

# КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АКУСТИЧЕСКОЙ НЕВРИНОМОЙ РАДИОХИРУРГИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Минина А.Ю.

ГУ "Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины", Киев.

**Ключевые слова:** акустическая невринома, стереотаксическая радиохирургия, лечение, состояние слуха и равновесия.

В настоящее время все большее место в лечении невриноме слухового нерва занимают современные методы радиологического воздействия [8]. Роль стереотаксической радиохирургии (СРХ) и радиотерапии в лечении шванном изучается путем ретроспективного анализа контроля над опухолевым ростом и ответа опухоли на лечение [2,3]. Преимуществом данного лечения, является изолированное повреждающее воздействие на опухоль с минимальным вовлечением в зону облучения окружающих здоровых тканей. Это дает возможность в большинстве случаев сохранить слух, избежать развития осложнений связанных с операцией. В связи с этим [7,9] склоняются к проведению стереотаксической радиохирургии у группы пациентов при наличии признаков роста опухоли и нарастании клинической симптоматики. Использование СРХ при небольших размерах опухоли может быть альтернативой хирургическому лечению, при котором часто наблюдается значительная потеря слуха, что, конечно же, нарушает "качество" жизни пациентов. Так сохранность "адекватного" слуха при удалении ретросигмоидным доступом по данным (6) составила 8-57%, а при применении доступа через среднюю черепную ямку по результатам [5] – 32-68 % случаев. Использование транслабиринтного подхода приводит к полной утрате слуха [5]. В отличие от хирургического вмешательства внезапная потеря слуха при проведении радиохирургического лечения не характерна. По данным [10,11] у всех пациентов наблюдался "полезный" уровень слуха после СРХ интраканальных АН с дозой на край опухоли 14 Гр и ниже по 50-65% изодозной кривой.

Использование методов клинической иммунологии в диагностике различных новообразований получает все большее распространение, как за счет выявления маркерных органоспецифических антигенов, так и сопровождающих развитие опухолевого процесса изменений в наиболее распространенных тестах для оценки иммунного состояния организма [1,4].

У пациентов с первичной акустической невриномой, достоверно выявлено повышение уровня провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  и понижение количества интерферона- $\gamma$ , а также выраженное образование фактора торможения миграции лимфоцитов на антигены соединительной ткани [3].

**Целью** данного исследования является изучение эффективности лечения больных АН радиохирургическим

методом на основании контроля опухолевого роста с помощью МРТ диагностики, изменения иммунологических показателей и частоты возникающих побочных явлений после лечения

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 24 больных с АН в возрасте от 32 до 59 лет, которые прошли лечение по программе СРХ в период с 2010 по 2014 годы. Сроки наблюдения составили от полугода до 3 лет, в среднем 2,3 года. Размер опухоли составлял от 5 мм до 21 мм, при этом средний размер новообразования равнялся 16,9 мм. Средняя максимальная доза облучения опухоли составляла 18.7 Гр, средняя краевая доза облучения – 12 Гр. Оценка результатов дальнейшего роста опухоли проводилась с помощью МРТ исследования с контрастированием магневистом через 3-6 месяца и через год после лечения. Все больные проходили отоневрологический осмотр. Оценка слуха была проведена с помощью тональной пороговой аудиометрии, речевой аудиометрии. Функцию лицевого нерва оценивали по шкале House-Brackmann.

Показаниями к проведению СРХ у данных пациентов были отказ пациента от предложенной хирургической операции и наличие противопоказаний к ней.

Проведенное иммунологическое исследование включало изучение содержания антител реактинового типа (IgE, IgG4) к тканевым антигенам слухового нерва – соединительнотканному (Cole) и основному белку миелина (ОБМ) в сыворотке крови (класс E) больных акустической невриномой до, через месяц и через 1 год после радиохирургического лечения а также у практически здоровых доноров. Дополнительно в крови исследовали уровни иммуноглобулинов классов A и E, содержание антител к миелину, ассоциированному с гликопротеинами плазмы (anti-MAG). Кроме того определяли уровни таких про-воспалительных цитокинов как фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин -1 $\beta$  (ИЛ-1), противовоспалительного цитокина- интерлейкина -10 (ИЛ-10) и иммунорегуляторного цитокина- интерферона- $\gamma$ , содержание канцер-эмбрионального антигена (КЭА). Реактивы фирм Про-кон, Цитокин (РФ), Buhlmann, (Швейцария). Для оценки реакции применяли иммуноферментный анализатор Stat Fax 2100 (США).

Результаты обработаны статистически с применением непараметрического критерия "U" (Вилкоксона-Манна\_Уитни, Е.В. Гублер, 1978).

**Результаты и обсуждение.** Все 24 пациента с диагнозом односторонняя акустическая невринома первой и второй стадии (по классификации М. Portmann, 1988) проходили стереотаксическую радиохимию на аппарате Novalis. При обследовании пациентов контроль роста опухоли был осуществлен у 23 больных (95.8%).

У всех пациентов через 3-6 месяцев после проведенного лечения отмечалась тенденция к увеличению новообразования. Типичные постлучевые изменения на контрольных снимках в виде центрального некроза и перифокального отека могут наблюдаться до 12 месяцев, в редких случаях до 18 месяцев, что может объяснять увеличение размеров АН. Через год после проведения облучения размеры опухоли на контрольных снимках уменьшились у 18 (75%) больных, остались прежними у 5 (20.85%) и у одного пациента (4.2%) сохранялся рост опухоли. В связи с этим ему было проведено хирургическое удаление опухоли.

В ранние сроки (3-6 мес.) после проведения СРХ в 18 (75%) случаях наблюдались тошнота, головная боль, головокружение. У 11 (45.8%) пациентов усилился шум в ушах, у 3 (12.5%) больных он появился. Нарушение функции тройничного нерва выявлено у 6 (25%) больных в виде онемения лица на стороне поражения и парестезий. Нарушение функции лицевого нерва по шкале House-Brackmann наблюдалось у 4 (16.6%) больных. У трех из них парез лицевого нерва усугубился со второй до третьей степени поражения, у одного больного диагностировано снижение функции лицевого нерва до второй степени. Функция лицевого нерва у этих больных осталась неизменной и при повторных осмотрах в отдаленном периоде.

Анализ показателей стато-кинетического равновесия у 19 (79%) больных выявил нарушение функции динамического равновесия 2 и 3 степени тяжести при проведении фланговой ходьбы и "шагающего" теста. Статическое равновесие (индекс кефалографии) было нарушено у всех обследуемых. Спонтанный нистагм регистрировался в 75% случаев, при этом в здоровую сторону в 11.2% наблюдений, а в сторону больного уха в 88.8% случаев. Состояние слуха у пациентов через 3 месяца после окончания лечения значительно не изменилось по сравнению с исходным уровнем.

При этом 50% разборчивость речи достигалась на уровне  $61.4 \pm 18.2$  Дб, 100% разборчивость речи не достигалась в 54.1% случаев.

При проведении отоневрологического осмотра через год после лечения головная боль, периодические головокружения наблюдались у 5 (20.8%) больных. У 3 (12.5%) человек отмечено уменьшение интенсивности болевого синдрома по типу невралгии на стороне поражения. Однако, парестезии наблюдались в 37.5% случаев. Уменьшение интенсивности шума отмечено у 12 (50%) человек. Функция лицевого нерва страдала у 4 (16.6%) больных и по шкале House-Brackmann оставалась той же степени нарушения. Нарушение динамического равновесия 2 степени тяжести наблюдалось у 5 больных (20.8%), а 3 степени сохранялось у одного больного (2.4%). Статическое равновесие было нарушено у 4 (16.6%) пациентов.

Наблюдалась тенденция к нормализации показателей экспериментального нистагма, при этом сокращение продолжительности нистагменной реакции отмечено у 17 (70.8%) обследуемых.

Через год после лечения у 5 больных (20.8%) наблюдалась глухота, а у 13 пациентов (54.1%) наблюдалась тяжелая степень нарушения слуха. В данной группе больных отмечалась тенденция к повышению порогов костной проводимости звуков, преимущественно на средних и высоких частотах. Количество случаев глухоты увеличилось на 4.2% (1 больной), а случаев тяжелой степени нейросенсорной тугоухости на 4.2% (1 больной) по сравнению с результатами до лечения. Данные речевой аудиометрии: 50% разборчивость речи достигалась на уровне  $63.5 \pm 22.5$  Дб, 100% разборчивость речи не достигалась в 66.6% случаев.

Результаты исследования состояния слуха (международная классификация ВОЗ, 1997г.) у пациентов, которым выполнена СРХ приведены в таб. 1

При исследовании иммунного статуса установлено, что у больных АН имеет место флюктуации параметров общего IgE в сыворотке крови (рис. 1), хотя все выявленные значения были в пределах нормы. Достоверные отличия от контроля выявлены только в группе больных АН через месяц после проведенного облучения. В исходном состоянии (до лечения) выявлено повышенное содержание IgE-антител к ОБМ, антигену Cole и в системе anti-MAG. Через месяц у половины обследованных сохранялись повышенные уровни антител к миелину и белковым антигенам соединительной ткани. Нормализация уровня антител к тканевым антигенам нерва наблюдалась через 1 год после радио-хирургического лечения (рис. 2 и 3).

Что касается количественных характеристик уровня про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-10 соответственно), то их содержание было повышенным как до СРХ, так и через 1 месяц после операции. Через год их уровни приближались к уровню здоровых доноров (рис. 4), что может быть обусловлено развитием асептического воспаления в первые недели после радио-хирургического лечения.

Более высоким по сравнению с контролем как в исходном состоянии, так и на протяжении всего срока наблюдений было (рис. 5) содержание фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), тогда как другой регуляторный цитокин интерферон- $\gamma$  был снижен как до операции ( $p < 0.02$ ) и частично восстанавливался через год после радио-хирургического лечения (рис. 6).

Таблица 1  
Состояние слуха у больных АН после курса СРХ

Степень нейро-сенсорной тугоухости	До лечения		После лечения	
	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%
I (26-40 Дб)	2	8.3	-	-
II (41-55 Дб)	6	25	6	25
III (56-70 Дб)	9	37.5	9	37.5
IV (71-90 Дб)	3	12.5	4	16.6
Глухота (более 91 Дб)	4	16.6	5	20.8

“Нормализация” значений канцерэмбрионального антигена (КЭА) также происходила через год после лечения, а в сроках до и через 1 месяц после лечения его содержание было достоверно повышено (рис. 7).

У больных АН было отмечено повышенное содержание в сыворотке крови крупнодисперсного иммуноглобулина А, которое после радиохирургического лечения “нормализовалось” уже к первому месяцу после операции (рис. 8).

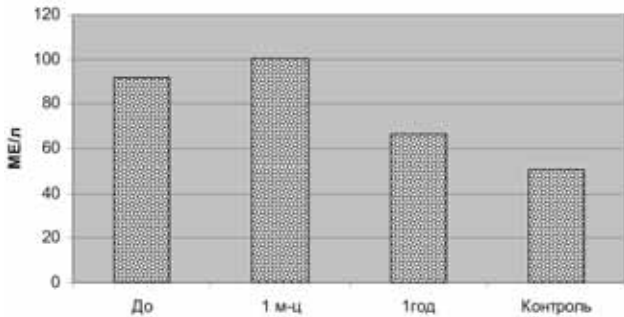


Рис. 1. Содержание общего IgE в сыворотке крови больных АН в динамике наблюдения. Контроль – практически здоровые доноры.

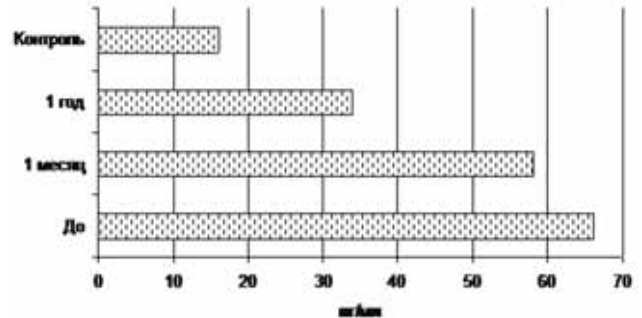


Рис. 5. Содержание фактора некроза опухоли в сыворотке крови больных АН до и после радиохирургического лечения

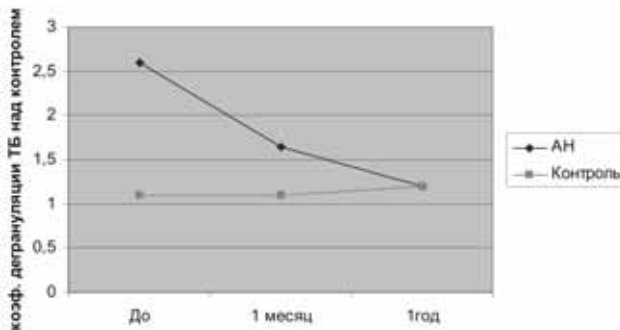


Рис. 2. Содержание IgE –антител к ОБМ в динамике наблюдения.

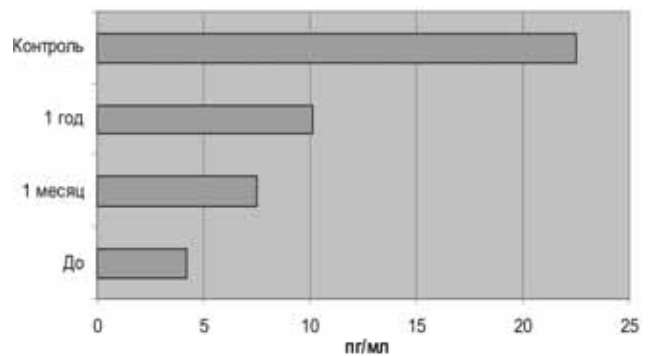


Рис. 6. Содержание интерферона-γ в сыворотке крови больных АН до и после радиохирургического лечения.

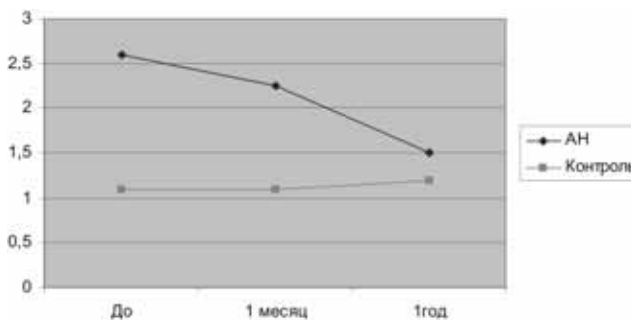


Рис. 3. Содержание IgE – антител к соединительно тканному антигену типа Cole до и в различные сроки после операции.

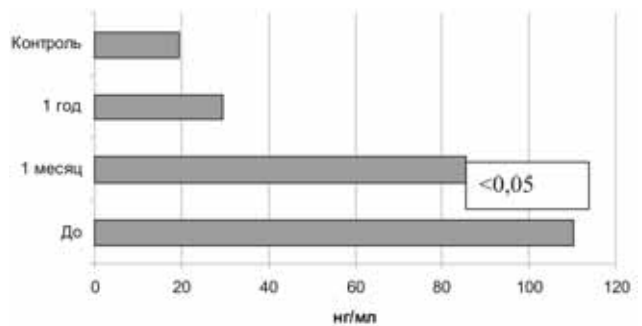


Рис. 7. Содержание КЭА в сыворотке крови больных АН до и после радиохирургического лечения.

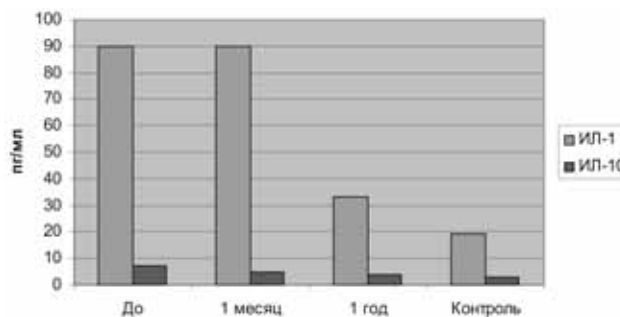


Рис. 4. Содержание провоспалительного (ИЛ-1) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови больных АН в динамике наблюдений.

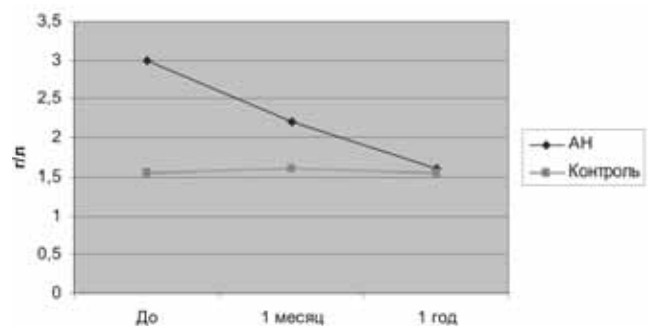


Рис. 8. Содержание IgA в сыворотке крови больных АН до и после радиохирургического лечения.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом через год после СРХ по данным МРТ выявлено уменьшение опухоли в размерах у 18 (75 %) больных, у 5 (20,8 %) она осталась в прежних размерах. При этом исследование функционального состояния слухового анализатора в динамике лечения у больных с АН дало возможность говорить о стереотаксической хирургии, как о щадящем органосохраняющем методе лечения. Через год после лечения функция звуковосприятия была сохранена в 62,5 % случаев, при этом до лечения слух был сохранен у 70,8 % больных.

Результаты проведенных иммунологических исследований частично подтверждают результаты контроля роста опухоли по данным снимков МРТ диагностики у больных акустической невриномой. Практическое отсутствие стимуляции иммунной системы больного тканевыми антигенами и снижение уровня цитокинов и иммуноглобулинов через год после облучения свидетельствует о значительном регрессе опухоли и (или) ее отсутствии.

*Рецензент: академік НАМН України,  
д.мед.н., професор В.І.Цимбалюк*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бережная Н.М. Иммунология и иммунотерапия злокачественных новообразований //Журн.практ.врачаю-1997.-№4.-с 11-14

2. Золотова С.В., Никонова Н.Г. Стереотаксическая радиохирургия у больных с невриномами слухового нерва/ Вестник нейрохирургии., 2009. с 55- 60

3. Мельников О.Ф., Борисенко О.Н., Шамрай Е.О. Иммунологические тесты в диагностике акустической невриномы / Журнал вушних, носових та горлових хвороб., 2005. №2 с.

4. Мельников О.Ф. Иммунологический аспекты генеза хронического тонзиллита и регуляции функциональной активности небных миндалин. Автореф.дис.д-ра мед.наук. -К., 1981.-294с

5. Bedavanija A.,Brieger J.,Lehr H.-A.Association of proliferative activity and size in acoustic neuroma implications for timing of surgery //J.Neurosurg.-2003.-Vol.98,№4 – P.807-811

6. Chee G.H.,Nedzelski J.M., Rowed D.Acoustic neuroma surgery:the results of long-term hearing preservation //Otol. Neurolog.-2003.-Vol.24.-P.672-676

7. FriedmanW.A.,Foote K.D. Linear accelerator-based radiosurgery for vestibular schwannoma // Neurosurg. Focus. - 2003. - Vol.14, № 5 . P.E2

8. Grosh S.,GiannotaS.,Management of vestibular schwannoma // Combined Modality Therapy of central Nervous System Tumors/ Eds Z. Petrovich et al. -2007

9. Karpinos M.,Ten B. S.,Zeck O. Treatment of acoustic neuroma stereotactic radiosurgery vs.microsurgery //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.-2002.-Vol54, №5.-P.1410-1421

10. Linskey M.E.,Lunsford L.D., Flickinger J.C. Tumor control after stereotactic radiosurgery in neurofibromatosis patients with bilateral acoustic tumors//Neurosurg.-1992.-Vol.3, №5 .- P.829-839

11. Niranjan A., Lunsford L.D., Flickinger J.C. Dose reduction improves hearing preservation rates after intracanalicular acoustic tumor radiosurgery//Nerosurg.-1999.-Vol 45 №1.-P. 753-765

## КЛІНІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АКУСТИЧНОЮ НЕВРИНОМОЮ РАДІОХІРУРГІЧНИМ МЕТОДОМ

Мініна А.Ю.

ГУ "Інститут отоларингології ім.проф. А.І. Коломійченка НАМН України", Київ, Україна

**Резюме.** В статті представлено результати дослідження ефективності лікування хворих на акустичну невриному (АН) радіохірургічним методом на основі контролю пухлинного росту за допомогою МРТ діагностики, змін імунологічних показників та частоти виникнення побічних явищ після лікування. Проаналізовано дані спостереження 24 хворих на АН з 2010 по 2014 роки.

Через рік після стереотаксичної радіохірургії за даними МРТ виявлено зменшення пухлини в розмірах у 18 (75 %) хворих, у 5 (20,8 %) вона залишилася без змін. Через рік після лікування функція звуковосприятия була збережена в 62,5 % випадків, при цьому до лікування слух був збережений у 70,8 % хворих. Результати проведених імунологічних досліджень частково підтверджують результати контролю росту пухлини за даними знімків МРТ діагностики. Практична відсутність стимуляції імунної системи хворого тканинними антигенами і зниження рівня цитокинів і імуноглобулінів через рік після опромінення свідчить про значний регрес пухлини і (чи) її відсутність.

**Ключові слова:** акустична невринома, стереотаксична радіохірургія, лікування, стан слуху й рівноваги.

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ACOUSTIC NEURINOMA BY A RADIOSURGICAL METHOD

A. Minina

SI "O.S.Kolomyichenko institute of otolaryngology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

**Summary.** The article presents the results of the study of treatment efficiency for patients with acoustic neurinoma (AN) by a radiosurgical method on the basis of control of tumor growth using MRI diagnostics, changes of immunological indexes and side effects frequency after treatment. 24 AN patients follow-up data from 2010 to 2014 were analysed.

One year after stereotactic radiosurgery MRI investigation revealed diminishing of tumour in sizes at 18 (75 %) patients, at 5 (20,8 %) it remained in former sizes. In a year after treatment the function of hearing was present in 62,5 % cases in comparison to the 70,8 % patients before treatment. The results of the conducted immunological study partly confirm the results of control of tumour growth that were obtained by MRI data. Practical absence of stimulation of the immune system of patient by tissue antigens and the decline of level of cytokines and immunoproteins in a year after radiosurgery testifies to considerable regress of tumour and (or) its absence.

**Key words:** acoustic neurinoma, stereotactic radiosurgery, treatment, state of hearing and equilibrium.