

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 617.735-006.487-085.277.3.032.13

С. В. Саакян¹, А. А. Жаруа¹, Е. Б. Мякошина¹, Л. А. Лазарева², С. Б. Яковлев²

СУПЕРСЕЛЕКТИВНАЯ ИНТРААРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНЫХ И ДАЛЕКОЗАШЕДШИХ ФОРМ РЕТИНОБЛАСТОМЫ: ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И МЕРЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

¹ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ²ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» РАМН

В статье представлены возможные системные и локальные осложнения суперселективной интраартериальной химиотерапии в лечении резистентных и далекозашедших форм ретинобластомы, а также указаны меры их профилактики. Кроме того, раскрыты причины неудач в проведении методики.

Ключевые слова: ретинобластома, интраартериальная химиотерапия, осложнение

SUPERSELECTIVE INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY AND ADVANCED RETINOBLASTOMA: POSSIBLE COMPLICATIONS AND MEASURES FOR THEIR PREVENTION

S.V. Saakyan¹, A.A. Zharua¹, E.B. Myakoshina¹, L.A. Lazareva², S.B. Yakovlev²

¹Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, ²N.N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery

The potential local and systemic complications of superselective intra-arterial chemotherapy used to treat refractory and advanced forms of retinoblastoma are considered in conjunction with the currently available measures of their prevention. In addition, possible causes of unsuccessful outcomes of this treatment modality are discussed.

Key words: retinoblastoma, intra-arterial chemotherapy, complications

В последние годы активно внедряется в практику метод суперселективной интраартериальной химиотерапии (ССИАХТ), предложенный впервые А. Kaneko в 1993 г. [10] и усовершенствованный в 2008 г. D. Abramson [5]. Суть методики представляет собой локальное введение химиопрепарата через микрокатетер, установленный в глазную артерию трансфеморальным внутрисосудистым доступом. При этом терапевтическая концентрация препарата создается непосредственно в опухоли при отсутствии системного воздействия на организм [5, 7, 8, 10, 13—16].

Метод ССИАХТ успешно начал применяться в лечении детей с далекозашедшими и резистентными формами ретинобластомы (РБ) в отделе офтальмоонкологии и радиологии МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца и на базе НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко с 2010 г. Накопленный опыт позволяет в настоящее время оценить возможные осложнения ССИАХТ и разработать меры их профилактики.

Цель работы — оценить возможные осложнения суперселективной интраартериальной химиотерапии в лечении резистентных и далекозашедших форм РБ и разработать меры их профилактики.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 28 детей (35 глаз). Возраст детей варьировал от 6 до 72 мес (в среднем 21±9,5 мес).

В 18 случаях выявлена монокулярная, в 10 — бинокулярная форма РБ с экзофитным, эндофитным и смешанным характером роста. Стадия С диагностировалась в 6 глазах, стадия D — в 10, стадия E — в 22. 8 глаз — с первичной далекозашедшей формой РБ, 30 глаз — с формами РБ, резистентными к проведенной системной химиотерапии и локальному лечению.

ССИАХТ выполнялась под наркозом в условиях эндоваскулярной операционной НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко (рис. 1). Использовался внутри-

сосудистый трансфеморальный доступ с использованием интродюсера 4F. Диагностическим катетером 4F катететризовалась ипсилатеральная внутренняя сонная артерия (ВСА) и выполнялась исходная ангиография. Для суперселективной катетеризации применялись микрокатетеры 1,2—2,3 F. После установки микрокатетера в устье глазной артерии проводилась суперселективная ангиография, на основе которой оценивалась адекватность положения кончика катетера. Химиопрепарат вводился с помощью инфузомата в среднем в течение 15 мин. По завершении процедуры вновь проводилась ангиография как глазной артерии, так и мозговых сосудов с целью исключения тромбозомболических осложнений.

Диагностические мероприятия, анализ результатов лечения и динамическое наблюдение проводились в отделе офтальмоонкологии и радиологии МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца.

Всего осуществлено 49 процедур ССИАХТ — в среднем 2 процедуры на каждом глазу. В качестве химиопрепаратов использовались карбоплатин в дозе 50,0 мг (9 детей — 9 глаз) и мелфалан в дозе 3,0—7,5 мг (19 детей — 26 глаз). Расчет дозировки зависел от возраста ребенка и бинокулярности или монокулярности введения препарата (рис. 2).

В трех случаях ССИАХТ не удалось провести из-за анатомических особенностей расположения глазной артерии по отношению к внутренней сонной, в связи с чем эти пациенты были исключены из анализа. В связи с окклюзией глазничной артерии после первой процедуры в 3 случаях проведение последующих процедур оказалось невозможным (рис. 3).

Сроки наблюдения составили от 1 до 17 мес (в среднем 8 ± 2,5 мес).

Результаты и обсуждение. Анализ результатов проведенного лечения методом ССИАХТ показал,

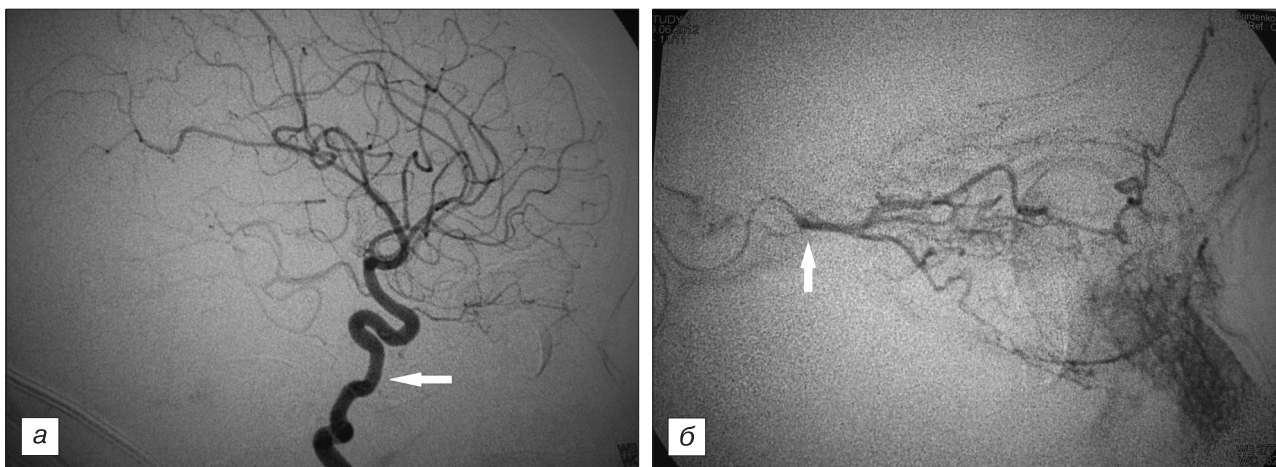


Рис. 1. Суперселективная интраартериальная химиотерапия. Этап успешной процедуры.
а — ангиограмма внутренней сонной артерий (указано стрелкой); б — ангиограмма глазной артерии (указано стрелкой).

что в 30 (85,7%) из 35 глаз отмечалась резорбция опухоли; 5 глаз энуклеированы вследствие прогрессии опухоли.

Из 30 сохраненных глаз 25 с резистентными к проведенному ранее системному и локальному лечению и 5 глаз с далекозашедшей формой РБ. У 28 из 30 удалось сохранить предметное зрение.

В настоящее время все дети живы без признаков метастатической болезни.

После введения карбоплатина системных побочных эффектов не наблюдалось. У 3 больных (3 глаза) отмечался кратковременный (1—2 дня) отек периорбитальных тканей, который самопроизвольно рассасывался.

При введении мелфалана у 3 из 19 детей наблюдалась панцитопения легкой степени на 10-й день после процедуры. Показатели крови восстанавливались без дополнительных назначений на 17-й день после процедуры.

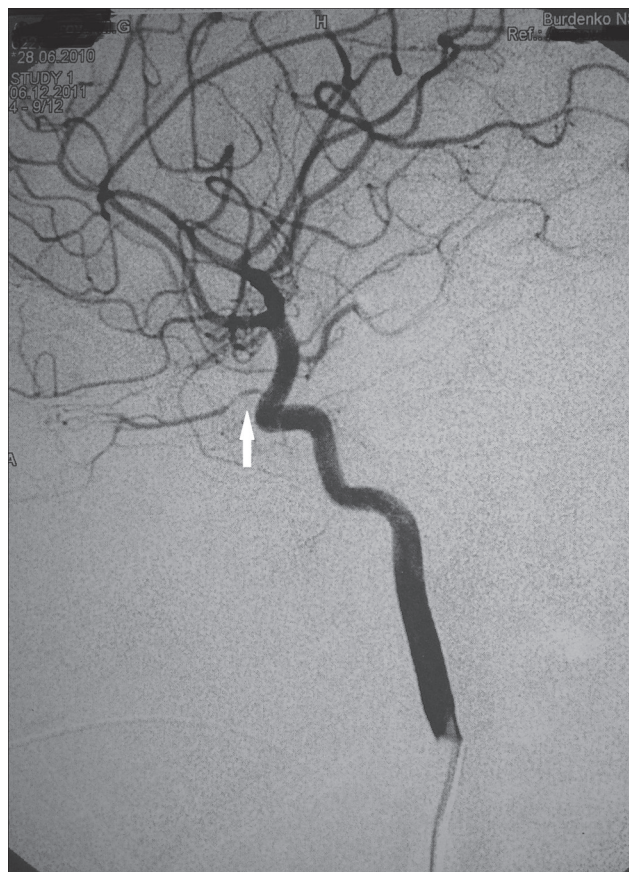


Рис. 2. Суперселективная интраартериальная химиотерапия. Ангиограмма правой внутренней сонной артерии после первой процедуры. Глазная артерия визуализируется (указано стрелкой).



Рис. 3. Суперселективная интраартериальная химиотерапия. Ангиограмма левой внутренней сонной артерии. Окклюзия глазной артерии (указано стрелкой).



Рис. 4. Внешний вид пациента В., 2,1 года. *a* — на 3-и сутки после суперселективной интраартериальной химиотерапии. Отек периорбитальных тканей; *б* — через 4 мес после суперселективной интраартериальной химиотерапии. Рассасывание отека периорбитальных тканей.

Из локальных осложнений после введения мелфалана следует отметить появление выраженного отека периорбитальных тканей на 3-и сутки после процедуры (11 детей — 11 глаз), вызывающего появление экзофтальма и птоза (рис. 4). Сопроводительная дегидратационная терапия приводила к регрессу отека и уменьшению птоза в среднем через $14 \pm 3,5$ дня после процедуры. Вероятная причина отека — токсическое влияние химиопрепарата на ткани орбиты.

Для профилактики возможного отека периорбитальных тканей в течение последнего года нами предложено проводить инъекцию дипроспана (0,5 мл) периорбитально, что было осуществлено в 9 случаях непосредственно сразу после процедуры и позволило уменьшить частоту развития отеков в 3 раза.

Наряду с вышеуказанными осложнениями у 2 детей (2 глаза) наблюдалось нарушение предметного зрения. У одного больного благодаря проведению комплексной дегидратационной и сосудорасширяющей терапии зрение удалось восстановить через 5 дней, у другого больного наблюдалась стойкая потеря зрения из-за окклюзии глазничной артерии, вызванной отеком тканей орбиты, токсичностью химиопрепарата или травмой глазничной артерии катетером.

Таким образом, необходимо отметить, что выявляемость РБ на ранних стадиях остается низкой вследствие разных причин (позднее обращение родителей к офтальмологу и неадекватная диагностика). Это ведет к невозможности оказания своевременной органосохраняющей терапии. Кроме того, в некоторых ситуациях проведение комплексного комбинированного лечения далекозашедших форм РБ не позволяет достичь удовлетворительного результата [1—4, 6, 9, 14]. Вышесказанное явилось поводом к поиску новых методов лечения злокачественной опухоли сетчатки.

Концепцию интраартериальной химиотерапии для лечения РБ впервые более чем 50 лет назад описали А. Reese и соавт. [11], которые предложили вводить алкилирующий агент триэтилен меланамин пункционно в сонную артерию на стороне поражения и добились успеха в лечении 100 глаз.

Позже, в 1993 г., А. Kaneko и М. Mohri [10] предложили использовать селективную интраартериальную химиотерапию трансформальным внутрисосудистым доступом. Химиопрепарат вводился во вну-

треннюю сонную артерию при временной окклюзии ее баллоном дистальнее глазной артерии.

Некоторые авторы описывают развитие сосудистых и неврологических осложнений, возникающих после проведения ССИАХТ. Так, С. Sheilds и соавт. [13] в 2010 г. указывала на риск появления внутричерепных кровоизлияний, эмболию и инфицирование, стеноз и окклюзию внутренней сонной артерии, а другие авторы [9] — на возникновение неврологических осложнений. В нашей группе больных ни

одного случая грозных осложнений не выявлено. По данным литературы, вышеуказанные состояния возникают преимущественно при использовании баллонной техники, тогда как мы применяли только суперселективную методику, чем можно объяснить отсутствие тяжелых осложнений [10, 12].

Д. Abramson и соавт. [5] в описании единичного случая отмечают развитие локальных осложнений в виде отека конъюнктивы и периорбитальных тканей, рассасывающихся после проведения дегидратационной терапии. Вышеуказанные осложнения встречались в нашей группе больных в 1/3 случаев после введения карбоплатина и в 11 из 19 — после мелфалана и купировались назначением кортикостероидов.

Таким образом, анализ результатов лечения далекозашедших и резистентных форм РБ с помощью интраартериальной химиотерапии показал, что, несмотря на неоднозначность мнения разных авторов, методика является эффективной. Указанные в статье локальные и системные осложнения после проведения процедур носили транзиторный характер, а разработанные меры их профилактики давали хороший терапевтический эффект.

Выводы

1. ССИАХТ является методом выбора в лечении далекозашедших и резистентных форм РБ.
2. После проведения ССИАХТ выявлены системные (нейтропения) и локальные (отек периорбитальных тканей, вызывающий экзофтальм, птоз, снижение зрительных функций) осложнения.
3. Осложнения после ССИАХТ в большинстве случаев носили транзиторный характер.
4. Разработанные меры профилактики осложнений после ССИАХТ далекозашедших и резистентных форм РБ позволяли сохранить предметное зрение у детей и улучшали качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А. Ф. Офтальмоонкология. — М., 2002.
2. Пантелеева О. Г. Ретинобластома: прогностическая значимость клинических симптомов, эффективность комбинированного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
3. Саакян С. В. Ранняя диагностика и лечение ретинобластомы: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002.

4. Саакян С. В. Ретинобластома. — М., 2005.
5. Abramson D. H., Dunkel I. J., Brodie S. E. et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results // Ophthalmology. — 2008. — Vol. 115. — P. 1398—1404.
6. Benz M. S., Scott I. U., Murray T. G. et al. Complications of systemic chemotherapy as treatment of retinoblastoma // Arch. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 118. — P. 577—578.
7. Boutrid H., Wolfe S. Q., Murray T. G. et al. Bilateral orbital vasculature alterations after systemic chemotherapy and external beam radiation therapy treatment of advanced retinoblastoma: implications for intraarterial chemotherapy management // Retin. Cases Brief Rep. — 2010. — N 1. — P. 15.
8. Brodie S. E., Pierre Gobin Y. et al. Persistence of retinal function after selective ophthalmic artery chemotherapy infusion for retinoblastoma // Docum. Ophthalmol. — 2009. — Vol. 119. — N 1. — P. 13—22.
9. Dimaras H., Mallipatna A. C., Gallie B. L., Chan H. S. L. Chemotherapy focal therapy and beyond the importance of clinical trials & the role of retinoblastoma clinical studies conglomerate // XV-th Biannual Meeting International Society of Ocular Oncology. — Argentina, 2011. — Abstract Book. — P. 35.
10. Kaneko A., Mohri M. The technique of selective ophthalmicarterial infusion for conservative treatment of recurrent retinoblastoma [in Japanese] // Keio J. Med. — 1993. — Vol. 70. — P. 679—687.
11. Reese A. B., Hyman G., Tapley N., Forrest A. W. The treatment of retinoblastoma by x-ray and triethylene melamine // Arch. Ophthalmol. — 1958. — Vol. 60, N 5. — P. 897—906.
12. Shields J. A., Shields C. L. Management of retinoblastoma // Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook / Eds. J. A. Shields, C. L. Shields. — 2nd Ed. — Philadelphia, 2008. — P. 333—352.
13. Shields C. L., Ramasubramanian A., Rosenwasser R., Shields J. A. Superselective catheterization of the ophthalmic artery for intraarterial chemotherapy for retinoblastoma // Retina. — 2009. — Vol. 29. — P. 1207—1209.
14. Shields C. L., Shields J. A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: the beginning of a long journey // Clin. Exp. Ophthalmol. — 2010. — Vol. 38. — P. 638—643.
15. Vajzovic L. M., Murray T. G., Aziz-Sultan M. A. et al. Clinicopathologic review of enucleated eyes after intra-arterial chemotherapy with melphalan for advanced retinoblastoma // Arch. Ophthalmol. — 2010. — Vol. 128, N 12. — P. 1619—1623.
16. Yamane T., Kaneko A., Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma // Int. J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 9, N 2. — P. 69—73.

Поступила 26.11.12

Сведения об авторах: Саакян С. В., д-р мед. наук, проф., рук. отд. офтальмоонкологии и радиологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца; Жаруа А. А., аспирант отд. МНИИ ГБ им. Гельмгольца; Мякошина Е. Б., канд. мед. наук, науч. сотр. МНИИ ГБ им. Гельмгольца; Лазарева Л. А., канд. мед. наук, науч. сотр. НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко; Яковлев С. Б., д-р мед. наук, зав. отд-нием эндоваскулярной хирургии НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко.
Для контактов: Мякошина Елена Борисовна, 105062, Москва, Садовая-Черногрозская, 14/19, e-mail: myakoshina@mail.ru

© Е. П. ТАРУТТА, Н. А. ТАРАСОВА, 2013

УДК 617.753.2-07:617.726

Е. П. Тарутта, Н. А. Тарасова

КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ПРИВЫЧНО-ИЗБЫТОЧНОГО НАПРЯЖЕНИЯ АККОМОДАЦИИ НА ОСНОВАНИИ СУБЪЕКТИВНЫХ И ОБЪЕКТИВНЫХ ПАРАМЕТРОВ АККОМОДАЦИИ

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Для изучения субъективных и объективных параметров аккомодации при ее привычно-избыточном напряжении (ПИНА) обследовано 130 пациентов с миопией различной степени в возрасте от 6 до 18 лет (в среднем $11,26 \pm 0,2$ года). Все обследованные больные были разделены на 3 группы в зависимости от разницы между субъективной рефракцией (максимально корригирующим стеклом) и объективной циклоплегической рефракцией. Усиление субъективной нециклоплегической рефракции по сравнению с объективной циклоплегической более чем на 0,5 дптр сопровождается наиболее высоким темпом прогрессирования миопии, достоверно более высокими значениями тонуса аккомодации (тонуса покоя аккомодации, привычного тонуса аккомодации и привычного тонуса аккомодации в открытом поле), аккомодационной недостаточностью (снижением всех субъективных и объективных показателей работоспособности аккомодационного аппарата). Полученные результаты позволяют считать привычный тонус аккомодации, т. е. разницу между манифестной и циклоплегической рефракцией более чем в 0,5 дптр, критерием постановки диагноза ПИНА, т. е. избыточного тонуса аккомодации. Указанную разницу можно вычислять, сравнивая с циклоплегической рефракцией до циклоплегии, полученную с помощью субъективной коррекции, или по показаниям одного и того же авторефрактометра либо по данным реометрии.

Ключевые слова: миопия, привычно-избыточное напряжение аккомодации

THE DIAGNOSTIC CRITERIA FOR HABITUALLY-EXCESSIVE ACCOMMODATION STRAIN BASED ON SUBJECTIVE AND OBJECTIVE CHARACTERISTICS OF ACCOMMODATION

E.P. Tarutta, N.A. Tarasova

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases

The subjective and objective parameters of habitually-excessive accommodation strain (HEAS) were estimated in 130 patients at the age varying from 6 to 18 (mean 11.26 ± 0.2) years presenting with myopia of different severity. The patients were divided into 3 groups depending on the difference between subjectively assessed refraction (using the corrective glass) and objective cycloplegic refraction. It was shown that the enhancement of the subjective non-cycloplegic refraction compared with the objective cycloplegic one by more than 0.5 dioptres is accompanied by the highest rate of myopia progression, significantly higher values of accommodation strain