

# 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: T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – 17 %; T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – 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 инстилляциии 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-

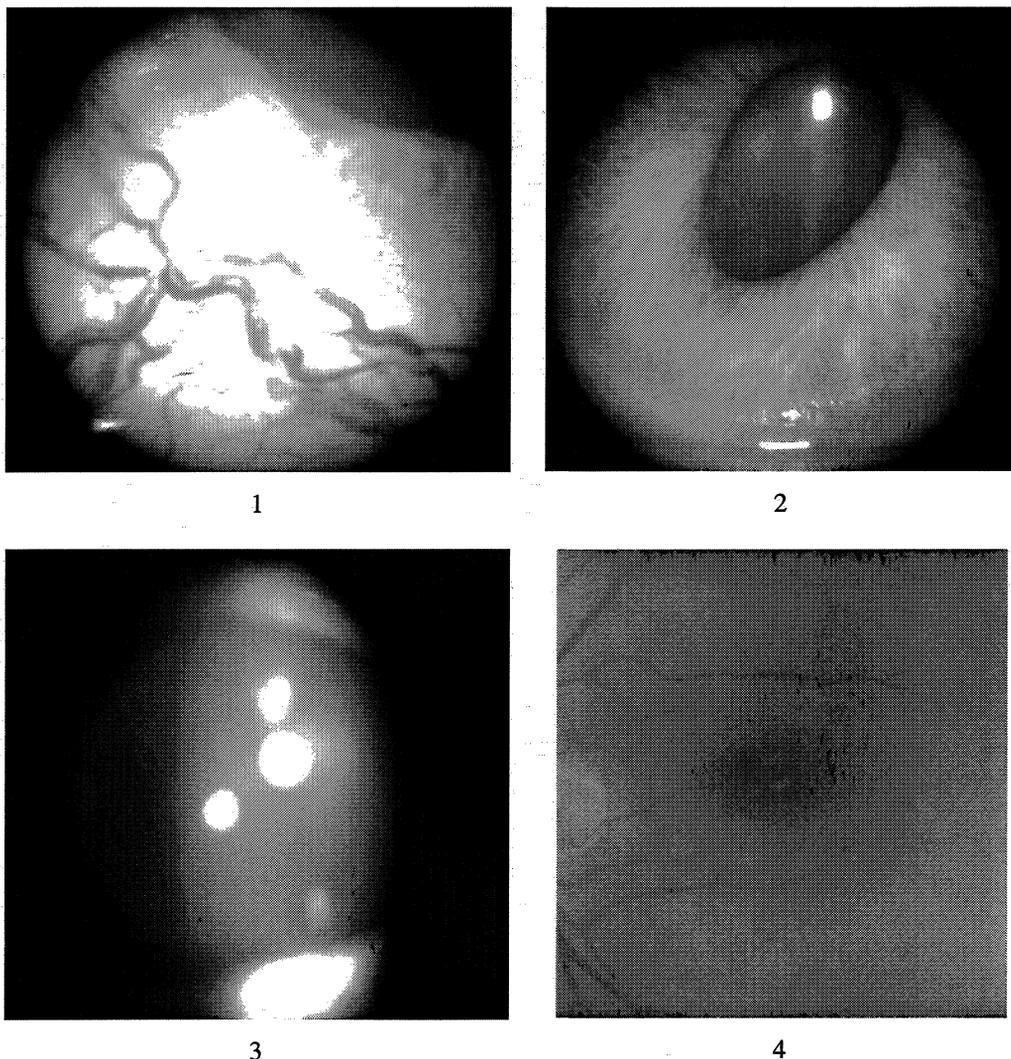


Рис. 1. Лучевые реакции I степени у пациентов после брахитерапии:  
1 – локальная гиперемия конъюнктивы; 2 – ригидность зрачка; 3 – усиление клеточной реакции  
в стекловидном теле; 4 – неравномерность калибра сосудов сетчатки

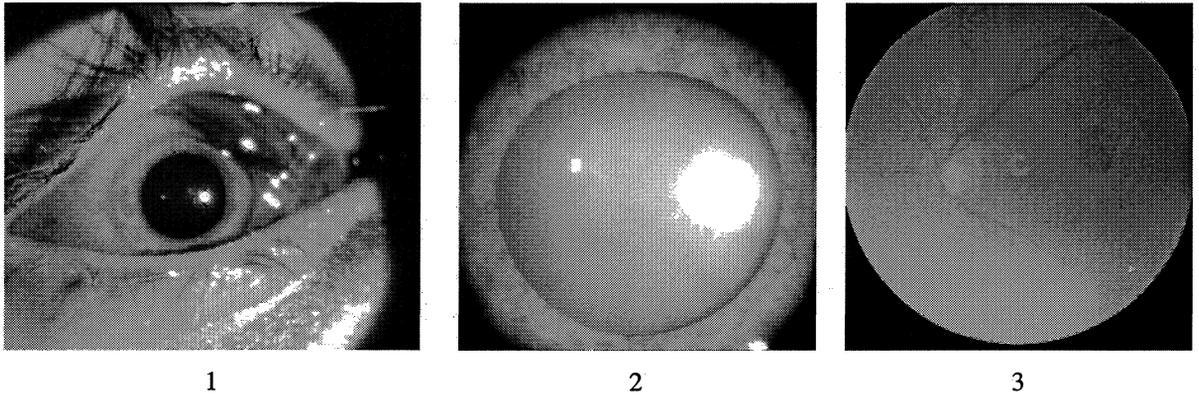
дования проводилась методами вариационной статистики с помощью программы «Statistica 6.0».

**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.

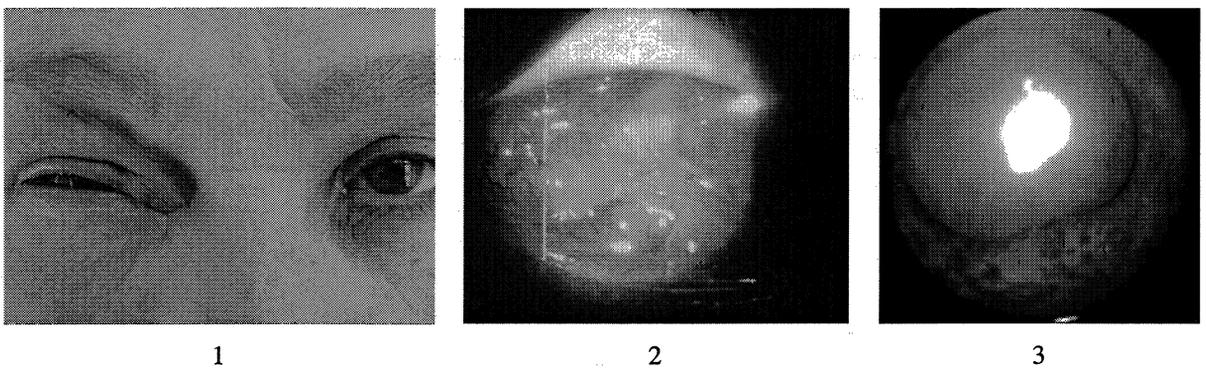
Лучевая реакция I степени (20,9 %) возникала на 2–3 сутки, достигала максимальной выраженности к 10, купировалась к 40 дням. ЛР слабой степени клинически характеризовалась: локальным отеком, расширением сосудов конъюнктивы 1 (рис. 1), снижением фотореакции зрачка 2 (см. рис. 1), наличием

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 офтальмоапликаторов 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 I (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 ИГ

Зависимость выраженности лучевых реакций от различных факторов при брахитерапии увеальной меланомы

Таблица 1

Исследуемый фактор	Зависимость интенсивности лучевых реакций	
	Rs	P
Локализация опухоли n = 30	0,411	<b>0,025</b>
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	<b>0,003</b>
Проминенция опухоли n = 29	0,255	<b>0,050</b>
Скорость кровотока в опухоли n = 28	0,096	0,625
Резистивность кровотока в опухоли n = 28	0,250	0,207
Модель офтальмоаппликатора n = 30	<b>0,523</b>	–
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 ИГ, 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 ИГ 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;

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

Показатель	ИГ I		ИГ II		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.