

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 617

Саакян С.В.¹, Мякошина Е.Б.¹, Поляков В.Г.², Ушакова Т.Л.², Исмаилова Д.М.¹

МАКУЛОПАТИЯ И ХОРИОРЕТИНОПАТИЯ У ДЕТЕЙ С РЕТИНОБЛАСТОМОЙ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ: КЛИНИКО-МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, РФ;²ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России», 115211, Москва, РФ

Цель. Выявить признаки хориоретинопатии и макулопатии у пациентов с ретинобластомой на фоне химиотерапии методом спектральной оптической когерентной томографии с режимом enhanced depth imaging.

Материал и методы. Обследовано и пролечено 74 пациента (125 глаз) с ретинобластомой в возрасте в среднем $24 \pm 1,6$ мес. 1-я группа – 31 пациент (62 глаза) после интравенозной химиотерапии, 2-я – 24 пациента (25 глаз) после интравенозной и суперселективной интраартериальной или интравитреальной химиотерапии. 3-я группа (контроль) – 19 пациентов (38 глаз) с первичными ретинобластомами. Состояние сетчатки и макулы оценивали при помощи Ret Cam II и спектральной оптической когерентной томографии с режимом enhanced depth imaging. У всех пациентов была отмечена полная резорбция опухоли после проведенного лечения.

Результаты. В 1-й группе после трех курсов химиотерапии с помощью спектральной оптической когерентной томографии с режимом enhanced depth imaging было отмечено уменьшение калибра сосудов сетчатки; волнообразность фоторецепторов, гиперрефлективные округлые фокусы и кальцинаты в ретинальном пигментном эпителии; гиперрефлективность хориокапилляров, истончение хориоидеи; в склере – гиперрефлективные фокусы с визуализацией склеральных сосудов. В макуле – дезорганизация ретинального пигментного эпителия, кистовидный отек, сглаженность папилломакулярного пучка, клювовидная форма фовеа, утолщение сетчатки. После трех курсов системной химиотерапии и суперселективной интраартериальной химиотерапии (2-я группа) – перитуморальное увеличение калибра сосудов сетчатки. После системной химиотерапии и интравитреальной химиотерапии (также 2 –я группа) – эпиретинальные мембраны, мелкоточечные гиперрефлективные фокусы во внутренних слоях сетчатки. В группе контроля до лечения наблюдалось нормальное анатомо-топографическое состояние макулы при внецентральной локализации ретинобластомы.

Заключение. Более глубокое угнетение морфометрических параметров при комбинированном химиотерапевтическом лечении с использованием сочетаний методов системной интравенозной, суперселективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии могут свидетельствовать о необходимости более тщательного выбора метода лечения с учетом определенных показаний и противопоказаний к каждому виду химиотерапии.

Ключевые слова: ретинобластома; ретинопатия; системная интравенозная химиотерапия; суперселективная интраартериальная химиотерапия; интравитреальная химиотерапия; спектральная оптическая когерентная томография с режимом enhanced depth imaging.

Для цитирования: Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Поляков В.Г., Ушакова Т.Л., Исмаилова Д.М. Макулопатия и хориоретинопатия у детей с ретинобластомой на фоне химиотерапии: клинико-морфометрические исследования. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018; 13(4): 167-175. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-4-167-175>

Для корреспонденции: Мякошина Елена Борисовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва. E-mail: myakoshina@mail.ru

Saakyan S.V.¹, Myakoshina E.B.¹, Polyakov V.G.², Ushakova T.L.², Ismailova D.M.¹

MACULOPATHY AND CHORIORETINOPATHY IN CHILDREN WITH RETINOBLASTOMA RECEIVING CHEMOTHERAPY: CLINICAL TRIALS AND MORPHOMETRIC ANALYSIS

¹The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases Russian Ministry of Health, 105062, Moscow, Russian Federation;²«N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow, 115211, Russian Federation

Purpose. This research is to evaluate patients with retinoblastoma, who receive chemotherapy, with Spectralis optical coherence tomography with enhanced depth imaging to compare the signs of chorioretinopathy and maculopathy.

Material and methods. 74 patients were examined and treated, 125 eyes with retinoblastoma in age at average of 24 ± 1.6 months. Group 1 - 31 patients, 62 eyes after intravenous chemotherapy, 2 - 24 patients, 25 eyes after

intravenous and superselective intraarterial or intravitreal chemotherapy. Group 3 (control) - 19 patients (38 eyes) with primary retinoblastoma. The condition of the retina, choroid and macula was assessed using Ret Cam II and Spectralis optical coherence tomography with enhanced depth imaging. All patients had complete tumor resorption after treatment.

Results. In group 1, after 3 courses of chemotherapy Spectralis optical coherence tomography with enhanced depth imaging showed a decrease of caliber of retinal vessels; wavelength of photoreceptors, hyperreflective round foci and calcinates in the retinal pigment epithelium; choriocapillary hyperreflexivity, choroid thinning; in the sclera - hyperreflective foci with visualization of the scleral vessels. In the macula - disorganization of retinal pigment epithelium, cystic edema, smoothness of the papillomacular bundle, coracoid form of the fovea, retinal thickening. After 3 courses of systemic chemotherapy and superselective intraarterial chemotherapy (group 2) - peritumoral increase in the caliber of retinal vessels. After systemic superselective intraarterial and intravitreal chemotherapy (group 2) - epiretinal membranes, punctate hyperreflective foci in the inner layers of the retina. In group 3 (control), before treatment, a normal anatomical and topographic state of the macula was observed with extracentral localization of retinoblastoma.

Conclusions. Profound morphometric disturbances that come with combined chemotherapy (intravenous, superselective intraarterial and intravitreal chemotherapy treatments) call for a more careful treatment with methods selected in terms of Spectralis optical coherence tomography with enhanced depth imaging findings and specific chemotherapy contraindications.

Keywords: *retinoblastoma; retinopathy; systemic intravenous chemotherapy; super-selective intra-arterial chemotherapy; intravitreal chemotherapy; Spectralis optical coherence tomography with enhanced depth imaging.*

For citation: Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Polyakov V.G., Ushakova T.L., Ismailova D.M. Maculopathy and chorioretinopathy in children with retinoblastoma receiving chemotherapy: clinical trials and morphometric analysis. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian pediatric ophthalmology)* 2018; 13(4): 167-175. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2018-13-4-167-175>

For correspondence: *Elena B. Myakoshina*, PhD, researcher at the Department of Radiology and ophthalmooncology, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases. E-mail: myakoshina@mail.ru

Information about authors: Myakoshina E.B., <https://orcid.org/0000-0002-2087-7155>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 29 October 2018

Accepted 31 October 2018

Введение. Ретинобластома (РБ) – нейроэктодермальная злокачественная опухоль сетчатки, являющаяся одним из наиболее тяжелых заболеваний глаз детей младшего возраста. Частота РБ составляет по последним данным 1:10 000–20 000 живых новорожденных [1–7].

Алгоритм комбинированного лечения РБ у детей включает в себя системную (адьювантную и неоадьювантную) и локальную [суперселективную интраартериальную (СИАХТ), интравитреальную (ИВХТ)] химиотерапию. Помимо этого, применяется хирургическое ликвидационное (энуклеация) и локальное (разрушающая лазеркоагуляция, транспупиллярная термотерапия, криодеструкция, брахитерапия) органосохранное лечение [1–3, 5–7].

Обязательным компонентом лечения РБ является химиотерапия (ХТ), которая, с одной стороны, разрушает опухоль, а с другой – вызывает побочные эффекты и осложнения. Химиотерапевтические препараты вызывают ретиноангиопатию, спазм центральной артерии сетчатки, перипапиллярный ретикулярный отек, распространяющийся на макулу и, как следствие, хориоретинальную атрофию [8–11].

Комплекс существующих диагностических мероприятий РБ включает методы, которые дают возможность выявить вышеуказанные симптомы.

С помощью офтальмоскопии некоторые авторы [11] обнаруживали побледнение хориоидеи, ретинальный отек, сужение артерий сетчатки (100%), уплотнение артериальной стенки (94%) с формированием преципитатов в ней (56%). Флюоресцентная ангиография (ФАГ), как отмечают другие [12], показала ранние ретинальные изменения (периферическую ишемию, дополнительную неоваскуляризацию, транзиторный спазм или обструкцию артерий) и поздние хориоидальные – гипоперфузию во всех случаях. Изучая морфологию энуклеированных глаз авторы отмечали наличие окклюзии ретинальных артериол, гипертрофию и закупорку артерий хориоидеи, пятнистое хориоидальное воспаление, наличие внутрисосудистых структур, напоминающих инородные тела, тромбозов ретинальных и хориоидальных сосудов [13]. Электроретинография (ЭРГ), изучающая функциональное состояние сетчатки, показывала увеличение амплитуды после резорбции опухоли даже несмотря на наличие отслойки сетчатки [14–17].

Проведенные в нашем институте электрофизиологические исследования у детей с РБ показали селективные изменения амплитуды b-волны колбочковой ЭРГ, ритмической ЭРГ на 24 Гц, фотопический негативный ответ (ФНО) и Р1 мультифокальной – ЭРГ (мф ЭРГ), которые сви-

Схемы химиотерапии

| Вид химиотерапии | Схема ХТ | Количество курсов |
|------------------|---|-------------------|
| Системная ХТ | Винкрестин 1,5 мг/м ² , Карбоплатин 560 мг/м ² | 3–6 |
| Системная ХТ | Винкрестин 1,5 мг/м ² внутривенно в 1-й день, Этопозид 150 мг/м ² внутривенно в 1-й и 2-й дни, Карбоплатин 560 мг/м ² внутривенно в 1-й день | 3–6 |
| СИАХТ | Мелфалан 5 мг | 1–3 |
| ИВХТ | Мелфалан 16 мкг, Топотекан 16 мкг | 4–9 |

детельствуют о резкой дисфункции биполярных и ганглиозных клеток, преимущественно в макуле. Кроме того, после СИАХТ наблюдали улучшение функции центральной сетчатки и возрастание плотности Р1 мф-ЭРГ; в глазах с далекозашедшей или резистентной РБ отмечали умеренное укорочение пиковой латентности компонента Р2 в зрительно вызванных корковых потенциалах (ЗВКП) на вспышку или нормальную его латентность, что в большей степени отражало изменения центральной сетчатки, чем зрительных путей [18].

В последние годы в комплекс диагностических мероприятий специалисты включают спектральную оптическую когерентную томографию (СОКТ) с режимом enhanced depth imaging. Этот метод применяется в диагностике характера роста (эндофитного, экзофитного) первичных опухолей, в оценке эффективности лечения с выявлением хориоретинального рубца, кальцината, остаточной опухоли, зон продолженного и/или скрытого роста [19–24]. Ряд авторов [25] использовали СОКТ для визуализации витреальных отсеков и признаков хориоретинальной атрофии после химиотерапии. Однако до настоящего времени для оценки макулопатии и хориоретинопатии, вызванной ХТ препаратами, используемых для лечения РБ, СОКТ с режимом enhanced depth imaging не применяли.

Цель работы. Выявить с помощью СОКТ с режимом enhanced depth imaging признаки макулопатии и хориоретинопатии у детей с РБ на фоне ХТ.

Материал и методы. Проспективно, нерандомизированно обследовано и пролечено 74 пациента (125 глаз) – 32 девочки, 42 мальчика с РБ в возрасте в среднем $24 \pm 1,6$ мес. Среди них с бинокулярным поражением было 42 ребенка, с монокулярным – 32.

В группу исследования входили 55 пациентов (81 глаз – пораженный опухолью и 29 – парных здоровых глаз) с РБ, которым проводили химиотерапевтическое лечение. Из них 58 пораженных глаз относились до лечения к группам А (3), В (17), С(32), D (3), Е (3) РБ (по международной

АВС-классификации, 2001г., Амстердам). Исследование проводили на фоне лечения.

Всем пациентам проводили разные виды ХТ (табл.1).

В зависимости от вида применяемой в лечении ХТ исследуемые глаза 55 пациентов с РБ разделили на 2 группы.

В 1-й группе проводили системную ХТ 1 раз в 3 недели 3-6 курсов.

- 1-я группа – после системной ХТ 31 пациент (62 глаза) обследование проводили через 3 курса (9 недель после начала лечения) и через 6 курсов (18 недель после начала лечения) ХТ.

Во 2-й группе после 3-х курсов системной ХТ (проводили 1 раз в 3 недели) определяли необходимость проведения локальной ХТ и при экзофитной форме РБ назначали ИАХТ 1 раз в 3 недели 1–3 курса, при эндофитной форме провели ИВХТ 1 раз в 3 недели 4–9 курсов.

- 2-я группа – после сочетанной [системной и локальной (СИАХТ и ИВХТ)] ХТ – 24 пациента (25 глаз). Обследование проводили через 18 и 36 недель после начала лечения (3 курса системной ХТ, 3 процедуры СИАХТ – 10 пациентов (10 глаз) и 9 процедур ИВХТ – 14 пациентов (15 глаз)). В связи с далекозашедшей стадией опухоли после проведения курсов системной+локальной ХТ и проведения общеофтальмологических, инструментальных и СОКТ обследований, 23 глаза больных 2-й группы были энуклеированы после установления диагноза.

- В 3-ю группу (контроль) входили 19 пациентов (38 глаз) с первичными опухолями до лечения (группа А,В), среди которых 35 глаз с внецентральной локализацией РБ, 3 глаза – здоровых.

У больных 1-й группы макулярную зону исследовали только в глазах с внецентрального расположением опухоли (47 из 62 глаз).

Все пациенты проходили общеофтальмологические и инструментальные исследования (офтальмоскопию с использованием ретинальной педиатрической камеры Ret Cam II, ультразвуковое исследование).

СОКТ – EDI осуществляли на томографе SOCT Cornepicus, 4.2, (Польша). Обследование включало исследование сетчатки и хориоидеи с помощью модуля EDI для визуализации хориоидеи. При этом проводили анализ количественных и качественных показателей. Исследование проводили в условиях медикаментозного сна с максимальным медикаментозным мидриазом.

К количественным признакам отнесли среднюю толщину сетчатки фовеа (норма 190–210 мкм), среднюю толщину хориоидеи (норма зависит от кровенаполнения: в центре – 200–400 мкм, на периферии – 100–150 мкм), средний калибр сосудов сетчатки (оценивали сосуды 1-го порядка: артериолы – 100 мкм, вены – 150 мкм).

Также исследовали качественные изменения внутренних слоев сетчатки, ретинальных сосудов, слоя фоторецепторов (ФР), ретинального пигментного эпителия (РПЭ), хориоидеи глазного дна и макулы.

У всех пациентов отмечалась полная резорбция опухоли после проведенного лечения.

Родители пациентов подписывали письменное согласие на обследование и лечение. Обследование и лечение проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Диагностика, мониторинг и лечение детей с ретинобластомой» (Национальный протокол), утвержденными на заседании президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов» 04 декабря 2014 г.

Статистический анализ выполняли с помощью компьютерных программ Microsoft Excell, Biostatd, Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), Statistica for Window Version VI.

Результаты. Офтальмоскопически в 1-й группе пациентов через 3 курса системной ХТ на глазном дне выявляли ретинальный отек, сужение артерий сетчатки 1-го, 2-го порядка, уплотнение артериальной стенки с формированием преципитатов в ней, очаговое и/или диффузное побледнение хориоидеи, появление густопигментированных коричневатых фокусов мелких и средних размеров во всех исследуемых 62 глазах (рис. 1, см. вклейку).

Клинически в макулярной зоне в 10 (21,3%) из 47 глаз с внемакулярной РБ диагностировали ступенчатость макулярного рефлекса, формирование мелких белочечных фокусов.

Через 6 курсов системной ХТ отмечали сохранение вышеописанных признаков ретинопатии, как диффузно расположенных на глазном дне, так и в макулярной зоне.

С помощью метода СОКТ–EDI в 1-й группе пациентов диагностировали во всех 62 глазах через 3 курса системной ХТ изменения сосудов сетчатки (гиперрефлективность контура, сужение просвета, достоверное уменьшение калибра сосудов по сравнению с нормой: артериол до $16 \pm 4,1$ мкм,

$p < 0,01$, венул до $20 \pm 6,3$ мкм, $p < 0,01$). Были отмечены волнообразность слоя ФР и его разрушение. Изменения РПЭ представляли собой его неровность с гиперрефлективными округлыми фокусами и кальцинатами. На уровне средних слоев сетчатки диагностировали мелкоточечные гранулы (рис. 2, см. вклейку).

Также были обнаружены изменения на уровне хориоидеи в виде гиперрефлективности и склерозирования хориокапилляров, наличия атрофических хориоидальных фокусов, истончения хориоидеи по сравнению с нормой в среднем до $83 \pm 4,1$ мкм, $p < 0,01$, (рис. 3, см. вклейку). В склере выявляли гиперрефлективные фокусы и визуализировали склеральные сосуды (табл. 2).

Кроме ретинальных слоев, хориоидеи и склеры исследовали макулярную зону 47 из 62 глаз у пациентов 1-й группы с внемакулярной локализацией РБ. При этом в 20 (42,6%) из 47 глаз через 3 курса системной ХТ выявили макулопатию, проявляющуюся дезорганизацией РПЭ, кистовидным отеком, сглаженностью папилломакулярного пучка, формированием клювовидной формы фовеа, утолщением сетчатки в среднем до $396 \pm 28,18$ мкм, $p < 0,01$, (рис. 4, см. вклейку). В этих случаях отмечали снижение зрения у обследованных больных.

Томографически через 6 курсов системной ХТ отмечали те же изменения глазного дна и макулы.

У пациентов 1-й группы 29 из 87 глаз оказались не поражены опухолью, однако после проведения системной ХТ нами также как и в больных глазах были выявлены вышеописанные изменения РПЭ и зоны атрофии хориоидеи в те же сроки (после 3-х курсов ХТ).

Офтальмоскопически у пациентов 2-й группы после сочетанных курсов химиотерапии (системной и СИАХТ) в 10 из 25 глаз, помимо вышеописанных изменений, отмечали расширение ретинальных сосудов, примыкающих к остаточной опухоли, что подтверждено томографическими исследованиями (рис. 5, см. вклейку). Калибр сосудов сетчатки в перитуморальной зоне оказался увеличенным в среднем до $116 \pm 8,1$ мкм ($p < 0,01$) по сравнению с толщиной сосудов в этой же зоне до лечения (рис. 6, см. вклейку). Этот признак оказался интересной находкой, так как ранее по результатам ФАГ и патогистологическим исследованиям некоторые авторы [11, 12] отмечали сужение, тромбоз, спазм ретинальных сосудов.

Клиническая картина после системной ХТ и ИВХТ в 15 из 25 глаз характеризовалась секторальной хориоретинальной атрофией и побледнением глазного дна с формированием мелких пигментированных и белесоватых очагов (рис. 7, см. вклейку). На томограмме нами были обнаружены неровность и разрушение внутренних сло-

Морфометрические изменения внутренних оболочек глаза у больных с ретинобластомой внецентральной локализации до и на фоне лечения

| Симптом | Морфометрические изменения | | | | | |
|--|---|---|---|---|--|--|
| | группа пациентов | | | | | |
| | 1-я n = 31, m = 62 | | 2-я n = 24, m = 25 (m = 10/15) | | 3-я (контроль) n = 19, m = 38 | |
| до лечения | на фоне лечения ¹ | до лечения | на фоне лечения ² | до лечения | на фоне лечения | |
| Гиперрефлексивность контура сосудов сетчатки | - | 62 / 62 | - | 10 / 15 | - | - |
| Сужение просвета сосудов сетчатки | - | 62 / 62 | - | 10 / 15 | - | - |
| Уменьшение калибра сосудов сетчатки 1-го порядка, мкм | артериолы - 102 ± 16,3, вены - 156 ± 18 | артериолы - 16 ± 4,1*, вены - 20 ± 6,3* / артериолы - 14 ± 3,1*, вены - 22 ± 7,3* / артериолы - 102 ± 16,3, вены - 156 ± 18 | артериолы - 16 ± 4,1*, вены - 20 ± 6,3* / артериолы - 14 ± 3,1*, вены - 22 ± 7,3* / артериолы - 102 ± 16,3, вены - 156 ± 18 | артериолы - 14 ± 3,1*, вены - 22 ± 7,3* / артериолы - 102 ± 16,3, вены - 156 ± 18 | артериолы - 101 ± 9,7, вены - 159 ± 17,9 | артериолы - 101 ± 9,7, вены - 159 ± 17,9 |
| Волнообразность слоя ФР | - | 62 / 62 | - | 10 / 15 | - | - |
| Разрушение слоя ФР | - | 62 / 62 | - | 10 / 15 | - | - |
| Неровность РПЭ | - | 62 / 62 | - | 10 / 15 | - | - |
| Гиперрефлексивные округлые фокусы на уровне РПЭ | - | 62 / 62 | - | 10 / 15 | - | - |
| Кальцинаты на уровне РПЭ | - | 62 / 62 | - | 10 / 15 | - | - |
| Мелкоточечные гранулы на уровне средних слоев сетчатки | - | 62 / 62 | - | 10 / 15 | - | - |
| Гиперрефлексивность хориокапилляров | - | 62 / 62 | - | 10 / 15 | - | - |
| Склерозирование хориокапилляров | - | 62 / 62 | - | 10 / 15 | - | - |
| Атрофические хориоидальные фокусы | - | 62 / 62 | - | 10 / 15 | - | - |
| Толщина хориоидеи, мкм | 356 ± 24,5 | 83 ± 4,1* / 83 ± 4,1* | 356 ± 24,5 | 89 ± 4,8* / 89 ± 4,8* | 356 ± 24,5 | 349 ± 26,97 |
| Гиперрефлексивные фокусы в склере | - | 62 / 62 | - | 10 / 15 | - | - |
| Визуализация склеральных сосудов | - | 62 / 62 | - | 10 / 15 | - | - |
| Расширение ретинальных сосудов в перитуморальной зоне (количество глаз, мкм) | - | - | - | 10 (116 ± 8,1) / - | - | - |
| Неровность внутренних слоев сетчатки | - | - | - | - / 15 | - | - |
| Разрушение внутренних слоев сетчатки | - | - | - | - / 15 | - | - |
| Эпиретинальная мембрана | - | - | - | - / 15 | - | - |
| Мелкоточечные гиперрефлексивные фокусы во внутренних слоях сетчатки | - | - | - | - / 15 | - | - |

Примечание. Здесь и в табл. 3: n - количество пациентов; m - количество глаз; «<-» - отсутствие признака; * - достоверное отличие признака по сравнению с показателями до лечения (p < 0,01); ¹ - через 3 курса ХТ / через 6 курсов ХТ; ² - после системной ХТ+СИАХТ (m = 10) / после системной ХТ + ИВХТ (m = 15).

Морфометрические изменения макулы у больных с ретинобластомой внецентральной локализации до и на фоне лечения

| Симптом | Морфометрические изменения макулы | | | | | |
|--|-------------------------------------|-----------------------------|--|---------------------------|--|-----------------|
| | группа пациентов | | | | | |
| | 1-я <i>n</i> = 31, <i>m</i> = 47 | | 2-я <i>n</i> = 24, <i>m</i> = 20 (<i>m</i> = 8 / 12) | | 3-я (контроль) <i>n</i> = 19, <i>m</i> = 38 | |
| | до лечения | на фоне лечения | до лечения | на фоне лечения | до лечения | на фоне лечения |
| Дезорганизация РПЭ | – | 20 (42,6) / 20 (42,6) | – | 3 / 4 | – | – |
| Кистовидный отек | – | 20 (42,6) / 20 (42,6) | – | 3 / 4 | – | – |
| Сглаженность папилло-макулярного пучка | – | 20 (42,6) / 20 (42,6) | – | 3 / 4 | – | – |
| Формирование клюво-видной формы фовеа | – | 20 (42,6) / 20 (42,6) | – | 3 / 4 | – | – |
| Толщина сетчатки, мкм | 192 ± 6,8 | 396 ± 28,18* / 396 ± 28,18* | 192 ± 6,8 | 401 ± 29,4* / 401 ± 29,4* | 192 ± 6,8 | 201,6 ± 28,18 |

Примечание. В скобках указан процент.

ев сетчатки, наличие эпиретинальной мембраны и мелкоочечные гиперрефлективные фокусы во внутренних слоях сетчатки (рис. 8, см. вклейку).

В макулярной зоне у пациентов 2-й группы при внецентральных опухолях (8 из 10 после системной ХТ+СИАХТ и 12 из 15 после системной ХТ+ИВХТ) во всех случаях отмечали как клинически, так и томографически те же изменения, что и после 3-х курсов системной ХТ у больных 1-й группы. Эти изменения вызывали снижение остроты зрения.

У пациентов контрольной группы с первичной РБ до лечения (19 пациентов, 38 глаз) были выявлены нормальные анатомо-топографические соотношения макулы. Так, средняя толщина сетчатки фовеа – 139,6 ± 28,18 мкм, средняя толщина хориоидеи – 449 ± 26,97 мкм, средний калибр сосудов сетчатки – 101 ± 9,7 мкм, что не отличалось от нормальных значений (табл. 3).

Основной терапевтический эффект химиопрепаратов мы наблюдали в зоне опухолевых узлов у больных во всех группах, когда при развитии макулопатии и хориоретинопатии в толще опухоли формировались кальцифицированные фокусы резорбции новообразования.

Обсуждение. Противоопухолевая ХТ – применение лекарственных средств с лечебной целью при злокачественных новообразованиях, обладающих способностью тормозить пролиферацию опухолевых клеток или необратимо их повреждать. Первое сообщение об использовании ХТ при РБ появилось еще в прошлом веке, но внедрение в практику лечения больных с РБ произошло чуть менее 50 лет назад и с успехом применяется и по настоящее время.

На ранних этапах развития ХТ использовали монокимиотерапию (в 60-е годы XX века – препарат третамин в комбинации с лучевой терапией с достижением терапевтического эффекта в 85% случаев) [2]. В 70–80-е годы применяли проспидин,

фопурин, фотрин с хорошим терапевтическим эффектом в комплексе с фотокоагуляцией и лучевой терапией. Однако с развитием фармакологических изысканий появлялись более эффективные цитостатики, такие как винкристин, адриамицин, циклофосфан (снижающие ферментативную активность ядер опухолевых клеток с резким усилением их деструкции), которые на многие годы заняли ведущие позиции в лечении РБ.

В 1988 году Международный комитет по изучению РБ (RICS) предложил протокол адьювантного лечения РБ, включающий в схему лечения винкристин и циклофосфан. Высокая эффективность комплекса препаратов по разработанной мелкопротяженной схеме в комбинации с другими видами лечения доказана разными авторами в течение многих лет [1–3].

Не так давно появилось новое направление в химиотерапии опухолей – неoadьювантная ХТ, направленная на разрушение ДНК опухолевой клетки со снижением ее биологической активности и уменьшение параметров первичной опухоли, увеличение резектабельности, повышение абластики, предотвращение развития метастазов. В 90-е годы прошлого века был разработан препарат карбоплатин, специально адаптированный для лечения опухолей у детей и появились первые обнадеживающие результаты о его применении при экстрабульбарном прорастании РБ. В последние годы наиболее часто используется комбинация карбоплатин + винкристин + этопозид [1–3, 5–7].

Широкое применение системной ХТ доказало не только ее эффективность, но и наличие различных побочных симптомов, ухудшающих соматический статус больного и нарушающих режим проведения, что снижало результативность лечения. В связи с этим особую значимость приобрели методы локальной ХТ, целью которых стало подведение цитостатиков (мелфалана) непосред-

ственно к опухолевому очагу. В начале 2000-х годов был возрожден и усовершенствован метод интраартериального введения препарата, предложенный в конце прошлого столетия [5]. Наши исследования [26] также подтвердили эффективность СИАХТ с мелфаланом при резистентных опухолях с экзофитным характером роста, локализуемых в постэкваториальной зоне. Попытки интравитреального введения разных цитостатиков предпринимались давно, однако показания для применения метода были сформулированы только в 2010–2012 годах. С появлением новых цитостатиков (мелфалана и топотекана) стало возможным разрушение эндофитной РБ с наличием опухолевых клонов путем интравитреального введения химиопрепаратов [27].

Однако, несмотря на основное противоопухолевое, алкилирующее, цитостатическое, иммунодепрессивное воздействие на злокачественную опухоль ХТ оказывает и негативное влияние на сетчатку и зрительный нерв. Ранее исследователи обращали внимание на появление не только атрофически-дистрофических изменений в сетчатке и хориоиде, которые визуализировали клинически, но и на вовлечение ДЗН [11]. Эти явления неизбежно могут приводить к снижению зрительных функций у больных. Интерес ученых к анализу причин снижения зрения на фоне ХТ проявился в повышенном количестве работ по исследованию функций сетчатки с помощью электрофизиологических методов [14–18]. Однако глубокое изучение морфометрических изменений в сетчатке на фоне системной и локальной ХТ у детей с РБ в сравнительном аспекте с клиническими проявлениями до настоящего времени не проводили.

Нами впервые представлен детальный анализ клинических и морфометрических изменений внутренних оболочек глаза как после системной так и после локальной ХТ. Выявленные с помощью СОКТ изменения сетчатки макулы на микронном уровне дают возможность их морфометрической визуализации с обнаружением глубины угнетения. Признаки макулопатии у обследованных нами пациентов в 42,6% случаев могут свидетельствовать о плохом прогнозе в отношении остроты зрения у ребенка.

Исследование влияния химиопрепаратов на внутренние оболочки глаза представляет интерес с точки зрения прогнозирования зрительных функций у ребенка после полного разрушения опухоли.

Выводы

Химиотерапия является одной из составляющих комбинированного лечения ретинобластомы и в совокупности с другими методами лечения позволяет разрушить злокачественную опухоль и достичь основной цели – сохранение жизни ребенка.

Метод СОКТ с режимом EDI позволяет диагностировать на микронном уровне признаки ретинопатии, проявляющиеся в виде эпителио – и ангиопатии сетчатки, хориопатии, макулопатии у детей с РБ на фоне ХТ.

Диагностика признаков макулопатии, возникающей на фоне ХТ, косвенно может прогнозировать зрительные функции у детей с РБ после комбинированного лечения с включением ХТ.

Выявленные нами изменения сетчатки, хориоидеи и макулярной зоны, развивающиеся на фоне ХТ, диктуют необходимость тщательного и индивидуального выбора химиотерапевтического метода, остающегося основным компонентом органосохранного лечения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А.Ф. *Офтальмоонкология*. М: Медицина; 2002.
2. Саакян С.В. *Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение)*. М.: Медицина. 2005.
3. Бровкина А.Ф., Пантелеева О.Г. Результаты лечения ретинобластомы. *Вестник офтальмологии*. 1995; 111 (3): 12-4.
4. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И., Слепова О.С. Ретинобластома и «псевдоретинобластома» у детей: клинические, томографические и серологические особенности. *Вестник офтальмологии*. 2014; 1: 18-24.
5. Саакян С.В. Современные подходы к лечению ретинобластомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2008; 1: 33-8.
6. Shields C. L. *Retinoblastoma*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2012.
7. Abramson D.H. Retinoblastoma 1990: diagnosis, treatment and implications. *Pediatr. Ann.* 1990; 19 (6): 387-95.
8. Щеглов В.И., Щеглов Д.В., Рыбальченко С.В., Скларова А.И. Глазные осложнения у пациентов получавших химиотерапию внутриаартериально в составе комплексного лечения глиом головного мозга супратенториальной локализации. *Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия*. 2014; 3(9): 22-7.
9. Zlioba A., Peyman G.A., Nikoleit J. Retinal toxicity study of intravitreal carboplatin and iproplatin. *Ann Ophthalmol.* 1988; 20: 71-2.
10. Munier F.L., Beck-Popovic M., Balmer A., Gaillard M.-C., Bovey E., et al. Occurrence of sectoral choroidal occlusive vasculopathy and retinal arteriolar embolization after superselective ophthalmic artery chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2011; 31: 566-73. DOI identifier: 10.1097/IAE.0b013e3182265198
11. Wilson M.W., Jackson J.S., Phillips B.X., Buchanan J., Frase S., et al. Real-time ophthalmoscopic findings of superselective intraocular artery chemotherapy in a nonhuman primate model. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129: 1458-65. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.330
12. Bianciotto C., Shields C.L., Iturralde J.C., Sarici A., Jabbour P., et al. Fluorescein angiographic findings after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2012; 119: 843-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.040>
13. Tse B.C., Steinle J.J., Johnson D., Haik B.G., Wilson M.W. Superselective Intraocular Artery Chemotherapy in a Nonhuman Primate Model: Histopathologic Findings. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 1-8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2065.

14. Brodie S.E., Paulus Y.M. et al. ERG monitoring of retinal function during systemic chemotherapy for retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96: 877-880. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301248

15. Ueda M., Tanabe J., Suzuki T., Sakai H., Mochizuki K., et al. Conservative therapy for retinoblastoma—effect of melphalan on in vitro electroretinogram. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1994; 98: 352–6.

16. Brodie S.E., Pierre Gobin Y., Dunkel I.J., Kim J.W., Abramson D.H. Persistence of retinal function after selective ophthalmic artery chemotherapy infusion for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol*. 2009; 119: 13–22. doi: 10.1007/s10633-012-9358-6. Epub 2012 Nov 11.

17. Brodie S.E., Munier F.L., Francis J.H., Marr B., Gobin Y.P., Abramson D.H. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol*. 2013 Feb; 126(1): 79-84. doi: 10.1007/s10633-012-9358-6.

18. Зуева М.В., Цапенко И.В., Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Жаруа А.А., Орловская Л.С. Вызванные потенциалы сетчатки и зрительной коры у детей с далеко зашедшей и резистентной ретинобластомой после неoadьювантной полихимиотерапии и суперселективной внутриартериальной химиотерапии. *Вестник офтальмологии*. 2014; 5: 22-9.

19. Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Тацков Р.А., Зайцева О.В., Рябина М.В. Первый опыт применения оптической когерентной томографии в диагностике первичной и остаточной ретинобластомы. *Вестн. офтальмол*. 2012; 2: 8-12.

20. Саакян С.В., Тацков Р.А., Мякошина Е.Б. Начальная ретинобластома: ранняя диагностика и комбинированное органосохраняющее лечение (обзор литературы). *Вестник офтальмологии*. 2012; 2: 55-60.

21. Samara W.A., Pointdujour-Lim R., Say E.A., Shields C.L. Foveal microanatomy documented by SD-OCT following treatment of advanced retinoblastoma. *J. AAPOS*. 2015; 19(4): 368-72. doi: 10.1016/j.jaapos.2015.02.019. Epub 2015 Jul 30

22. Cao C., Markovitz M., Ferenczy S., Shields C.L. Hand-held spectral-domain optical coherence tomography of small macular retinoblastoma in infants before and after chemotherapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014; 1; 51(4): 230-4.

23. Shields C.L., Mashayekhi A., Luo C.K., Materin M.A., Shields J.A. Optical coherence tomography in children: analysis of 44 eyes with intraocular tumors and simulating conditions. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2004; 41(6): 338-44.

24. Rootman D.B., Gonzalez E., Mallipatna A., Vandenhoven C., Hampton L., Dimaras H., Chan H.S., Gallie B.L., Heon E. Hand-held high-resolution spectral domain optical coherence tomography in retinoblastoma: clinical and morphologic considerations. *Br. J. Ophthalmol*. 2013; 97(1): 59-65.

25. Shields C.L., Douglass A.M., Beggache M., Say E.A.T., Shields J.A. Intravitreal chemotherapy for active vitreous seeding from retinoblastoma: Outcomes After 192 Consecutive Injections. The 2015 Howard Naquin Lecture. *Retina*. 2016; 36 (6): 1184–90. doi: 10.1097/IAE.0000000000000903

26. Саакян С.В., Жаруа А.А., Мякошина Е.Б., Лазарева Л.А., Яковлев С.Б. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и далекозашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2013; 1: 31-4.

27. Francis J.H., Schaiquevich P., Buitrago E., Del Sole M.J., Zapata G., Croxatto J.O., Marr B.P., Brodie S.E., Berra A., Chantada G.L., Abramson D.H.. Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: a preclinical and clinical study. *Ophthalmology*. 2014 Sep; 121(9): 1810-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.028.

REFERENCES

1. Brovkina A.F. *Ophthalmology*. M.: Meditsina; 2002. (in Russian)
2. Saakyan S.V. *Retinoblastoma (clinic, diagnostics, treatment)*. M.: Meditsina; 2005. (in Russian)
3. Brovkina A.F., Panteleeva O.G. The results of treatment of retinoblastoma. *Bulletin of Ophthalmology*. 1995; 111 (3): 12-14. (in Russian)
4. Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Krichevskaya G.I., Slepova O.S. Retinoblastoma and “pseudoretinoblastoma” in children: clinical, tomographic and serological features. *Journal of Ophthalmology*. 2014; 1: 18-24. (in Russian)
5. Saakyan S.V. Current approaches to the treatment of retinoblastoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2008; 1: 33-8. (in Russian)
6. Shields C. L. *Retinoblastoma*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2012.
7. Abramson D.H. Retinoblastoma 1990: diagnosis, treatment and implications. *Pediatr. Ann*. 1990; 19 (6): 387–95.
8. Shcheglov V.I., Shcheglov D.V., Rybal'chenko S.V., Sklyarova A.I. Ocular complications in patients receiving chemotherapy intraarterially in the complex treatment of brain gliomas of supratentorial localization. *Endovaskulyarna neyrorontgenohirurgiya*. 2014; 3(9): 22-7.
9. Zlioba A., Peyman G.A., Nikoleit J. Retinal toxicity study of intravitreal carboplatin and iproplatin. *Ann Ophthalmol*. 1988; 20: 71–2.
10. Munier F.L., Beck-Popovic M., Balmer A., Gaillard M-C., Bovey E., et al. Occurrence of sectoral choroidal occlusive vasculopathy and retinal arteriolar embolization after superselective ophthalmic artery chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2011; 31: 566–73. DOI identifier: 10.1097/IAE.0b013e3182265198
11. Wilson M.W., Jackson J.S., Phillips B.X., Buchanan J., Frase S., et al. Real-time ophthalmoscopic findings of superselective intraophthalmic artery chemotherapy in a nonhuman primate model. *Arch Ophthalmol*. 2011;129: 1458–65. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.330
12. Bianciotto C., Shields C.L., Iturralde J.C., Sarici A., Jabbour P., et al. Fluorescein angiographic findings after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2012; 119: 843–49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.040>
13. Tse B.C., Steinle J.J., Johnson D., Haik B.G., Wilson M.W. Superselective Intraophthalmic Artery Chemotherapy in a Nonhuman Primate Model: Histopathologic Findings. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 1–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2065.
14. Brodie S.E., Paulus Y.M. et al. ERG monitoring of retinal function during systemic chemotherapy for retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96: 877-80. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301248
15. Ueda M., Tanabe J., Suzuki T., Sakai H., Mochizuki K., et al. Conservative therapy for retinoblastoma—effect of melphalan on in vitro electroretinogram. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1994;98: 352–6.
16. Brodie S.E., Pierre Gobin Y., Dunkel I.J., Kim J.W., Abramson D.H. Persistence of retinal function after selective ophthalmic artery chemotherapy infusion for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol*. 2009; 119: 13–22. doi: 10.1007/s10633-012-9358-6. Epub 2012 Nov 11.
17. Brodie S.E., Munier F.L., Francis J.H., Marr B., Gobin Y.P., Abramson D.H. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma. *Doc Ophthalmol*. 2013 Feb;126(1): 79-84. doi: 10.1007/s10633-012-9358-6.
18. Zueva M.V., Tsapenko I.B., Saakyan S.V., Panteleeva O.G., Zhara A.A., Orlovskaya L.S. Evoked potentials of the retina and visual cortex in children with advanced retinoblastoma

- resistant and after neoadjuvant chemotherapy and superselective intra-arterial chemotherapy. *Journal of Ophthalmology*. 2014; 5: 22-9. (in Russian)
19. Neroev V.V., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Tatskov R.A., Zaytseva O.V., Ryabina M.V. The first experience of using optical coherence tomography in the diagnosis of primary and residual retinoblastoma. *Journal of Ophthalmology*. 2012; 2: 8-12. (in Russian)
 20. Saakyan S.V., Tatskov R.A., Myakoshina E.B. Starting retinoblastoma: Early diagnosis and combined conserving therapy (literature review). *Journal of Ophthalmology*. 2012; 2: 55-60. (in Russian)
 21. Samara W.A., Pointdujour-Lim R., Say E.A., Shields CL. Foveal microanatomy documented by SD-OCT following treatment of advanced retinoblastoma. *J. AAPOS*. 2015; 19(4): 368-72. doi: 10.1016/j.jaapos.2015.02.019. Epub 2015 Jul 30
 22. Cao C., Markovitz M., Ferenczy S., Shields C.L. Hand-held spectral-domain optical coherence tomography of small macular retinoblastoma in infants before and after chemotherapy. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2014; 1; 51(4): 230-4.
 23. Shields C.L., Mashayekhi A., Luo C.K., Materin M.A., Shields J.A. Optical coherence tomography in children: analysis of 44 eyes with intraocular tumors and simulating conditions. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2004; 41(6): 338-44.
 24. Rootman D.B., Gonzalez E., Mallipatna A., Vandenhoven C., Hampton L., Dimaras H., Chan H.S., Gallie B.L., Heon E. Hand-held high-resolution spectral domain optical coherence tomography in retinoblastoma: clinical and morphologic considerations. *Br. J. Ophthalmol*. 2013; 97(1): 59-65.
 25. Shields C.L., Douglass A.M., Beggache M., Say E.A.T., Shields J.A. Intravitreal chemotherapy for active vitreous seeding from retinoblastoma: Outcomes After 192 Consecutive Injections. The 2015 Howard Naquin Lecture. *Retina*. 2016; 36 (6): 1184–90. doi: 10.1097/IAE.0000000000000903
 26. Saakyan S.V., Zharua A.A., Myakoshina E.B., Lazareva L.A., Yakovlev S.B. Superselective intra-arterial chemotherapy in the treatment of resistant and far-advanced forms of retinoblastoma: possible complications and their preventive measures. *Russian pediatric ophthalmology*. 2013; 1: 31-4. (in Russian)
 27. Francis J.H., Schaiquevich P., Buitrago E., Del Sole M.J., Zapata G., Croxatto J.O., Marr B.P., Brodie S.E., Berra A., Chantada G.L., Abramson D.H.. Local and systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: a preclinical and clinical study. *Ophthalmology*. 2014 Sep; 121(9): 1810-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.028.

Поступила 29.10.18

Принята к печати 31.10.18

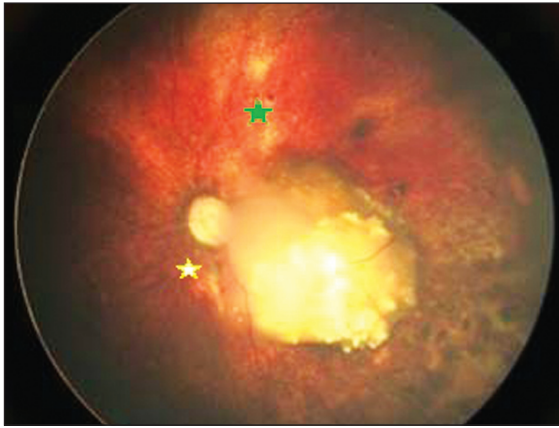


Рис. 1. Офтальмоскопическая картина ретинобластомы после 6 курсов системной химиотерапии. Сужение сосудов сетчатки (указано желтой звездочкой); секторальное побледнение хориоидеи (указано зеленой звездочкой).

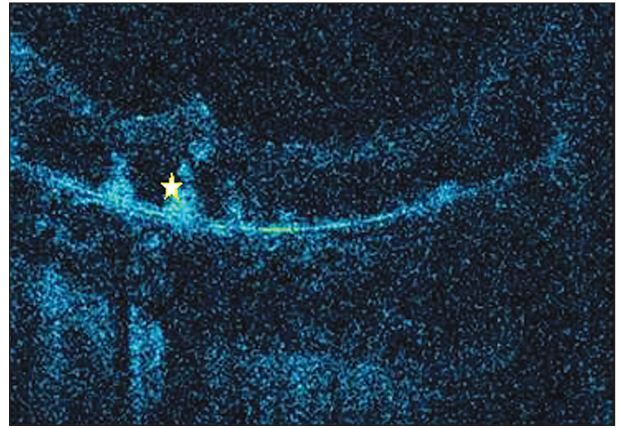
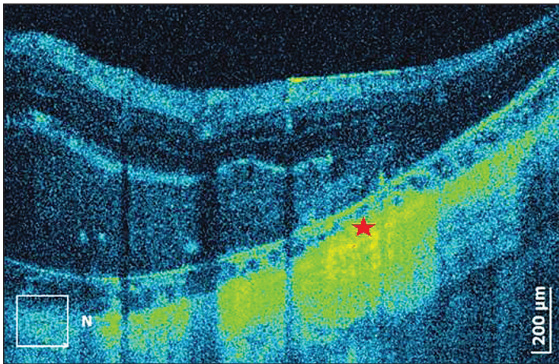
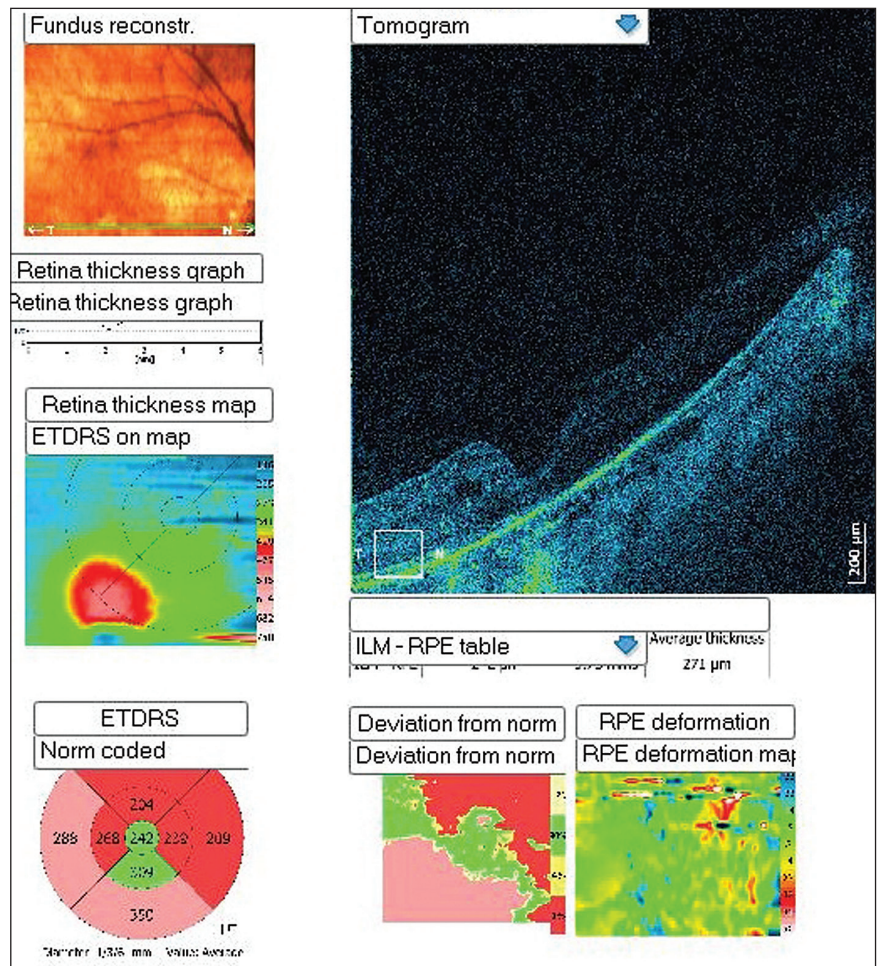


Рис. 2. Томограмма сетчатки пациента с ретинобластомой после 6 курсов системной химиотерапии. Гиперрефлективные округлые фокусы и кальцинаты на уровне ретинального пигментного эпителия (указано звездочкой).



◀ Рис. 3. Томограмма сетчатки пациента с ретинобластомой после 6 курсов системной химиотерапии. Склерозирование хориокапилляров, атрофические хориоидальные фокусы (указано красной звездочкой).

► Рис. 4. Томограмма макулы пациента с ретинобластомой внецентральной локализации после 6 курсов системной химиотерапии. Утолщение сетчатки и парамакулярных зон, клоновидная фовеа, кистовидный отек.



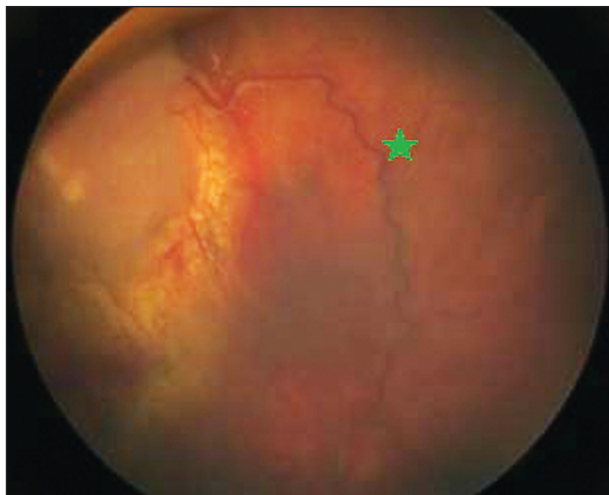


Рис. 5. Офтальмоскопическая картина ретинобластомы после 6 курсов системной химиотерапии и 1 курса ИАХТ. На томограмме расширение сосудов сетчатки (указано звездочкой).

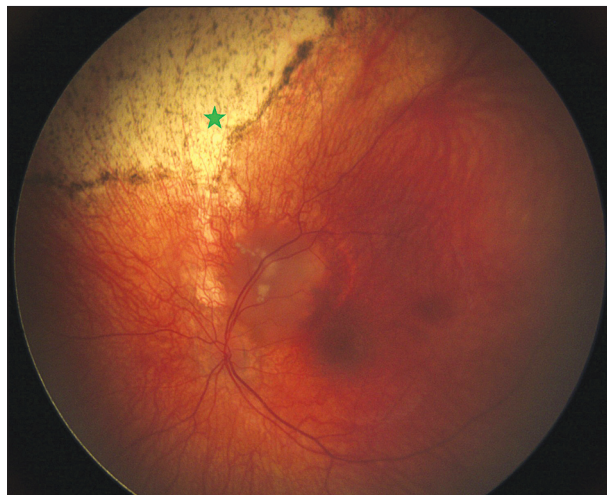


Рис. 7. Офтальмоскопическая картина ретинобластомы после 6 курсов системной химиотерапии и 1 курса ИВХТ. Зона атрофии (указана звездочкой).

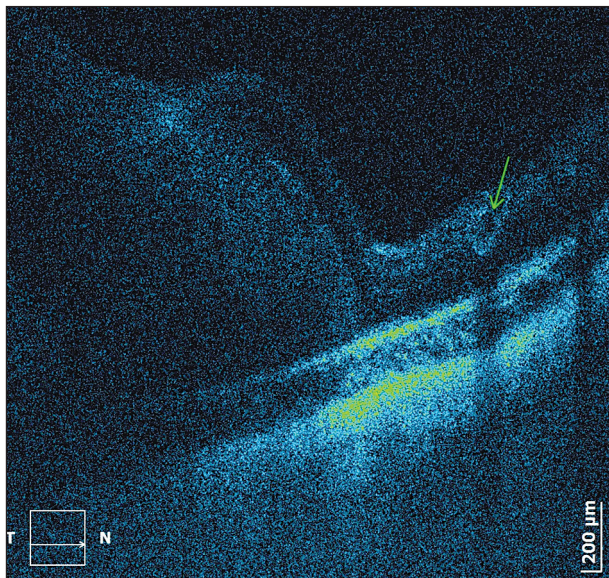


Рис. 6. Томограмма глазного дна пациента с ретинобластомой после 6 курсов системной химиотерапии и 1 курса ИАХТ. Расширение сосуда сетчатки (указано зеленой стрелкой).

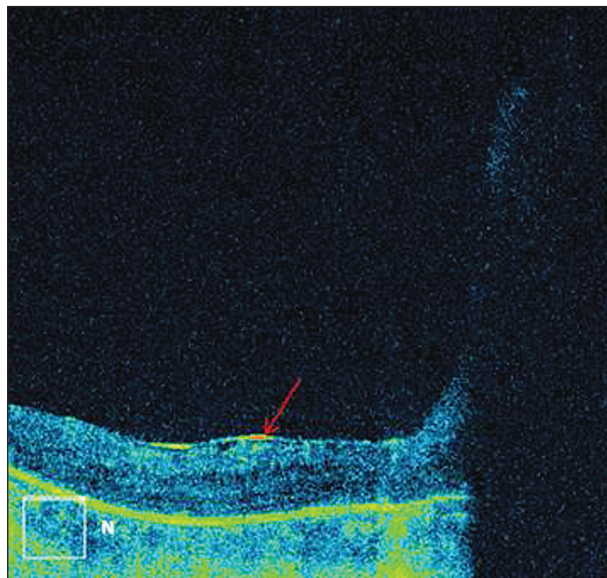


Рис. 8. Томограмма глазного дна пациента с ретинобластомой после 6 курсов системной химиотерапии и 1 курса ИВХТ. Эпиретинальная мембрана (указана красной стрелкой).