

УДК 617.71-008.6-053.1-085

Випадок лікування пацієнтки із синдромом Елерса-Данлоса

М. М. Уманець, д-р мед. наук; О. В. Зборовська, д-р мед. наук, О. Е. Дорохова, канд. мед. наук;
М. Б. Коган, доктор філософії

ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»

Одеса (Україна)

E-mail: mihailkogan2@gmail.com

Актуальність. Синдром Елерса-Данлоса (СЕД) – рідкісне (орфанне) захворювання, що характеризується дисплазією сполучної тканини, отже змінами структур тканин очного яблука. У світовій літературі описано 3 випадки хірургічного лікування відшарування сітківки методом вітректомії при синдромі Елерса-Данлоса.

Мета. Проаналізувати підхід до медикаментозного та хірургічного лікування у пацієнтки з наявністю рецидиву відшарування сітківки при синдромі Елерса-Данлоса.

Матеріал та методи. Наведено дані клінічного стану очей пацієнтки із синдромом Елерса-Данлоса, результати обстеження консервативного та оперативного втручання.

Результати. При ревізії порожнини склоподібного тіла на периферії виявлені значні залишки склоподібного тіла, які були видалені вітреотомом в максимально можливому обсязі. При контрастуванні структур сітківки визначалася епіретинальна мембрана, що покриває весь задній полюс і видалена цанговим пінцетом у повному обсязі.

Висновки. Підхід до роботи з пацієнтами з синдромом Елерса-Данлоса повинен бути суто диференційованим. Це зв'язано з тим, що дисплазія сполучної тканини може як маскуватися під іншу системну патологію, так і змінювати її клінічну картину. Своєчасне лікування та правильно обрана тактика дозволяє досягти успіху в особливо тяжких випадках.

Ключові слова:

синдром Елерса-Данлоса, лептосклерія, відшарування сітківки, вітректомія

Синдром Елерса-Данлоса (СЕД) – рідкісне (орфанне) захворювання, що характеризується дисплазією сполучної тканини, гіпермобільністю суглобів, гіперрозтяжністю шкіри, крихкістю кровоносних судин та варіабельною клінічною картиною [1]. Причиною зазначених проявів є дефект структури колагену або порушення його синтезу. Синдром названий на честь дерматологів Едварда Елерса та Анрі-Олександра Данло. Відмінні риси синдрому включають формові зміни лицьового і мозкового черепа, множинні вроджені контрактури, а саме, розведені великі пальці на руках, особливої форми пальців, тонкі долонні складки, еквіноварусна деформація стопи, характерні прогресуючі деформації хребта, а також підшкірні гематоми [2]. Описується, що всесвітньо відомий скрипаль Паганіні мав характерні для СЕД зміни (гіпермобільні суглоби та ін.) [3].

Матеріал та методи

Представляємо клінічний випадок лікування пацієнтки 24 років із синдромом Елерса-Данлоса (рис. 1 а, б). Обидва ока – дистрофія склери, некротизуючий склерит, відшарування сітківки, артіфакія. Праве око – субатрофія очного яблука. Ліве око – хронічний передній увеїт.

З анамнезу: у 2018 році в США було виконано транскліарну вітректомію з газоповітряною тампоною з приводу відшарування сітківки на обох очах.

Жодних медичних документів щодо діагнозу та проведеної терапії у пацієнтки не збереглося. Проте, за словами пацієнтки, після хірургії їй було призначено таблетований преднізолон на рік, що викликало питання – чи не було відшарування сітківки ексудативним і чи не супроводжувало воно увеїт на момент першого звернення пацієнтки до офтальмолога?

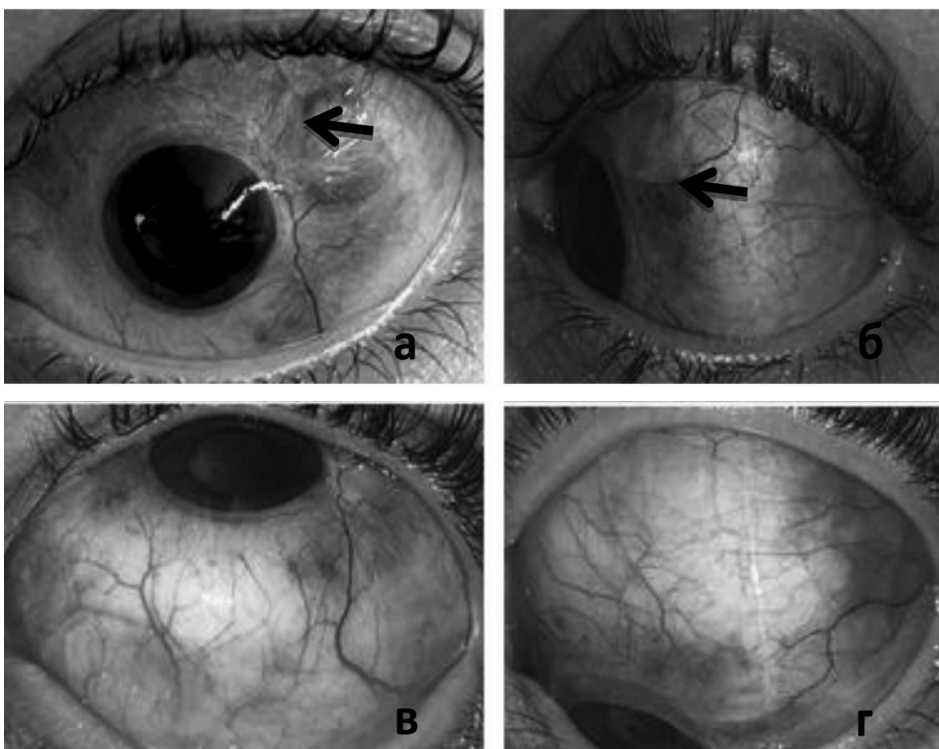
За словами пацієнтки, гострота зору після операції була високою до червня 2020 року, в подальшому відзначила поступове зниження гостроти зору на обох очах. На підставі обстеження та консультації офтальмолога за місцем проживання було діагностовано ускладнену катаракту та запропоновано виконання факоемульсифікації кришталика з імплантацією ІОЛ. На лівому оці оперативне втручання пройшло успішно, а на правому під час операції розвинулася експульсивна геморагія, що призвело до втрати світловідчуття та розвитку субатрофії очного яблука.

У травні 2021 року пацієнтка відзначила значне зниження гостроти зору лівого ока, після чого була спрямована на лікування в ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» офтальмологом за місцем проживання, де була ургентно госпіталізована з діагнозом: обидва ока – дистрофія склери / некротизуючий склерит (?). Від-

Рис.1 а. Фотомаска пацієнтки Н. Праве око – Субатрофія очного яблука. Обидва ока – відшарування сітківки, стафіломатозні зміни склери.



Рис. 1 б. Фото лівого ока пацієнтки Н., вид: а) фронтальний, б) темпоральний, в) нижній, г) верхній. Стрілкою вказані на 1 годині в 3-5 мм від лімба стафіломатозні зміни склери, що загрожують її розривом, з просвічуванням судинної оболонки.



шарування сітківки, артіфакія. Праве око – субатрофія очного яблука. Ліве око – хронічний передній увеїт.

При надходженні світловідчуття на правому оці було відсутнє, а гострота зору лівого ока зі сферичною корекцією -2,5 становила 0,05. Внутрішньоочний тиск (ВОТ) обох очей становив 8-9 мм.рт.ст. за Маклаковим. Відшарування сітківки лівого ока було локальним і розташовувалося в задньому полюсі, розриви сітківки не вдалося візуалізувати за допомогою непрямой офтальмоскопії. На периферії з 8 до 4 годин відзначали хоріоретинальні спайки після лазерної коагуляції. У нижніх відділах лазерна коагуляція не виконана.

Враховуючи наявність переднього увеїту, підтвердженого за допомогою лазерного фотометра (FM-600 Laser flaremeter KOWA), рівень склав 147,6 (7,6) ph/ms, а також дані анамнезу, не можна було виключити ексудативний характер відшарування сітківки. Так само, звертали на себе увагу тяжкість ураження очей із незначними змінами інших органів та систем. У даної пацієнтки, за даними ехокардіографії був присутній лише пролапс мітрального клапану. Крім того, пацієнтка відзначала періодичну появу на голішках геморагічного висипу з подальшою пігментацією шкіри. Враховуючи все вище сказане, змінена склера була розцінена нами не тільки, як прояв синдрому Елерса-

Данлоса, але і як можливий некротизуючий склерит. Некротизуючий склерит часто супроводжує загрозливий для життя аутоімунні захворювання, такі як ревматоїдний артрит і системні васкуліти, а саме: гранулематоз з поліангітом та системний червоний вовчак (СЧВ) [10-13]. Пацієнтці були призначені додаткові аналізи для підтвердження/виключення системних аутоімунних захворювань (ANA скрин і профіль, ANCA скрин, АССР, профіль антифосфоліпідного синдрому, а також вовчаковий антикоагулянт). Був виявлений позитивний рибосомальний протеїн Anti-Rib-P+, а також позитивний вовчаковий антикоагулянт. Антитіла Anti-Rib-P високоспецифічні в діагностиці СЧВ, причому в більшості випадків вони поєднуються з позитивними антитілами до двоспіральної ДНК, але можуть бути підвищені ізольовано [13]. Пацієнтка була направлена до ревматолога, однак через недостатні клінічні прояви на момент огляду ревматологом, діагноз СЧВ не був підтверджений, але й виключити його остаточно не уявлялося можливим.

Враховуючи тяжкість ураження очей, авторами статті спільно з ревматологом було прийнято рішення про призначення імуносупресивної терапії: метилпреднізолон 24 мг/добу (з поступовим зниженням дози) та метотрексат 7,5 мг/тиждень.

З додаткових офтальмологічних методів дослідження було виконано В-скан та оптичну когерентну томографію (ОКТ). За допомогою ультразвукового дослідження переднього та заднього ока визначили, що склера витончена по всьому колу до 0,1 мм (рис. 2). У паралімпальній ділянці відзначається пролапс оболонок очного яблука назовні на 0,3 мм протягом 2,2 мм. На 10 годинах на крайній периферії сітківки відзначається пливчаста структура середньої ехогенності, краями пов'язана з вітреоретинальною межею, висотою 0,9 мм і довжиною 5,9 x 7,8 мм, в інших напрямках сітківка прилягає, складчастість судинної оболонки за рахунок гіпотонії, а також наявність інтратретинальних кістоподібних змін з локальним відшаруванням нейроепітелію.

Після курсу консервативного лікування (що включає імуносупресивну терапію) гострота зору лівого ока з корекцією підвищилася до 0,5. При цьому ексудативне відшарування сітківки зменшилося за висотою та протяжністю. ВОО підвищилося і розвинулась офтальмогіпертензія вже на 4-й день лікування, яка компенсувалася антигіпертензивними краплями. На тлі призначеної системної протизапальної терапії активність увеїту зменшилася, проте стан склери залишався практично без змін. Відзначалося виражене пролабування судинної оболонки в зонах стоншення склери. У зв'язку з цим було переглянуто тактику ведення пацієнтки. Враховуючи ефект перешкоди утворення рубцевої тканини, властивий імуносупресантам, а також відсутність остаточно підтвердженого систем-

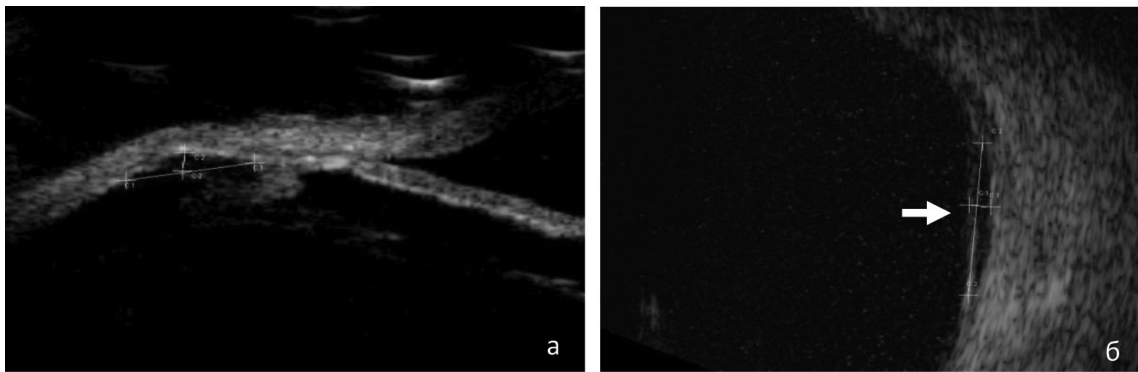


Рис. 2. а) Ультразвукове дослідження переднього відділу, визначається стоншення склери довжиною 2,15 мм та шириною 0,32 мм; б) ультразвукове дослідження заднього відділу, спостерігається наявність локального відшарування сітківки в задньому полюсі заввишки 0,92 мм та довжиною 7,82 мм (вказується білою стрілкою)

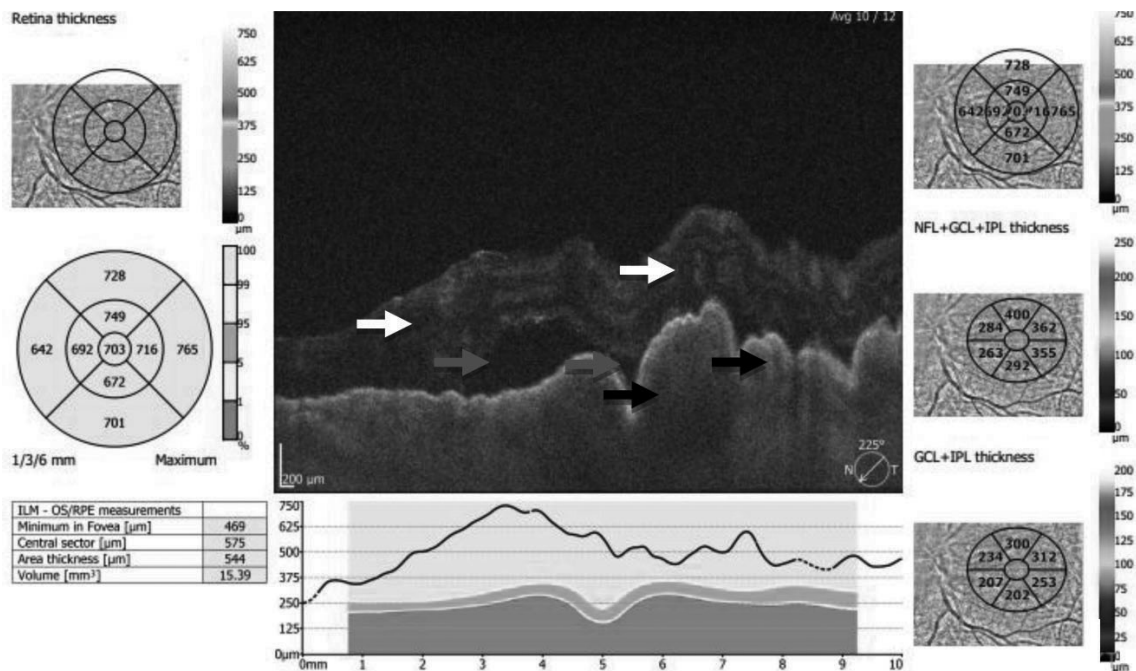


Рис. 3. ОКТ макулярної ділянки лівого ока. Чорною стрілкою вказана складчастість судинної оболонки, білою наявність інтратретинальних кістоподібних змін, червоною – відшарування нейроепітелію.

ного аутоімунного діагнозу, було прийнято рішення скасувати метотрексат і швидко знизити медрол до 2 мг/добу (тривалий прийом). Крім того, як спроба покращити стан сполучної тканини, пацієнтці були назначені біологічно активні добавки, що містять колаген і кремній. Тривалість такої терапії становила 1,5 місяці.

Однак через 4 дні після виписки гострота зору лівого ока знову погіршилася до руху руки у обличчя. На очному дні відзначалося високе відшарування сітківки із залученням макули, розриви сітківки офтальмоскопічно локалізувати не вдалося. Враховуючи можливі ризики розвитку сліпоти, внаслідок розриву склеральної капсули було вирішено провести менш травматичну операцію, а саме замісну газову тампонаду (ЗГТ) з метою ретинопексії 20% газоповітряною сумішшю перфторпропану. Техніка проведення операції полягала (рис. 4) у проколі голкою калібру 23 G на 6 годинах в проекції плоскої частини циліарного тіла 3,5 мм від лімба з'єднаною зі шприцем з газоповітряною сумішшю при максимально розширеній зіниці. Виконувалась аспірація вітреальної рідини з одномоментним заміщенням на газоповітряну суміш до нормотонії. Варто зазначити, що після проведення замісної газової тампонади, вже наступного дня вдалося досягти повного прилягання сітківки, обсяг газового міхура становив до 95-100% обсягу порожнини склоподібного тіла. На 3 добу після ЗГТ відзначалося повне прилягання сітківки і з метою формування хоріоретинальної спайки в нижніх відділах очного дна була виконана транспупілярна лазерна коагуляція сітківки лазером «PUREPOINT» з довжиною хвилі 532 нм («Alcon», США), адаптованим до «Heine» Omega 500. Лазер, адаптований до бінокулярного офтальмоскопа, дозволяє виконати коагуляцію сітківки навіть за наявності газоповітряної ендотампонади. Через 2

тижні по мірі розсмоктування газоповітряної суміші був відмічений рецидив відшарування сітківки у верхньо-зовнішньому квадранті та нижній половині очного дна за рахунок розвитку проліферативної вітреоретинопатії (ПВР). Зміна положення голови з метою впливу газового міхура на відшаровану сітківку виявилася безрезультативною. У зв'язку з цим пацієнтці було запропоновано проведення 3-х портової трансклілярної ревізії вітреальної порожнини. Операція проводилася калібром 25 G з використанням операційного мікроскопа OMS-800 OFFISS («TOPCON», Японія) і хірургічного комбайна Constellation («Alcon», США). Дана хірургія вимагає особливої делікатності, тому що при поворотах очного яблука інструментами або при підвищенні рівня тиску інфузійної рідини існує ризик ятрогенного розтину склеральної капсули. При ревізії порожнини склоподібного тіла на периферії виявлено значні залишки склоподібного тіла, які були видалені вітреотомом в максимально можливому обсязі. При контрастуванні структур сітківки розчином трепанового синього офтальмоскопічно визначалася епіретинальна мембрана (ЕРМ), що покривала весь задній полюс. Вилучення ЕРМ (рис.5) здійснювалося цанговим пінцетом у повному обсязі.

Враховуючи виражені прояви проліферативної вітреоретинопатії, а саме наявність фіксованих складок та інтраретинальний фіброз, у нижніх відділах була виконана ретиномотія на 180° з подальшим розправленням сітківки перфтордекаліном, лазерна коагуляція по краю ретиномотії та тампонадою вітреальної порожнини силіконовою олією Oxane HD. Незважаючи на малий калібр інструментів (25G), всі склеротомії вимагали шовної герметизації (8/0 нейлон), внаслідок вираженого стоншення склери. У післяопераційному періоді акцент ставився на щоденному контролі внутрішньоочного тиску, зорових функцій, а також стану

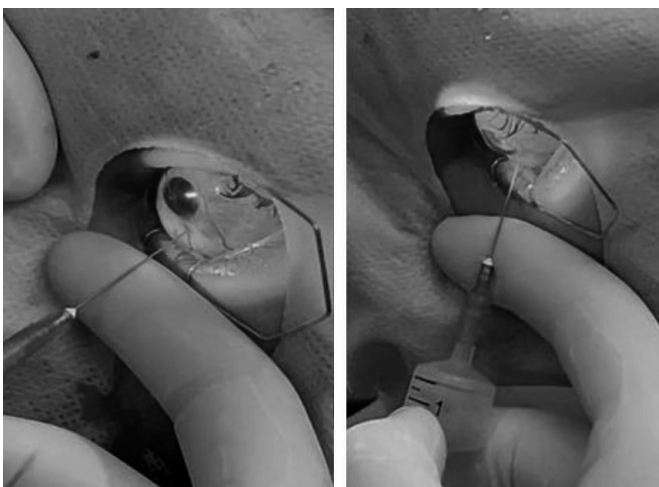


Рис. 4. Техніка проведення замісної тампонади газоповітряною сумішшю. Прокол на 6 годинах в проекції плоскої частини циліарного тіла 3,5 мм від лімба з наступним заміщенням вітреального вмісту на газоповітряну суміш.

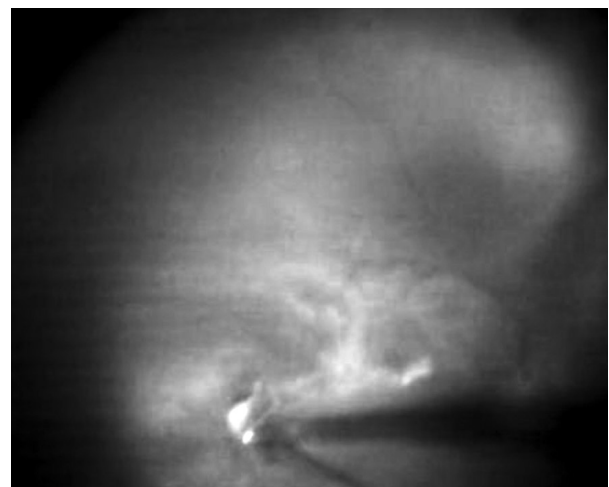


Рис. 5. Інтраопераційне фото очного дна, виконане під час видалення епімакулярної мембрани цанговим пінцетом.

стафіломатозних місць склери. Нам вдалося досягти анатомічного прилягання сітківки та покращити зорові функції до 0,05. Варто відзначити, що в ранньому післяопераційному періоді спостерігалось виражене скупчення пігменту на задній поверхні ІОЛ, хоча під час проведення ревізії вітреальної порожнини була видалена передня гіалоїдна мембрана, а також задня капсула кришталика в межах оптичної частини ІОЛ. Через 3 місяці після операції офтальмоскопічно відзначалось повне прилягання сітківки (рис.6), кількість пігменту задньої поверхні оптичної частини ІОЛ зменшилась. Гострота зору збільшилась до 0,3. Відзначається нормальний очний тиск без застосування гіпотензивного лікування. Значно зменшилась активність увеїту, так при вимірюванні лазерним фотометром показники становили 39,1(1,9) ph/ms.

Обговорення

Характерними офтальмологічними проявами при СЕД є: лептосклерія (*leptoscleria* від грецького *leptos* - тонкий, слабкий і *sclera* - склера, що загалом означає стоншення склери), зміни рогівки, а саме мікрокорнеа, кератоглобус і кератоконус, недостатність конвергенції, сублюксація кришталика, відшарування сітківки, глаукома, а також рецидивуючий гемофтальм [6,7].

Міжнародна класифікація СЕД 2017 виділяє 13 підтипів. Через генетичну гетерогенність, фенотипову мінливість і клінічний збіг різних підтипів СЕД остаточний діагноз ставиться на основі молекулярно-генетичного аналізу [5].

Наскільки нам відомо, у літературі описано 3 випадки хірургічного лікування відшарування сітківки методом вітректомії при синдромі Елерса-Данлоса, а саме Bodanowitz та ін. (1997), Whitlow та ін. (2019), Lumі та ін. (2021) [8-10].

Bodanowitz та ін. описали кілька ускладнень під час операції, таких як відшарування хоріоїдеї та інтенсивна кровотеча. Зашивання склеротомій було утруднено через дуже тонку склеру. Автори вказують, що через наявність проліферативної вітреоретинопатії виникали двічі рецидиви відшарування сітківки, що вимагало проведення ревітректомій. Остаточна гострота зору після останньої хірургічної операції з тампонадою силіконовим маслом становила 6/60 [8].

Whitlow та ін. також вказують проліферативну вітреоретинопатію, як причину виникнення рецидивів відшарування сітківки. Їх пацієнту знадобилося кілька вітректомій з силіконовою тампонадою вітреальної порожнини. Whitlow та ін. описують вітреоретинальне втручання при СЕД із додатковим покриттям стафілом донорською склерою. Анатомічне прилягання сітківки було досягнуто, а гострота зору становила 1/60.

Lumі та ін. описують добрий анатомо-функціональний результат після вітректомії 25 G і газової ендотампонади з терміном спостереження 8 місяців. З ускладнень відмічають незначний крововилив в вітреальну порожнину після операції, яке розсмокталось

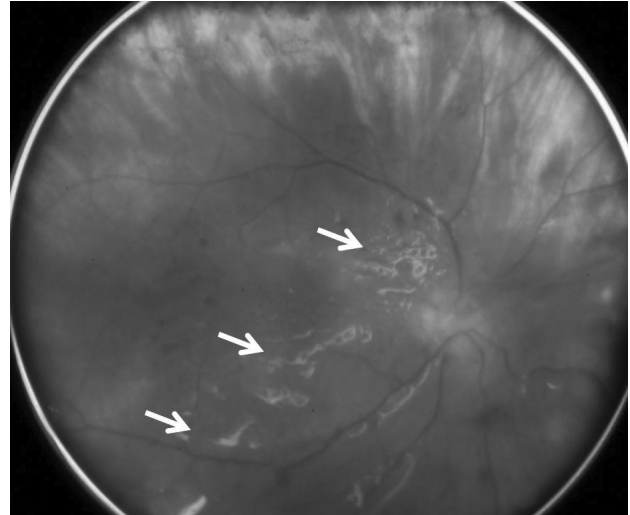


Рис. 6. Фото очного дна, виконане через 2 місяці після ревізії вітреальної порожнини. Стрілками вказаний рефлекс від силіконової олії.

протягом тижня, а також скупчення пігменту на задній капсулі кришталика [10]. У нашій пацієнтці в післяопераційному періоді спостерігалось також виражене скупчення пігменту на задній поверхні ІОЛ, проте через 3 місяці після операції кількість пігменту на задній поверхні оптичної частини ІОЛ зменшилась, а гострота зору збільшилась до 0,3.

Нам вдалося уникнути розтину склеральної капсули, пластики склери, а також добитися хорошого анатомо-функціонального результату на єдиному оці.

Заключення

Підхід до роботи з пацієнтами з синдромом Елерса-Данлоса повинен бути суто диференційованим. Це зв'язано з тим, що дисплазія сполучної тканини може як маскуватися під іншу системну патологію, так і змінювати її клінічну картину. Своєчасне лікування та правильно обрана тактика дозволяє досягти успіху в особливо тяжких випадках. Незважаючи на велику загрозу перфорації склери, нам вдалося досягти анатомічного прилягання сітківки, а також покращити зорові функції на єдиному оці.

Література

1. **Вит В.В.** Патология глаза, его придатков и орбиты: монография: в 2 томах. – 2019. – Т 1. – С.398.
2. **McKusick V.** Heritable disorders of connective tissue. / V. McKusick // St. Louis: Mosby. – 1972. – Vol. 121.
3. **Villani E.** The cornea in classic type Ehlers–Danlos syndrome: macro- and microstructural changes / Villani E., Garoli E., Bassotti A., Magnani F., Tresoldi L., Nucci P., et al. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2013. – Vol. 54(13). –P. 8062–8068.
4. **Malfait F.** The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes / Malfait F., Francomano C., Byers P., Belmont J., Berglund B., Black J., et al. // Am J Med Genet C Semin Med Genet. – 2017. – Vol. 175(1). – P. 8–26.

5. **Perez-Roustit S.** Ocular manifestations in Ehlers–Danlos Syndromes: clinical study of 21 patients. / Perez-Roustit S., Nguyen D. T., Xerri O., Robert M., De Vergnes N., Mincheva Z., et al. // J Fr Ophthalmol. – 2019. – Vol. 42(7). – P. 722–9.
6. **Bodanowitz S.** Retinal detachment in Ehlers–Danlos syndrome. Treatment by pars planavitrectomy / Bodanowitz S., Hesse L., Pöstgens H., Kroll P. // Ophthalmologie. – 1997. – Vol 94(9). – P. 634–7.
7. **Whitlow S.** RD repair using 360-degree scleral graft for extensive scleral ectasia in a patient with Ehlers–Danlos syndrome. / Whitlow S, Idrees Z. // Am J Ophthalmol Case Rep. – 2019. – Vol 17. – P. 100554.
8. **Lumi X.** Outcomes of vitrectomy for retinal detachment in a patient with Ehlers–Danlos syndrome type IV: a case report. / Lumi, X., Bergant, G., Lumi, A. et al. // J Med Case Reports. – 2021. – Vol 15. – P. 249.
9. **Hernández-Camarena J. C.** Diagnosis and treatment approach for necrotizing scleritis (NS): a clinical case / Hernández-Camarena J. C., Rodríguez-García A., Valdez-García J. // Gaceta Médica de México. – 2015. – Vol. 4(151). – P. 525–528.
10. **Ashok D.** Necrotizing scleritis associated with rheumatoid arthritis: long-term remission with high-dose infliximab therapy / D. Ashok, W. H. Ayliffe, P. D. W. Kiely // Rheumatology. – 2005. – Vol 44(7). – P. 950–951.
11. **Maza M. S.** Scleritis associated with systemic vasculitic diseases / Maza M. S., Foster C. S., Jabbur N. S. // Ophthalmology. – 1995. – Vol 102(4). – P. 687–692.
12. **Carmona-Fernandes.** Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile / Carmona-Fernandes, D., Santos, M. J., Canhão, H. et al. // BMC Med. – 2013. – Vol 11(98).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Зовнішні джерела фінансування відсутні.

Надійшла 07.12.2021

Случай лечения пациентки с синдромом Элерса – Данлоса

Уманец Н. Н., Зборовская А. В., Дорохова А. Э., Коган М. Б.

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса (Украина)

Актуальность. Синдром Элерса–Данлоса (СЭД) – редкое (орфанное) заболевание, характеризующееся дисплазией соединительной ткани и следовательно изменениями структуры тканей глазного яблока. В мировой литературе описано 3 случая хирургического лечения отслойки сетчатки методом витректомии при синдроме Элерса–Данлоса.

Цель. Проанализировать подход к медикаментозному и хирургическому лечению у пациентки с наличием рецидива отслойки сетчатки при синдроме Элерса–Данлоса.

Материал и методы. Приведены данные клинического состояния глаз пациентки с синдромом Элерса–Данлоса, результаты обследования, консервативного и хирургического лечения.

Результаты. При ревизии полости стекловидного тела на периферии были выявлены значительные остатки стекловидного тела, которые были удалены витреотомом в максимально возможном объеме. При контрастировании структур сетчатки определялась эпиретинальная мембрана, покрывающая весь задний полюс и удалена цанговым пинцетом в полном объеме.

Выводы. Пациенты с синдромом Элерса–Данлоса требуют более дифференцированного подхода в обследовании и лечении, так как дисплазия соединительной ткани может маскировать другую системную аутоимунную патологию. Своевременное лечение и правильно выбранная тактика позволяет добиться успеха в особо тяжелых случаях.

Ключевые слова: синдром Элерса–Данлоса, лептосклерия, отслойка сетчатки, витректомия.