

УДК 616-006.487-08-036.2

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

А.С. Бегимкулова

Национальный центр онкологии Республики Кыргызстан (720064 г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92)

Ключевые слова: ретинобластома, дети, лечение, рецидив.

Проведен анализ уточненной заболеваемости ретинобластомой в Кыргызстане, изучена эффективность ее комплексного и комбинированного лечения за 1994–2008 гг. (78 случаев). Показано, что комбинированное лечение с использованием послеоперационной полихимиотерапии показывает лучшие результаты на I–III стадиях опухоли (5-летняя выживаемость – 83 %). Подчеркивается, что улучшение выживаемости больных ретинобластомой зависит от своевременной диагностики и лечения на ранних стадиях заболевания в специализированных учреждениях.

Ретинобластома (РБ) составляет 2–5 % от всех злокачественных новообразований у детей, и заболеваемость РБ колеблется в среднем от 0,2 до 0,7 на 100 000 детского населения [1, 7, 8]. В США на 1 млн детей в возрасте до 5 лет приходится 11 случаев РБ, или 1 случай на 18 тысяч новорожденных [7]. Самая высокая заболеваемость зарегистрирована на Филиппинах и в Мали [4, 8]. В Москве за год выявляется 3–13 новых случаев РБ [2]. В Великобритании за этот же период регистрируется 40–50 заболевших детей, из которых у 1/3 имеется одностороннее поражение [5]. По данным НИИ детской онкологии ОНЦ РАМН, односторонний процесс наблюдается в 62 %, двусторонний – в 38 % случаев. Частота поражения – 1 на 20 000 новорожденных, удельный вес в структуре солидных новообразований у детей – 7,5 % [6].

За последние годы отмечается рост заболеваемости РБ. Эта опухоль может развиваться вследствие спорадической мутации или генетического детерминирования [7]. Смертность при РБ обусловлена интракраниальным распространением новообразования и метастазированием [10].

Материал и методы. Проведен анализ уточненной заболеваемости РБ в Кыргызстане и особенностей распространения заболеваемости по регионам. Изучена эффективность комплексного и комбинированного лечения РБ за 1994–2008 гг. Прослежены отдаленные результаты лечения в срок от 11 месяцев до 10 лет у 78 детей, прошедших лечение в детском отделении Национального центра онкологии. Во всех случаях диагноз РБ установлен на основании морфологического исследования.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. За последние 15 лет (1994–2008) в детском отделении Национального центра онкологии находились на лечении 78 детей (47 мальчиков и 32

девочки) с впервые установленным диагнозом РБ, что составило 4,3 % от всех детей со злокачественными новообразованиями. В подавляющем большинстве случаев (70) диагноз РБ был установлен в Национальном центре онкологии. Городских жителей среди заболевших было 23 (29,4 %), сельских – 55 (70,6 %). Пик заболеваемости пришелся на период 2–5 лет жизни – 42 ребенка (53 %). Довольно часто РБ развивалась в первые 2 года жизни (19 случаев) и в возрасте 5–10 лет (10 случаев). Меньше всего детей с РБ зарегистрировано в возрасте старше 10 лет (10 %). В целом заболеваемость РБ по республике за анализируемый период составила 0,4 на 100 000 детского населения. Следует отметить, что пики заболеваемости в отдельные годы наблюдались в основном среди мальчиков. Так, частота РБ у них в 1997–1998 гг. достигла 1 на 100 000. У девочек подобных подъемов не зарегистрировано.

Наибольшее число больных за весь исследуемый период выявлено в Ошской области – 27 детей (34,7 %) и в г. Бишкеке – 14 детей (17,9 %). В Джалалабадской и Чуйской областях зарегистрировано по 10 случаев, в Иссык-Кульской области – 9 случаев. Наименьшее количество случаев РБ отмечено в Нарынской (3 больных) и в Таласской (4 больных) областях.

Тактика специального лечения определялась в зависимости от стадии заболевания и распространенности процесса (табл.). Ввиду поздней обращаемости родителей 70 % детей при поступлении имели распространенные стадии болезни, в том числе двустороннее поражение глаз. I стадия РБ диагностирована только у одного больного, II и III стадии – у 28 больных каждая (41,1 %) и IV стадия заболевания – у 8 больных (10,2 %). У большинства детей выявлена односторонняя РБ, двустороннее поражение диагностировано в 22,1 % наблюдений.

Радикальное лечение включало комбинацию хирургического, химиотерапевтического и лучевого методов в III стадии РБ и комбинацию хирургического и химиотерапевтического методов на II стадии болезни. Из 47 случаев после энуклеации глаза рецидив заболевания через 9 месяцев отмечен в 1 случае, продолженный рост опухоли в орбите удаленного глаза – в 4 случаях. Необходимо отметить, что все наблюдения продолженного роста опухоли в орбите и рецидив заболевания выявлены у детей, перенесших энуклеацию в неспециализированных учреждениях.

Радикальное лечение проведено 41 ребенку (52,5 %), из них в срок от 5 месяцев до 1 года от прогрессирования основного заболевания умерли 3.

Таблица

Методы лечения РБ в зависимости от стадии процесса

Метод лечения	Стадия РБ						
	I	IIA	IIIB	IIIA	IIIB	IV	I-IV
Хирургическое и Х/Т	–	8	18	5	4	–	35
Хирургическое и Л/Т	–	–	–	2	1	–	3
Хирургическое, Х/Т, Л/Т	–	1	1	7	4	–	13
Хирургическое	1	–	2	–	1	1	5
Паллиативная Х/Т и Л/Т	–	–	–	1	–	1	2
Паллиативная Х/Т	–	–	2	–	–	4	6
Паллиативная Л/Т	–	–	–	–	2	–	2
Отказ от лечения	–	2	4	–	4	2	12
Всего:	1	11	27	15	16	8	78

Примечание. Х/Т – химиотерапия, Л/Т – лучевая терапия.

Один больной наблюдался в течение 6 лет, затем сменил место жительства, и дальнейшая его судьба неизвестна.

Условно-радикальное лечение проведено 17 больным (22 %). Из них у 10 диагностирована IIIB стадия РБ, у 3 – IV стадия, у 2 – IIIB стадия и у 2 – двустороннее поражение. Условно-радикальное лечение включало частичную экзентерацию орбиты в комплексе с химиолучевой терапией. При продолженном росте опухоли в орбите и рецидиве заболевания после энуклеации глаза проводилась химиолучевая терапия. В 14 случаях зарегистрирован отказ от специального лечения, в основном при запущенных стадиях заболевания (IIIB–IV), а также при двусторонней РБ. Как отмечено выше, продолженный рост опухоли в культе обнаружен у 5 из 47 больных, перенесших энуклеацию (10,6 %), все эти дети умерли в течение 1 года.

Только хирургическое лечение проведено в 4 случаях. Один больной оперирован в Национальном госпитале, через 5 месяцев в НЦО обнаружен продолженный рост опухоли в орбите, метастазы в головной мозг. Смерть наступила через 6 месяцев после операции. 1 больной после энуклеации глаза на IIIB стадии РБ наблюдается на протяжении 15 лет. 2 детей с IIIB стадией заболевания, перенесшие энуклеацию глаз в Ошской областной больнице и не получившие в дальнейшем химиотерапию, умерли через 3–6 мес от прогрессирования основного заболевания. Паллиативная химиолучевая терапия выполнена в 2 случаях: у пациента с IV стадией заболевания и у пациента с двусторонней РБ. При двустороннем поражении практически в 70 % случаев специальное лечение не проводилось из-за крайней запущенности опухолевого процесса (прорастание опухоли за пределы глаза, кахексия, опухолевая интоксикация).

Из 41 больного с РБ, получившего радикальное лечение, прожили 5 лет и более 34 человека. Умерли в течение 1-го года жизни 5 больных, в течение 2-го

года жизни – 2 больных. Пятилетняя выживаемость в данной группе составила 82 % (при расчете выживаемости не учтены 6 больных, получивших радикальное лечение в 2006–2008 гг.). В группе пролеченных условно-радикально (17 детей) в течение 1-го года после лечения умерли 13 человек (76 %), 2 больных умерли в течение 2-го года. Как было отмечено выше, в эту группу входили в основном лица с запущенными формами заболевания.

Таким образом, анализ результатов лечения детей с РБ показывает, что использование комплексного лечения с комбинацией различных методов позволяет добиться хороших результатов в начальных стадиях заболевания. По нашим данным, комбинированное лечение с использованием послеоперационных курсов полихимиотерапии показывает лучшие результаты на I–IIIA стадиях РБ (5-летняя выживаемость – 83 %).

По данным литературы, дети с односторонней РБ, пережившие 5 лет после установления диагноза, могут считаться выздоровевшими [2]. Это положение не относится к случаям с двусторонней РБ: пациенты здесь могут умереть и в более отдаленные сроки от эктопических интракраниальных и вторых опухолей [1, 3, 5, 9]. Все пациенты с РБ должны проходить регулярные осмотры глазного дна через каждые 3 месяца, а после 5-летнего возраста – каждые 6 месяцев. Необходимо проведение магнитно-резонансной томографии орбит и головного мозга один раз в год (что, к сожалению, могут позволить себе не все), ультразвуковой томографии орбит, а при наличии других жалоб – полного клинического обследования. Важным является своевременное выявление метастазов, которые манифестируют в первые 12–18 мес после постановки диагноза, и выявление вторичных опухолей, которые могут развиться через годы и десятилетия после окончания лечения [4, 7].

Успех лечения, улучшение показателей выживаемости больных РБ в первую очередь зависят от своевременной диагностики и лечения на ранних стадиях заболевания в специализированных учреждениях.

Литература

1. Белкина Б.М., Голдобенко Г.В., Поляков В.Т. Совершенствование методов лечения двусторонних ретинобластом // Злокачественные опухоли головы и шеи: мат. симп. М., 1993. С. 50.
2. Бровкина А.Ф., Пантелева О.Г. Результаты лечения ретинобластомы // Злокачественные опухоли головы и шеи: мат. симп. М., 1993. С. 49.
3. Саакян С.В. Отдаленные результаты лечения детей с ретинобластомой при помощи неоадьювантной химиотерапии // Достижения и перспективы офтальмоонкологии: сб. тр. науч.-практ. конф. М., 2001. С. 156–158.
4. Eng C., Li F.P., Abramson D.H. et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma // J. Natl. Cancer Inst. 1993. Vol. 85. P. 1121–1128.
5. Goddard A., Kingston J.E., Hungerford J.L. Delay in diagnosis of retinoblastoma, risk factors and treatment outcome // Br. J. Ophthalmol. 1999. Vol. 83. P. 1320–1323.

6. Heander C., Fu L.C., Pena A. et al. Impact of an education program on late diagnosis of retinoblastoma in Honduras // *Pediatr. Blood Cancer*. 2007. Vol. 46, No. 6. P. 817–819.
7. Kingston J.E., Hungerford J.L. Retinoblastoma // *Pediatric Oncology. Clinical Practice and Controversies* / eds. P.N. Plowman, C.R. Pinkerton. London; New York; Tokyo: Chapman & Hall Medical, 1992. P. 268–291.
8. Nouvelles strategies de traitements conservateurs dans le retinoblastome. Project Curie 98. Curie Institute, France, 1998.
9. Shields J.A., Shields C.L., De Potter P. Enucleation technique for children with retinoblastoma // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 1992. Vol. 29. P. 213–215.
10. Woods W.G., Gao R.N., Shuster J.J. et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 1041–1046.

Поступила в редакцию 15.12.2010.

ANALYSING MORBIDITY AND RESULTS OF TREATMENT OF RETINOBLASTOMA

A.S. Begimkulova

National Oncological Centre of the Kyrgyz Republic (92 Akhunbaeva St. Bishkek 720064 Kyrgyz Republic)

Summary – The paper analyses revised disease rate for retinoblastoma in the Kyrgyz Republic, studies efficiency of its integrated and combined treatment during 1994–2008 (78 cases) and summarises that the combined treatment using post-operative polychemotherapy appears to have better results at I–IIIa tumour stages (5-year survival rate is 83%). The increasing survival rate of patients with retinoblastoma depends on timely diagnostics and early treatment in specialized medical departments.

Key words: retinoblastoma, children, treatment, recurrence.

Pacific Medical Journal, 2011, No. 3, p. 39–41.

УДК 617.7-007.681-02:612.017

ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Д.А. Рукина, А.В. Кириенко

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: глаукома, патогенез, металлопротеиназы.

В слезной жидкости и сыворотке крови исследовано содержание матриксной металлопротеиназы-9 и ее тканевого ингибитора у 21 пациента с первичной открытоугольной глаукомой и у 9 человек из группы риска развития данной патологии (миопия, гипертоническая болезнь, сахарный диабет). Определен высокий уровень исследуемых показателей, особенно на локальном уровне, что свидетельствует о выраженных нарушениях системы тканевых протеаз/антипротеаз. Изменения локальной концентрации (слезная жидкость) изучаемых показателей оказалось более информативным по сравнению с системным уровнем (сыворотка крови). Выявленный иммунный дисбаланс может быть ключевым фактором в механизмах нарушения регуляции процессов ремоделирования в структурах трабекулярной сети, решетчатой пластинке склеры и диске зрительного нерва.

Глаукома – хроническое заболевание глаз, сопровождающееся триадой признаков: постоянным или периодическим повышением внутриглазного давления, характерными изменениями полей зрения, краевой экскавацией зрительного нерва. Глаукома является одним из наиболее социально-значимых заболеваний, характеризуется широким распространением и высокой частотой инвалидизации. Кроме того, в последнее время наблюдается «омоложение» глаукомной патологии с поражением населения трудоспособного возраста [1].

Несмотря на достаточно интенсивные научные исследования, многие вопросы патогенеза первичной открытоугольной глаукомы остаются открытыми. Известно, что к повышению внутриглазного давления приводит нарушение оттока водянистой

влаги, которое обусловлено недостаточностью трабекулярной сети (уменьшение межтрабекулярного пространства, увеличение толщины структур трабекулы). Повышенное внутриглазное давление приводит к механической компрессии, запуская сложный механизм глаукоматозного поражения структур глаза, исходом которого является атрофия зрительного нерва. Известно, что факторами риска глаукомы и усугубления ее течения являются определенные физиологические условия (возраст, наследственность, раса) и системные нарушения (сосудистые заболевания и др.). Гипертензия и гипотензия приводят к нарушению перфузии клеток сетчатки и диска зрительного нерва, результатом чего является ишемия и оксидативный стресс, формирующие глаукоматозное поражение [4, 5].

В последнее время все больше исследований посвящается иммунным механизмам развития первичной открытоугольной глаукомы. В частности, некоторые недавние публикации касаются роли матриксных металлопротеиназ в повреждении трабекулы, значения апоптотических процессов и нейродегенерации в зрительном нерве [7, 8].

Матриксные металлопротеиназы (МПП) являются цинк- и кальцийзависимыми эндопептидазами, участвующими (в зависимости от принадлежности к тому или иному семейству) в «разборке» компонентов внеклеточного матрикса и регулирующие тем самым характер его структурно-функциональные свойства в норме и патологии [2]. Особенности этой регуляции во многом зависят от наличия или отсутствия того или иного патологического процесса: