

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ, ЛЕЧЕНИЕ В РАННЕМ ПОСТЛУЧЕВОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ БРАХИТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ

И.Е. Панова, А.В. Пилат, Е.И. Гюнтнер, Т.Р. Кардава, С.В. Евсеева
Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, онкоофтальмологический центр Областного клинического онкологического диспансера, г. Челябинск

Исследование течения раннего постлучевого периода после брахитерапии с использованием аппликаторов Ru-106/Rh-106 установило: наличие лучевых реакций, характеризующихся различной частотой и степенью выраженности, зависящей от проминенции, ширины основания и локализации опухоли, модели аппликатора; обосновало эффективность и необходимость длительного применения (в сроки не менее 1 месяца) современных фармакологических препаратов, содержащих высокоактивный дексазон, в купировании лучевых реакций.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, брахитерапия, лучевые реакции, иммунологические показатели слезной жидкости.

Введение. Интерес к изучению меланомы хориоидеи (МХ) обусловлен ростом заболеваемости, а также значительным удельным весом (до 20 %) в структуре онкоофтальмопатологии [3, 9].

На сегодняшний день наиболее перспективным является органосохраняющее направление лечения больных с использованием различных лучевых методов воздействия. Применение ионизирующего излучения, обладающего прямым повреждающим действием на биологические структуры, связано с необходимостью прохождения радиоактивных частиц и в здоровых тканях, что сопряжено с развитием лучевых повреждений. Клинически принято выделять лучевые реакции, которые могут проходить без специального лечения в течение 2–3 недель, и постлучевые осложнения [1]. Однако по данным различных авторов [2, 4, 5, 8] имеется тесная взаимосвязь между интенсивностью лучевой реакции (ЛР) и риском развития лучевых осложнений (глаукома, катаракта, нейро-, ретинопатия).

Целью данного исследования явилось совершенствование брахитерапии меланомы хориоидеи с использованием аппликаторов Ru-106/Rh-106 на основе изучения течения раннего постлучевого периода и способов купирования интенсивности лучевых реакций по данным клинического исследования и мониторинга иммунологических показателей слезной жидкости в процессе лечения.

Материалы и методы. За период с 1999–2007 гг. в офтальмоонкологическом центре ЧОКОД обследовано и пролечено 326 больных с МХ, брахитерапия ((Ru-106/Rh-106)-аппликаторы, ФЭИ ГНЦ, РФ, г. Обнинск) выполнена 147 (45,0 %) пациентам; распределение по стадиям выглядело

следующим образом: T₂N₀M₀ – 17 %; T₃N₀M₀ – 83 %; исследование особенностей клинического течения лучевых реакций было проведено 67 больным, из них женщин – 49 (73,1 %), мужчин – 18 (26,9 %), средний возраст составил 50,0 ± 15,2 лет.

Изучение факторов местного иммунитета в слезной жидкости проводилось в 2 группах: исследуемая группа ИГ I (n = 11) – пациенты, которым для купирования интенсивности лучевой реакции проводились инстилляции комбинированного препарата с содержанием высокоактивного глюкокортикоида (тобрадекс – ф. Alcon) по схеме: первые 2 дня через каждый час, далее 4 раза в день; ИГ II (n = 15) – больные, послеоперационное ведение которых осуществлялось по традиционной схеме (дексазон + ципрофлоксацин (антибактериальный препарат широкого спектра действия)) в сравнении с группой контроля (n = 38), представленной клинически здоровыми донорами, в сроки 2 недели и 1 месяц после брахитерапии. Перспективность применения тобрадекса определялась его фармакологическими свойствами, в частности, содержанием высокоэффективного дексаметазона в виде многоатомного спирта, легко проникающего в ткани глаза. Иммунологический мониторинг включал исследование количества иммуноглобулинов А, М, G, С-реактивного белка (СРБ) методом турбодиметрии (прибор «Турбокс» ф. «ORION DIAGNOSTICA» (Финляндия)); секреторного иммуноглобулина А (S Ig A) с помощью реакции Манчини (1961); циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – по методу В. Гашковой (1978) с помощью ПЭГ-преципитации в слезной жидкости.

Статистическая обработка результатов исследова-

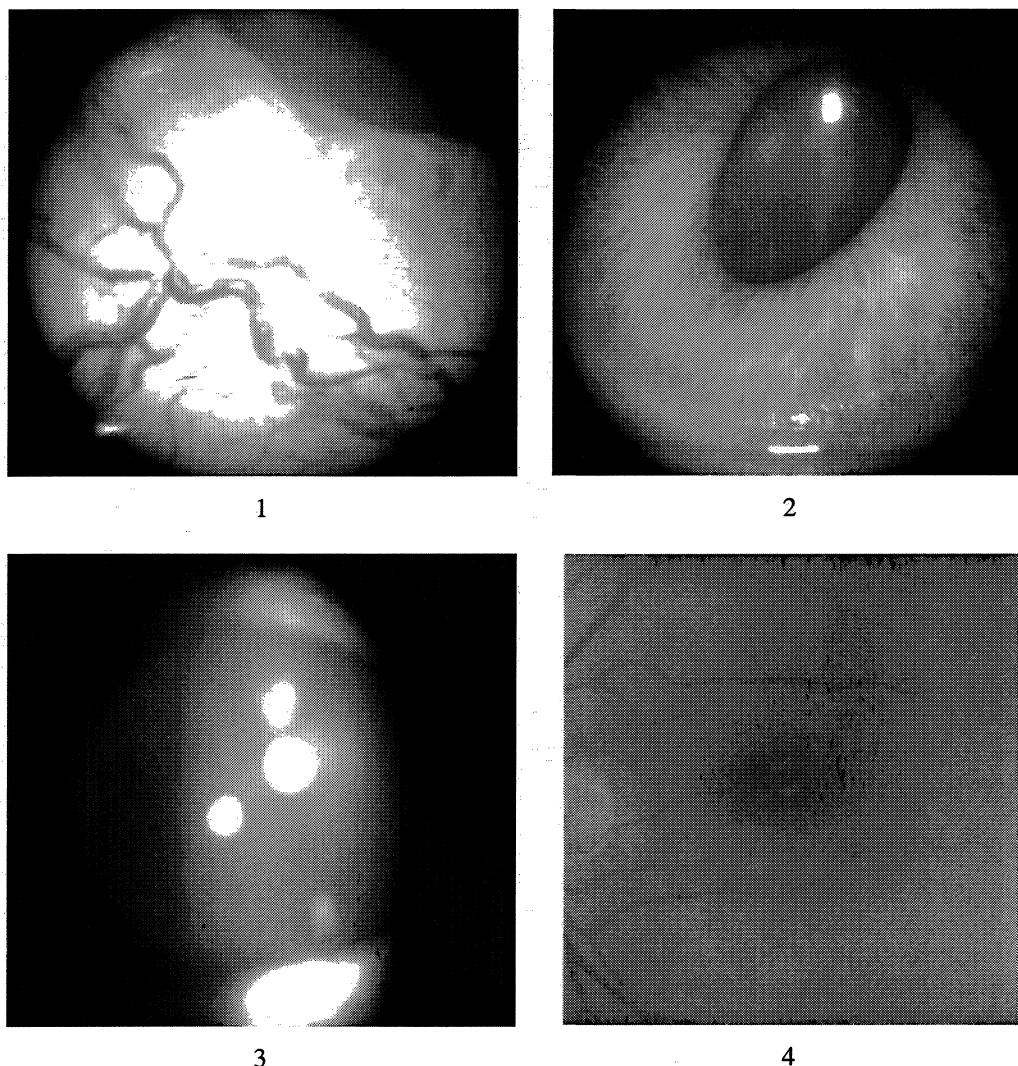


Рис. 1. Лучевые реакции I степени у пациентов после брахитерапии:
1 – локальная гиперемия конъюнктивы; 2 – ригидность зрачка; 3 – усиление клеточной реакции
в стекловидном теле; 4 – неравномерность калибра сосудов сетчатки

дования проводилась методами вариационной статистики с помощью программы «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение. В соответствии с целью исследования на основе динамического клинико-ультразвукового мониторинга изучена динамика появления лучевых реакций (ЛР) при брахитерапии МХ с использованием офтальмоаппликаторов Ru-106/Rh-106. Согласно полученным данным ЛР появлялись на 2–3 день после эписклеральной фиксации офтальмоаппликатора (70,0 %), достигали максимальной выраженности на 5–7 день (49,0 %) и купировались к 1,5 месяцам (67,9 %). По степени выраженности клинических проявлений ЛР были разделены нами на три группы.

Лучевая реакция I степени (20,9 %) возникала на 2–3 сутки, достигала максимальной выраженности к 10, купировалась к 40 дням. ЛР слабой степени клинически характеризовалась: локальным отеком, расширением сосудов конъюнктивы 1 (рис. 1), снижением фотореакции зрачка 2 (см. рис. 1), наличием

клеточной взвеси в стекловидном теле «+» 3 (см. рис. 1) на глазном дне в зоне лучевого воздействия, ограниченным отеком сетчатки, неравномерностью калибра сосудов сетчатки 4 (см. рис. 1) и увеличением экссудативной отслойки сетчатки не более, чем в одном квадранте глазного дна.

Лучевая реакция II степени (47,8 %) отличалась более ранним развитием (на первые сутки с начала облучения – 36,0 %). Клинически отмечались диффузный отек периорбитальной клетчатки, частичный птоз века, распространенный отек или ограниченный хемоз конъюнктивы 1 (рис. 2), нередко при этом появлялись петехиальные кровоизлияния. Также наблюдались признаки ирита в виде расширения сосудов радужки, значительной ригидности зрачка, у 24,0 % пациентов при близости опухоли к цилиарному телу – явления иридоциклита с умеренной циклитической болезненностью, единичными полупрозрачными преципитатами на фоне «запотелости» эндотелия, единичными неж-

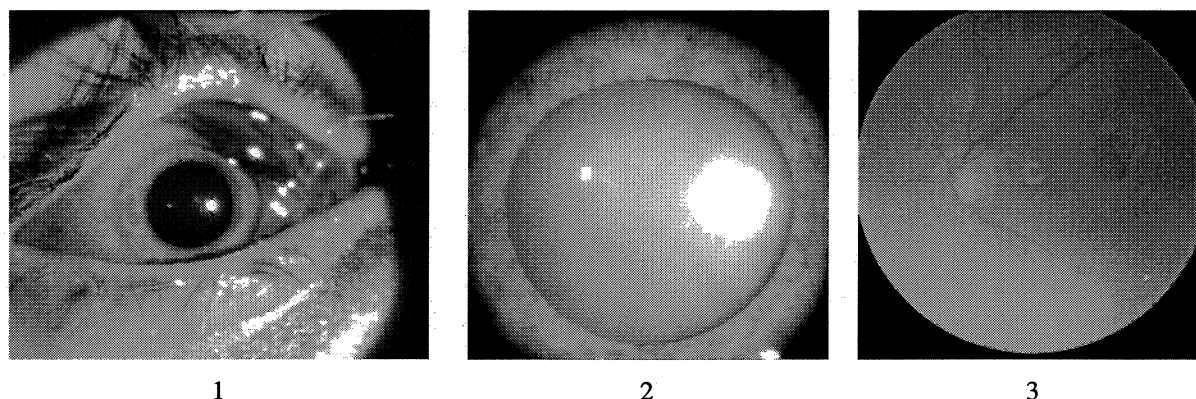


Рис. 2. Лучевые реакции II степени: 1 – ограниченный хемоз; 2 – клеточная реакция в стекловидном теле «++»; 3 – выраженная неравномерность калибра сосудов сетчатки

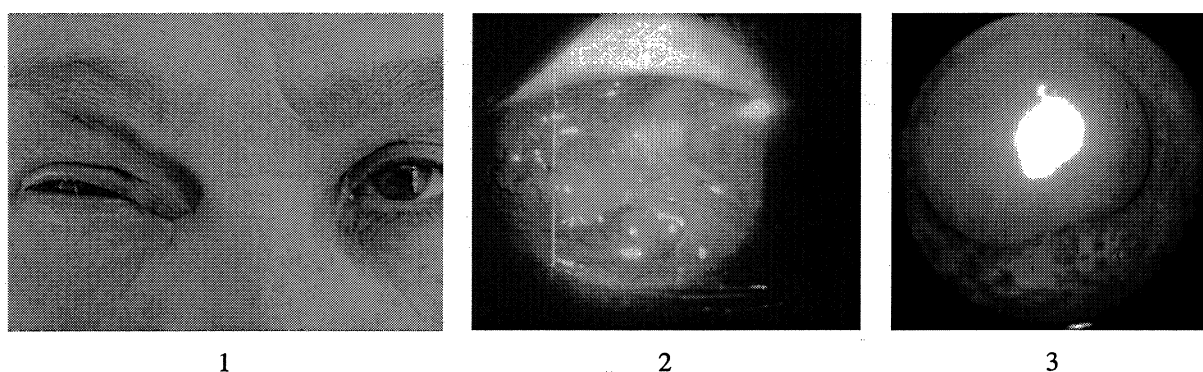


Рис. 3. Лучевые реакции III степени: 1 – распространенный отек, птоз века; 2 – тотальный хемоз; 3 – локальные синехии после иридоциклита

ными задними синехиями, транзиторной офтальмогипертензией.

Клеточная реакция в стекловидном теле увеличивалась до «++» 2 (см. рис. 2). На глазном дне появлялись распространенный отек, субтотальная высокая экссудативная отслойка сетчатки, выраженная неравномерность калибра сосудов сетчатки, преимущественно вен 3 (см. рис. 2), с единичными паравазальными полосчатыми кровоизлияниями.

Лучевая реакция III степени встречалась у 31,3 % больных, которым проводилась брахитерапия с использованием офтальмоаппликаторов Ru-106/Rh-106, с клинической манифестацией на 1-й день облучения у 42,0 % больных, с максимальной выраженностью в течение первой недели (82,2 %) и затяжным течением (до 45 дней – 70,0 %). При этом наблюдались распространенный студенистый отек и гиперемия кожи век с выраженным птозом верхнего века и офтальмоплегией 1 (рис. 3), тотальный хемоз 2 (см. рис. 3), значительное расширение конъюнктивальных сосудов с петехиями. При захвате зоны цилиарного тела в облучаемое поле у 77,0 % больных появлялись признаки ирита и у 42,0 % – признаки серозного иридоциклита с болевым синдромом, с более выраженным

фибринозно-пластическим компонентом 3 (см. рис. 3) и транзиторной офтальмогипертензией до 31–35 мм рт. ст. Клеточная реакция в стекловидном теле увеличивалась до «+++». На фоне распространенного отека на глазном дне экссудативная отслойка сетчатки увеличивалась до высокой тотальной или воронкообразной, отмечалась дилатация сосудов сетчатки, появлялись полосчатые и штрихообразные паравазальные кровоизлияния.

Такие клинические формы, как ирит, иридоциклит, офтальмогипертензия, экссудативная отслойка сетчатки традиционно, многие авторы относят к постлучевым осложнениям, указывая их преходящий и реактивный характер [2]. В литературе также встречается термин реактивной экссудативной отслойки сетчатки [9]. По нашему мнению, данные клинические формы следует отнести к проявлению лучевого воздействия на сосудистую оболочку глаза, а отслойка сетчатки всегда присутствует во время проведения брахитерапии внутриглазных новообразований большей или меньшей высоты и является вторичной вследствие наличия экссудативного компонента.

Нами проведено изучение зависимости выраженности ЛР от различных факторов: локализации, формы роста, ширины основания, элевации,

степени пигментации, характеристик кровотока до лечения, типа офтальмоаппликатора, суммарной очаговой дозой (СОД) (табл. 1).

Анализ представленных данных показал наличие тесной корреляционной зависимости выраженности ЛР с центральной локализацией, проминенцией и шириной основания МХ.

Согласно полученным данным, в исследуемых группах через 2 недели после проведения брахитерапии (период максимальной выраженности лучевой реакции) определялся дисбаланс иммуноглобулинов слезной жидкости со снижением показателей SIgA, IgM, увеличением IgA, IgG, в сравнении с группой контроля, при этом в ИГП

Зависимость выраженности лучевых реакций от различных факторов при брахитерапии увеальной меланомы

Таблица 1

Изучаемый фактор	Зависимость интенсивности лучевых реакций	
	Rs	P
Локализация опухоли n = 30	0,411	0,025
Форма роста опухоли n = 30	0,268	0,151
Форма роста опухоли n = 30	0,268	0,151
Ширина основания опухоли n = 30	0,523	0,003
Проминенция опухоли n = 29	0,255	0,050
Скорость кровотока в опухоли n = 28	0,096	0,625
Резистивность кровотока в опухоли n = 28	0,250	0,207
Модель офтальмоаппликатора n = 30	0,523	–
СОД n = 30	0,310	0,095

Изучение факторов, определяющих возникновение ЛР различной степени выраженности, показало, что ЛР I степени достоверно чаще возникают при экваториально-периферической локализации и ширине основания меланомы хориоидеи (МХ) менее 15 мм; ЛР II степени – при элевации опухоли до 7,5 мм, низкорезистентном кровотоке в опухоли; ЛР III степени – центральная локализация процесса, большие размеры опухоли – ширина основания более 15 мм и высота, равная или более 7,5 мм, высокорезистентный кровоток в меланоме сосудистой оболочки глаза до лечения. Установленная достоверная зависимость между проминенцией, шириной основания опухоли, а соответственно, моделью офтальмоаппликатора и степенью выраженности лучевых реакций, вероятно, объясняется большим объемом поврежденной ткани, который также возникает при центральной локализации МХ, поскольку в зоне действия лучей находится практически все глазное яблоко.

Согласно поставленной цели нами было проведено исследование иммунологических показателей и СРБ в слезной жидкости в раннем постлучевом периоде, данные об изменениях у пациентов с различными вариантами послеоперационного ведения представлены в табл. 2.

наблюдалось достоверно меньшее количество IgA и IgM, чем в ИГП, что может быть обусловлено выраженным мембран-стабилизирующим действием тобрадекса, сопровождающимся снижением общего уровня антигенов. Изменение содержания иммуноглобулинов в слезной жидкости у больных в ИГП, ИГП сопровождалось значительным увеличением уровня ЦИК в сравнении с КГ, однако у пациентов, послеоперационное ведение которых включало применение тобрадекса, показатели ЦИК слезной жидкости были достоверно ниже. Концентрация острофазового белка воспаления также в ИГП достоверно превалировала в срок 2 недели, а к 1 месяцу приближалась к показателям нормы. Через 1 месяц после проведения брахитерапии иммунологические показатели в ИГ выравнивались, что определяет целесообразность применения тобрадекса в более длительные сроки (не менее 1 месяца).

Таким образом, исследование течения раннего постлучевого периода после брахитерапии с использованием аппликаторов Ru-106/Rh-106 установило наличие лучевых реакций, характеризующихся различной частотой и степенью выраженности, зависящей от проминенции, ширины основания, модели аппликатора, локализации;

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей и СРБ в слезной жидкости в раннем постлучевом периоде при брахитерапии увеальной меланомы

Показатель	ИГИ		ИГП		КГ n = 38
	2 недели n = 11	1 месяц n = 11	2 недели n = 15	1 месяц n = 15	
IgA	0,18 ± 0,02* **	0,25 ± 0,03* **	0,28 ± 0,02*	0,29 ± 0,03*	0,10 ± 0,01
SIgA	0,09 ± 0,01* **	0,11 ± 0,001* **	0,11 ± 0,01*	0,10 ± 0,005*	0,15 ± 0,02
Ig M	0,07 ± 0,01* **	0,08 ± 0,02*	0,10 ± 0,02*	0,08 ± 0,01*	0,17 ± 0,02
Ig G	1,72 ± 0,12* **	1,90 ± 0,26*	1,86 ± 0,18*	2,00 ± 0,29*	1,24 ± 0,02
ЦИК	8,50 ± 1,29* **	11,10 ± 0,97*	12,60 ± 3,11*	11,00 ± 0,67*	2,30 ± 0,53
СРБ	10,50 ± 1,29* **	8,33 ± 1,52* **	8,75 ± 0,95*	11,10 ± 1,10*	7,44 ± 3,52

* – достоверность различий $p < 0,05$ относительно контрольной группы; ** – достоверность различий $p < 0,05$ относительно соответствующих сроков другой ИГ.

обосновало эффективность и необходимость длительного применения (в сроки не менее 1 месяца) современных фармакологических препаратов, содержащих высокоактивный дексазон, в купировании лучевых реакций.

Литература

1. Бардычев, М.С. Местные лучевые повреждения / М.С. Бардычев, А.Ф. Цыб // АМН СССР. – М.: Медицина. – 1985. – 240 с.
2. Бровкина, А.Ф. Критерии оценки эффективности брахитерапии увеальных меланом, осложнения, их профилактика / А.Ф. Бровкина // Вестник офтальмологии. – 1997. – № 3. – С. 14–16.
3. Бровкина, А.Ф. Офтальмоонкология: пособие для врачей / А.Ф. Бровкина. – М.: Медицина, 2002. – 424 с.
4. Ефименко, И.Н. Брахитерапия увеальной меланомы: течение постлучевого периода и прогнозирование осложнений: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Н. Ефименко. – Челябинск, 2004.

5. Постлучевые осложнения органосохранного лечения меланомы сосудистой оболочки глаза / И.Е. Панова, И.Н. Ефименко, С.В. Евсеева, Л.Е. Семенова // Материалы III Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии. – Екатеринбург: Издательство УрГУ, 2003. – С. 21–22.

6. Привалов, А.В. Осложнения комбинированного лечения в предоперационном облучении. 99 вопросов и ответов / А.В. Привалов, А.В. Важеннин. – Челябинск, 2002. – 95 с.

7. Shields, J.A. Introocular tumors. A text and atlas / J.A. Shields, C.H. Shields. – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992. – P. 539.

8. Simpson, R. Radiation vasculopathy following radiotherapy for choroidal melanoma / R. Simpson // XXIXth international congress of ophthalmology. Abstracts book. – Australia, Sydney, 2002. – V. 30, Supplement, April. – P. 93.

9. Ten Berge, P.J. Integrin expression in uveal melanoma differs from cutaneous melanoma / P.J. Ten Berge, E.H. Danen, M.S. Jager // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 1993. – V. 177, № 3. – P. 203–208.

Поступила в редакцию 19 декабря 2008 г.