ВОТ – внутрішньоочний тиск; ФАГ – флуоресцентна ангіографія; ОКТ – оптична когерентна томографія; УЗД – ультразвукове дослідження; ДЗН – диск зорового нерва.

Надійшла 16.03.2025

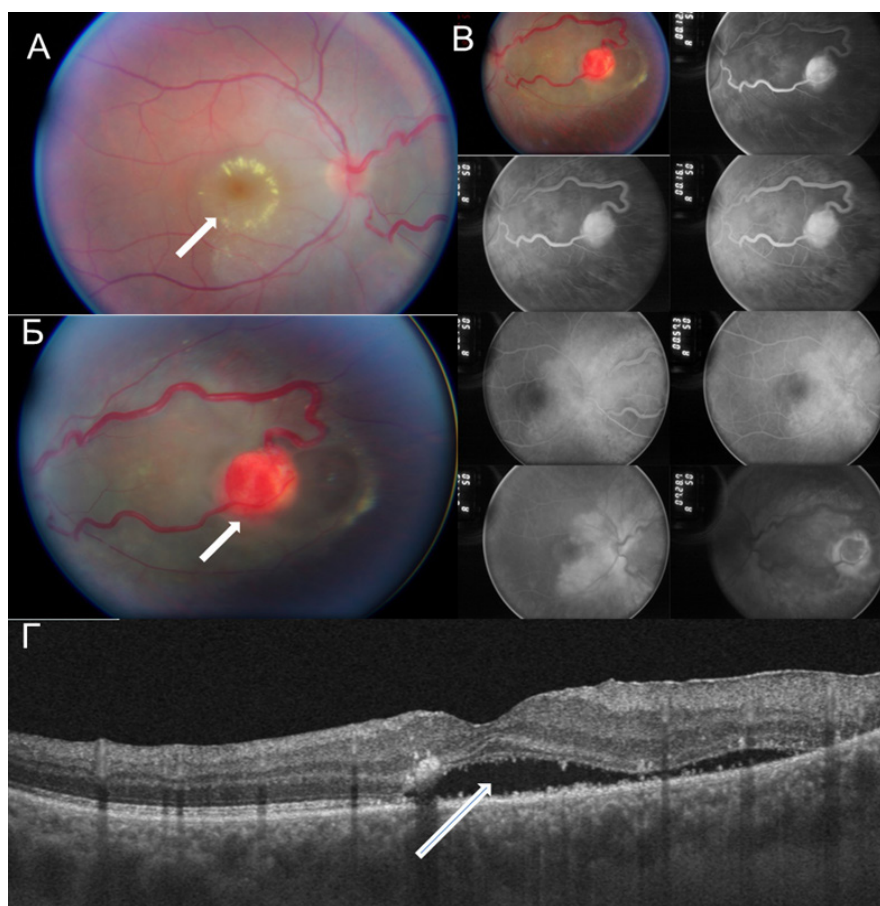


Рис. 1. Кольорове фото очного дна правого ока. А – візуалізуються тверді екссудати в макулі (позначено стрілкою). Б – візуалізується ретинальна гемангіобластома з живильними судинами в назальній половині (позначено стрілкою). В – флуоресцентна ангіографія (ФАГ) правого ока. Відмічаються гіперфлуоресценція новоутворення та накопичення контрастної рідини з візуалізацією живлячих судин. В пізніх стадіях ФАГ визначається накопичення рідини в макулі. Г – оптична когерентна томографія правого ока пацієнта до хірургічного втручання. Визначається набряк макули (позначено стрілкою). Товщина сітківки – 340 мкм.

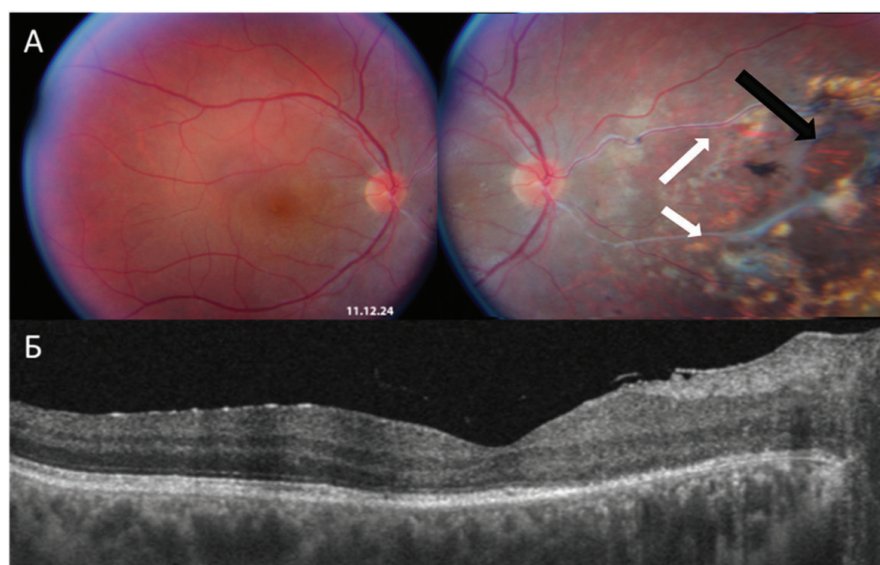


Рис. 3. А – кольорове фото очного дна правого ока пацієнта, шість місяців після вітректомії. Визначається резорбція твердих екссудатів в макулі, облітеровані живлячі судини (позначено білою стрілкою), зона резекції ангиоми (позначено чорною стрілкою). Б – оптична когерентна томографія правого ока пацієнта через шість місяців після вітректомії. Визначається регрес набряку макули з відновленням профілю макули



Рис. 1. Зовнішній вигляд пацієнтки при первинному зверненні



Рис. 2. Зовнішній вигляд пацієнтки при повторному огляді через 2 дні