

БРАХИТЕРАПИЯ В ОРГАНОСОХРАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ: ОСЛОЖНЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Быховский А.А.,
Панова И.Е.,
Самкович Е.В.**

Санкт-Петербургский филиал
ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия
глаза» имени академика С.Н. Фёдорова»
Минздрава России (192283,
г. Санкт-Петербург,
ул. Ярослава Гашека, 21, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Быховский Арсений Андреевич,
e-mail: sbyh@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре был проведён анализ отечественной и зарубежной литературы, посвящённой брахитерапии меланомы хориоидеи с использованием рутениевых офтальмоаппликаторов. В обзоре освещены исторические аспекты лучевого лечения – от первого опыта использования ионизирующего излучения в лечении злокачественных новообразований до современных методик брахитерапии; представлены радиобиологические основы лучевой терапии; рассмотрены вопросы лучевого патоморфоза, отражающие характер патологических изменений в ткани меланомы хориоидеи при проведении брахитерапии; показана зависимость эффекта воздействия ионизирующего излучения от фазы цикла деления клеток; описано присутствие изменений, характерных для ответа на ионизирующее излучение, в необлучённых тканях. Довольно подробно проведён анализ различных постлучевых осложнений, как ранних, так и поздних, с акцентами на возможности их прогнозирования и предупреждения в реальной клинической практике. Приведено сравнение по частоте развития различных постлучевых осложнений в работах отечественных и зарубежных авторов, а также сравнение с воздействием ионизирующего излучения других радиоактивных изотопов. Приведены факторы риска развития постлучевых осложнений и даны рекомендации по снижению вероятности их развития на ранних этапах брахитерапии меланомы хориоидеи. Продемонстрированы риски развития таких поздних осложнений, как лучевая макулопатия и лучевая нейропатия, особенно при преэкваatorialной локализации опухоли. Показаны возможности современных методов инструментальной диагностики для изучения процессов, происходящих в зоне расположения опухоли, а также изменений в окружающих её тканях, что определяет целесообразность и важность дальнейшего углублённого изучения данного вопроса.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, брахитерапия, лучевые осложнения, макулопатия, нейропатия

Статья поступила: 01.09.2021

Статья принята: 25.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Быховский А.А., Панова И.Е., Самкович Е.В. Брахитерапия в органосохранном лечении меланомы хориоидеи: осложнения и возможности их прогнозирования (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 31-40. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.4

BRACHYTHERAPY IN ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF CHOROIDAL MELANOMA: COMPLICATIONS AND THE POSSIBILITY OF THEIR PREDICTION

**Bykhovsky A.A.,
Panova I.E.,
Samkovich E.V.**

Saint Petersburg Branch
of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery
Federal State Institution (Yaroslava
Gasheka str. 21, Saint Petersburg
192283, Russian Federation)

Corresponding author:
Arseny A. Bykhovsky,
e-mail: sbyh@yandex.ru

ABSTRACT

This review analyzed the domestic and foreign literature on brachytherapy of choroidal melanoma using ruthenium ophthalmic applicators. The review highlights the historical aspects of radiation treatment, from the first experience of using ionizing radiation in the treatment of malignant neoplasms to modern methods of brachytherapy; presents the radiobiological foundations of radiation therapy; considers the issues of radiation pathomorphosis, reflecting the nature of pathological changes in the choroidal melanoma tissue during brachytherapy; shows the dependence of the effect of exposure ionizing radiation from the phase of the cycle of cell division; and also describes the presence of changes characteristic of the response to ionizing radiation in unirradiated tissues. The analysis of various post-radiation complications, both early and late, was carried out in some detail, with emphasis on the possibility of predicting and preventing them in real clinical practice. A comparison is made in terms of the frequency of development of various post-radiation complications in the works of domestic and foreign authors, as well as a comparison with the effect of ionizing radiation from other radioactive isotopes. Recommendations of experts are given regarding the correct calculation of the dose to the sclera and medication support, based on many years of experience in the use of ruthenium ophthalmic applicators for brachytherapy of choroidal melanoma. The risks of developing such late complications as radiation maculopathy and radiation neuropathy have been demonstrated, especially in pre-equatorial tumor localization. The possibilities of modern methods of instrumental diagnostics for studying the processes occurring in the area of the tumor, as well as changes in the surrounding tissues, are shown, which determines the feasibility and importance of further study of this issue.

Key words: choroidal melanoma, brachytherapy, radiation complications, maculopathy, neuropathy

Received: 01.09.2021
Accepted: 25.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Bykhovsky A.A., Panova I.E., Samkovich E.V. Brachytherapy in organ-preserving treatment of choroidal melanoma: complications and the possibility of their prediction. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 31-40. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.4

Брахитерапия в онкологии – это лучевая терапия (ЛТ), при которой источник излучения располагается как можно ближе к патологическому очагу (опухоль) или непосредственно в опухоли. Термин «брахитерапия» происходит от древнегреческого βραχύς, что переводится как «короткий».

Брахитерапия в лечении меланомы хориоидеи представляет собой контактное транссклеральное облучение опухоли закрытым источником (офтальмоаппликатором), содержащим в себе радиоактивный изотоп, который фиксируется на склере и в течение определённого времени осуществляет воздействие на опухоль [1, 2].

Впервые данная методика была применена в начале XX века Анри-Александром Данглосом. Всё началось с предложения Пьера Кюри наблюдать за состоянием злокачественной опухоли после введения в неё радиоактивного нуклида Ra^{226} . В результате воздействия ионизирующего излучения опухоль регрессировала, а методику назвали «кюри-терапия».

В последующем американские учёные Д. Пасто и П. Дегрэ в 1910 году разработали методику лечения опухолей предстательной железы капсулами с Ra^{226} , которые доставлялись в поражённую область через уретру.

В офтальмологию брахитерапия пришла в 1930-х годах, когда Р. Мооре и Н. Stallard впервые предложили использовать данную методику для лечения опухолей органа зрения [3].

На сегодняшний день брахитерапия является «золотым стандартом» лечения хориоидальной меланомы, эффективность которого доказана многочисленными исследованиями. В качестве радиоактивных источников используются стронций/итрий (Sr/Y^{90}), рутений/родий (Ru/Rh^{106}) и изотоп йода (I^{125}). Офтальмоаппликаторы с Ru/Rh^{106} являются излучателями β -частиц и имеют явное преимущество перед Sr/Y^{90} офтальмоаппликаторами, проявляющееся в большей проникающей способности ионизирующего излучения, что в свою очередь позволяет облучать опухоли с большей проминенцией (до 6,5 мм). Для достижения терапевтического эффекта офтальмоаппликаторам с рутением достаточно дозы 120–140 Грей на вершину опухоли, в то время как для офтальмоаппликаторов со стронцием необходимо 200–270 Грей. Офтальмоаппликаторы с I^{125} , в отличие от офтальмоаппликаторов с Ru/Rh^{106} , испускают γ -излучение, которое обладает большей проникающей способностью, но в то же время их использование сопряжено с большим риском развития осложнений и ограничивается быстрым распадом частиц, что в свою очередь повышает стоимость лечения.

В нашей стране пионерами применения брахитерапии с использованием офтальмоаппликаторов Ru/Rh^{106} являются академик А.Ф. Бровкина с соавторами, которые обосновали целесообразность применения данных радиоактивных источников для лечения меланомы хориоидеи малых и средних размеров [4, 5].

В то же время за рубежом довольно широко применяются офтальмоаппликаторы с I^{125} , что обусловлено большей проникающей способностью данного вида излучения, дающей возможность лечить крупные но-

вообразования [6, 7]. Однако в последние годы появляется всё больше зарубежных исследований, описывающих превосходство брахитерапии $Ru^{106} + Rh^{106}$ над I^{125} , в первую очередь по таким критериям, как суммарная очаговая доза, вероятность развития и степень выраженности постлучевых осложнений [8, 9].

Эффективность лучевого лечения в онкологической практике проводится в соответствии с классификацией RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), которая включает следующие критерии: 1) полный ответ (CR, complete response) – исчезновение всех измеримых очагов; 2) частичный ответ (PR, partial response) – уменьшение суммы диаметров измеримых очагов не менее чем на 30 %; 3) прогрессирование заболевания (PD, progression of the disease) – увеличение на 20 % суммы диаметров измеримых очагов, которая составляет > 5 мм, появление одного или нескольких новых очагов; 4) стабилизация заболевания (SD, stable disease) – несоответствие критериям CR и PR при отсутствии PD [10].

В офтальмологической практике, как правило, критерии регресса меланомы хориоидеи определяются офтальмоскопически и эхографически через 18–24 месяцев после облучения. К ним относятся полный регресс опухоли или регресс более чем на 50 % при условии стабилизации клинической картины в течение 9–12 месяцев, что подразумевает под собой выравнивание поверхности новообразования, наличие запустевших сосудов на поверхности, стабильную проминенцию [11].

1.1. РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В процессе облучения биологических тканей происходят поглощение энергии излучения и её дальнейшее взаимодействие с биологическим веществом (ионизация). Данный процесс приводит к морфологическим и функциональным изменениям, которые являются результатом биохимических, физико-химических и биофизических процессов [12].

В результате ионизации атомов и молекул происходит образование двух типов ионов – положительно и отрицательно заряженных. Этот процесс называется прямым действием ионизирующего излучения и является началом химической перестройки облучённых молекул, результатом которой является не прямое действие ионизирующего излучения: образовавшиеся ионы начинают вступать в реакции с другими молекулами, что приводит к их возбуждению и разрыву прежних молекулярных связей. Продукты расщепления молекул начинают вступать в химические реакции с нейтральными молекулами, происходит образование радикалов, поражающих структуры клеток [12]. Другим механизмом непрямого действия ионизирующего излучения является воспалительный процесс. Сразу после прямого воздействия в окружающей ткани начинается провоспалительная реакция, следствием которой является образование большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Результатом прямого и непрямого действия облучения является замедление клеточного деления, образование хроматидных и хромосомных aberrаций, возникновение микроядер. Со стороны молекулы ДНК происходят одно- или двунитевые разрывы. В конечном итоге все эти изменения приводят к гибели клетки [12].

В свою очередь гибель клеток может быть обусловлена программированными механизмами, к которым относятся апоптоз, аутофагия, некроз и старение, или непрограммированными механизмами, такими как митотическая катастрофа и байстендер-эффект [13].

В основе пусковых механизмов первой группы лежат нарушение репарации ДНК клетки (апоптоз) или воздействие внешних факторов, запускающее процессы уничтожения клетки, не связанные с циклом деления (аутофагия, некроз), либо постепенно снижающие её способность к репродукции (старение).

При митотической катастрофе, наоборот, сама попытка клетки начать процесс деления или начало очередного цикла деления является пусковым механизмом процесса гибели клетки. Часто данный вид гибели наблюдается у облучённых клеток, вступающих в митоз с большим количеством хромосомных aberrаций [13].

Наименее изученным на сегодняшний день, но в то же время однозначно доказанным является байстендер-эффект. Механизм этого процесса заключается в гибели клеток, не подвергавшихся прямому воздействию радиации, но находившихся в непосредственной близости к клеткам, которые подверглись облучению. Доказательством присутствия данного эффекта явилась регистрация большей доли погибших клеток, чем ожидалось при прямом воздействии излучения на клетки. Такие же результаты были получены при облучении отдельных клеток или их ядер микропучками α -частиц или мягким рентгеновским излучением. Помимо непосредственной гибели необлучённых клеток, существование байстендер-эффекта подтверждали такие эффекты, как повреждение ДНК, хромосомные aberrации, мутации, экспрессия генов и трансформация клеток. В некоторых исследованиях байстендер-эффект наблюдался даже при переносе питательной среды от облучённых клеток к необлучённым [13].

К сожалению, на сегодняшний день механизм и значение феномена байстендер-эффекта остаются до конца не исследованными.

1.2. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ

Основной задачей лучевой терапии является подведение к опухоли оптимальной суммарной дозы, при которой ожидается максимальный терапевтический эффект. Под суммарной очаговой дозой излучения понимают количество энергии, переданное опухоли за весь курс лучевой терапии [12].

Из классической радиобиологии известно, что кривая «доза – эффект» характеризуется двумя параметра-

ми: D_0 – определяет наклон линейного участка кривой и характеризуется дозой, необходимой для снижения числа жизнеспособных клеток в e раз на линейном участке кривой (доля выживших клеток – 0,37); D_q – определяет размеры плеча этой кривой, – и отражает зависимость репродуктивной гибели клеток от дозы облучения [14]. Меланома является одной из наименее радиочувствительных опухолей [15, 16]. Резистентность к лучевой терапии обуславливается её широким плечом D_0 на кривой выживаемости клеток, что определяется высокой способностью к репарации повреждений [14].

В 2001 г. группа зарубежных учёных (Pak B.J. et al., 2001) обнаружила причину устойчивости ДНК клеток меланомы к воздействию химио- и лучевой терапии. Этой причиной является экспрессия фермента (TYRP2, тирозиназ-связанный протеин 2), участвующего в синтезе меланина [17].

На радиочувствительность злокачественных клеток оказывает влияние несколько факторов. С 1906 г. считалось, что определить радиочувствительность опухоли можно по закону J. Bergonie и L. Tribondeau, который гласит: «биологическое действие рентгеновских лучей тем больше, чем выше репродуктивная активность клеток, чем длиннее период митоза и чем меньше морфологическая и функциональная дифференцировка клеток». Этот закон важен и сегодня, но современные учёные более точно определили четыре основных фактора, которые определяют реакцию опухоли на облучение: реоксигенация; репарация радиационных повреждений; репопуляция; перераспределение клеток по фазам цикла [18].

В опухоли присутствуют клетки, участвующие в цикле деления, но также могут присутствовать клетки в состоянии покоя, то есть не участвующие в цикле. Они активируются после гибели всех или части активных клеток и являются основой репопуляции, возобновляя активный рост опухоли.

Помимо самого митоза, выделяют три фазы клеточного цикла, зависящие от синтеза ДНК в интеркинезе: G1 – период от митоза до начала синтеза ДНК; S – период синтеза ДНК; G2 – период после окончания биосинтеза до начала акта митотического деления. Исследования показали чувствительность опухолевых клеток не только в период митоза, но и в периоды G1 и G2 [19].

Чувствительность тканей к радиации прямо зависит от парциального давления кислорода в них. Исходя из этого можно сделать вывод, что гипоксические клетки более радиорезистентны и даже после облучения могут являться источником роста опухоли. Доказано, что если в опухоли присутствует даже небольшое количество гипоксических и жизнеспособных клеток, дозу облучения придётся увеличить в 1,5–2 раза [20].

Следует отметить, что наличие собственной сосудистой сети в опухоли также может являться прогностическим критерием эффективности лучевого лечения. Чем более васкуляризирована опухоль, тем эффективнее воздействие ионизирующего излучения.

Выраженность процессов репарации сублетальных и потенциально летальных повреждений напрямую влияет на ответную реакцию опухоли на облучение.

В радиотерапии существуют различные методики изменения радиочувствительности опухолей, в частности меланомы. К современным методикам повышения эффективности результатов лучевого лечения злокачественных опухолей, в том числе меланомы хориоидеи, относятся гипербарическая оксигенация, радиомодифицирующие фармацевтические препараты (цисплатин и его аналоги), гипо- и гипертермия (в том числе термотерапия), а также СВЧ-терапия [21–25].

1.3. ЛУЧЕВОЙ ПАТОМОРФОЗ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ

Под лучевым патоморфозом понимают стойкое изменение клинических и морфологических проявлений болезни под действием ионизирующего излучения [26]. Как было показано выше, излучение нарушает функции структур организма на всех уровнях: молекулярном, уровне органелл, клеточном, тканевом, органном и организменном [27]. В результате ионизации на молекулярном уровне происходят необратимые изменения в нуклеиновых кислотах, работе окислительно-восстановительных и гидролитических ферментов, липидов, полисахаридов, а также денатурация белков цитоплазмы. На клеточном уровне нарушаются процессы репродукции, дифференцировки, роста, обмена, происходит разрыв межклеточных соединений, что и приводит к гибели клеток [2].

В 1989 году В.В. Вит на основании исследований энуклеированных глаз пациентов, которые получали β-аппликационное облучение по поводу меланомы хориоидеи, описал четыре типа морфологических изменений ткани опухоли: вакуольная дегенерация, сухой некроз, повреждение ядер и кариопикноз. Для меланомы хориоидеи самым выраженным изменением является вакуольная дегенерация, которая проявляется резким увеличением объёма клеток меланомы, просветлением цитоплазмы, отёком и деструкцией клеточных органелл. Наиболее выражены данные изменения в центре облучаемой зоны опухоли. Фокальный сухой некроз может развиваться как в основании опухоли, так и на её периферии. На фоне облучения происходят серьёзные изменения ядер: увеличивается полиморфизм, появляются выпячивания кариоплазмы, многоядерность и гиперхромия, изменения ядрышка и вакуолизация ядра [28].

Многолетние исследования показали, что ионизирующее излучение воздействует на различные органы и ткани примерно одинаково [29]. Однако доказано, что клетки эндотелия мезенхимы являются наиболее чувствительными к радиации, поэтому капилляры и синусы, выстланные эндотелиальными клетками, подвержены разрушающему воздействию ионизирующего излучения больше других [30].

Происходят фокальное разрушение, вакуолизация, беспорядочное излитие цитоплазмы с перераспределением органелл, что приводит к интрацеллюлярному отёку. Затем происходит набухание эндотелиальных клеток, что в результате ведёт к окклюзии сосуда. В результате отделения клеток эндотелия от базальной мембра-

ны происходит перфорация, сопровождающаяся постоянной потерей сегментов микрососуда вдоль линии некроза эндотелиальных клеток [31].

К менее серьёзным повреждениям можно отнести постоянную дилатацию и телеангиоэктазии, которые приводят к пролиферации эндотелия. В зависимости от масштабов повреждения пролиферация эндотелия либо восстанавливает повреждённые участки сосудов, либо оказывается недостаточной [31]. Также происходит пролиферация клеток интимы артериол как ответ на повреждение.

Происходит миграция срединных гладкомышечных клеток через внутреннюю эластическую мембрану и их пролиферация в интимае сосуда. Степень пролиферации прямо пропорциональна степени повреждения сосуда и может иметь слабую, среднюю или тяжёлую степень выраженности, а также различную направленность роста (концентрическую или эксцентрическую). В данной пролиферации могут принимать участие пенистые макрофаги – гистиоциты, которые фагоцитируют липиды. Также в интимае или медиате артериол, подвергшихся облучению, может образовываться фибрин, который способен замещать некротизированные участки медиате, что приводит к фибриноидному некрозу. Но помимо замещения фибрином может происходить гиалинизация медиате артериол – процесс восстановления с образованием плотной ткани, которая богата коллагеном и лишена ядер, дающих появление васкулярной стенки [32].

В итоге исследователи (Fajardo L.F. et al.) пришли к выводу, что первичное повреждение сосудов после облучения – это единый начальный механизм патоморфоза для всех тканей, который определяет дальнейшие изменения [31].

Исследования зарубежных авторов (Garcia-Barros M. et al.), проведённые в 2003 году, подтвердили, что ответную реакцию на облучение клеток меланомы B16F1 и фибросаркомы регулирует апоптоз эндотелиальных клеток микрососудов. В результате повреждений в микроциркуляторном русле возникает ишемия, но это не единственный фактор патоморфоза опухоли. Другим важным фактором является выделение медиаторов, которые способствуют атрофии и фиброзу в облучённых тканях [33].

2.1. ЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ И ПОСТЛУЧЕВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ БРАХИТЕРАПИИ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ

С точки зрения клинических проявлений изменения, возникшие в результате воздействия ионизирующего излучения, принято разделять на лучевые реакции (ЛР) и постлучевые осложнения. К лучевым реакциям можно отнести изменения, полностью регрессирующие в первые 2–3 недели после завершения лучевой терапии.

Лучевые осложнения – это изменения органов и тканей, требующие специального лечения [34]. Они разделяются на ранние, развивающиеся в течение первых 3 месяцев после ионизирующего воздействия, и поздние осложнения, развивающиеся в дальнейшем.

Ранние осложнения обусловлены повреждением более радиочувствительных и обладающих высокой регенеративной способностью структур [35].

Поздние осложнения проявляются в виде нарушения микроциркуляции и трофики, развития гипоксии, формирования фиброза и склероза облучённых тканей, что является следствием воздействия на более радиорезистентные структуры.

К сожалению, брахитерапия как метод органосохранного лечения увеальной меланомы (УМ) не исключает развития лучевых реакций и постлучевых осложнений.

На основании исследований отечественных учёных установлено, что лучевая реакция при брахитерапии УМ развивается уже через 3–5 дней с момента установки офтальмоаппликатора [11]. Первым проявлением является отёк сетчатки в области опухоли, что создаёт впечатление её увеличения в размерах. На 5–7-й день могут появиться локальные и дистантные кровоизлияния, а на 14–21-й день – фрагментация сосудов сетчатки. В последующем в течение 1–2 месяцев интенсивность проявлений увеличивается [4]. Следствием ЛР может являться отслойка сетчатки, возникновение которой связано с развитием распространённой экссудации, возникающей при облучении крупных УМ (15 мм и более); её регресс наблюдается в течение 4–8 недель. Пропорционально снижению выраженности ЛР уменьшается отёк сетчатки, достигая почти полного регресса к 4–5-му месяцу, однако с учётом продолжительности данного процесса отёк сетчатки принято относить к постлучевым осложнениям [4, 11].

Постлучевые осложнения брахитерапии УМ обычно проявляются в виде ретинопатии, нейроретинопатии (НРП), гемофтальма, неоваскулярной глаукомы и катаракты. Частота их возникновения очень вариабельна: от 10,8 до 89,5 % [4, 36]. По мнению А.Ф. Бровкиной (1997), такой широкий диапазон можно объяснить тремя причинами: использованием офтальмоаппликаторов с жёстким излучением (I^{125}), необоснованно высокими дозами облучения и применением офтальмоаппликаторов большого диаметра.

В исследованиях Я.Н. Хиониди (2004) определены факторы риска развития поздних осложнений, к которым относятся размеры опухоли, доза облучения склеры, диаметр облучённой склеры, преэкваatorialная локализация опухоли, а также дополнительное лечение (повторная брахитерапия и/или транспупиллярная термотерапия, хирургические вмешательства). Доказано, что наличие хотя бы двух факторов риска позволяет сразу оценить прогноз возникновения поздних осложнений как неблагоприятный.

Исследования зарубежных авторов (Shields C.L. et al., 2002), использовавших офтальмоаппликаторы с изотопами I^{125} и Ru/Rh¹⁰⁶ в лечении УМ высотой от 8 мм и выше, показали определённую частоту возникновения постлучевых осложнений в первые 5 лет после брахитерапии. По их данным, первое место занимает катаракта, развивающаяся в 66 % случаев, затем следует пролиферативная ретинопатия – 25 %, макулопатия – 24 %, кровоизлияния в стекловидное тело (СТ) – 23 %, нейроретинопатия – 22 %, неоваскулярная глаукома – 21 %, некроз склеры – 7 % [37].

По данным ряда авторов, брахитерапия с использованием офтальмоаппликаторов с изотопом I^{125} сопряжена с риском развития различных осложнений: лучевая катаракта (3,4–42 %); неоваскулярная глаукома (6,8–21 %); ретинопатия (20–42 %) кровоизлияния в стекловидное тело (11–26 %); задний склерит (2 %); эндофтальмит (2 %) [7, 38–40].

В 1996 г. группой авторов (Summanen P. et al.) было завершено исследование осложнений брахитерапии меланомы хориоидеи Ru/Rh¹⁰⁶ офтальмоаппликаторами при трёх- и пятилетней выживаемости. По их наблюдениям, лучевая катаракта обнаруживалась у 27 % и 37 % пациентов соответственно, лучевая макулопатия – у 15 % и 30 %, витреальные кровоизлияния – у 17 % и 26 %, неоваскулярная глаукома – у 9 % и 19 %, лучевая нейропатия – у 10 % и 12 % [41].

Похожее исследование было проведено в 2002 г. Авторы (Robert M.H. et al.) также использовали Ru/Rh¹⁰⁶ офтальмоаппликаторы, но при этом констатировали, что ретинопатия имела место у 30 % пациентов, и лучевая дегенерация с рубцеванием также возникла у 30 % пациентов [42].

В 2004 г. завершилось масштабное исследование осложнений брахитерапии Ru/Rh¹⁰⁶ офтальмоаппликаторами при пяти- и десятилетней выживаемости. Авторы отметили, что самым частым осложнением являлась макулопатия (29 %), на втором месте была окклюзия сосудов сетчатки (17 %), затем катаракта (12 %), нейропатия (8,5 %) и неоваскулярная глаукома (7 %) [43].

В 2014 г. была опубликована статья, в которой описывались результаты брахитерапии меланомы хориоидеи с юкстапапиллярным расположением в 650 глазах и возможные осложнения в пяти- и десятилетний период. Исследование проводили в течение 30 лет. В результате исследования было определено, что лучевая катаракта развилась у 66 % и 80 % пациентов соответственно, непролиферативная ретинопатия – у 66 % и 75 %, нейропатия – у 61 % и 77 %, макулопатия – у 56 % и 65 %, неоваскулярная глаукома – у 15 % и 22 %. Также следует отметить, что вторичная энуклеация была произведена у 16 % пациентов в первые 5 лет и у 26 % – в течение десяти лет после брахитерапии [44].

В работе отечественных авторов нейроретинопатия описывается у 5,2 % пациентов при использовании Ru/Rh¹⁰⁶ офтальмоаппликаторов [45].

В 2018 г. А.Ф. Бровкина и Я.Н. Хиониди опубликовали статью, в которой представили результаты наблюдения 200 пациентов, находящихся под наблюдением от 2 до 39 лет (в среднем – $9,84 \pm 6,16$ года) после брахитерапии Ru/Rh¹⁰⁶ офтальмоаппликаторами по поводу меланомы хориоидеи. В ходе исследования осложнения были выявлены у 68,5 % пациентов. Интересен тот факт, что преобладающее количество осложнений было выявлено у пациентов с преэкваatorialным расположением опухоли, при этом частота появления такого осложнения, как лучевая нейроретинопатия, была почти в 3 раза меньше, чем для лучевой катаракты. В конечном результате частота возникновения лучевой катаракты составила 18,5 %, а также было доказано, что данное осложнение развивается в 2,5 раза чаще при преэкваatorialном расположении опухоли. Вторичная глаукома была обнаружена у 6,5 %

обследуемых; чаще и быстрее она развивалась у пациентов с постэкваториальным расположением меланомы хориоидеи. Лучевая ретинопатия возникла в 34 % случаев и также, как и вторичная глаукома, чаще встречалась у пациентов с постэкваториальным расположением опухоли. Оптическая нейропатия возникла в 8 % обследуемых глаз, но большее внимание привлекает тот факт, что развивается она почти в 1,5 раза быстрее при возрасте пациентов до 60 лет. В заключение авторы на основании анализа собственных результатов и данных литературы подтверждают, что осложнения брахитерапии Ru/Rh¹⁰⁶ офтальмоаппликаторами возникают реже, чем при использовании офтальмоаппликаторов с изотопом I¹²⁵, но всё же имеют место. Также обращают внимание на то, что снизить риск возникновения постлучевых осложнений можно, используя дозу склерального облучения до 800 Гр и адекватно прогнозируя возможные осложнения, методы их выявления и коррекции на ранних стадиях [46].

Другой группой авторов (Зарубей Г.Д., Вальский В.В., Бородин Ю.И., 2000) были изучены клинические особенности течения нейроретинопатии за десятилетний период наблюдения. Они отметили, что при юкста- и перипапиллярная локализация УМ, нейроретинопатия наблюдались в 79,5 % случаев. При использовании Ru/Rh¹⁰⁶ офтальмоаппликаторов нейроретинопатия развивалась со 2-го до 18-го месяца. Отмечено, что при использовании аппликаторов с вырезом для зрительного нерва нейроретинопатия развивалась чаще и быстрее. Также было доказано, что повышение поверхностной дозы облучения уменьшает сроки возникновения НРП. С точки зрения клинических проявлений отмечают отёк диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярной сетчатки, расширение крупных вен, появление штрихообразных кровоизлияний на ДЗН и вдоль венозных сосудов и отдалённых точечных кровоизлияний. Причиной НРП, по мнению авторов, может являться лучевое воздействие, но также не исключается и механическое воздействие. В результате нарушается кровоток сосудов сетчатки и хориоидеи и их тромбоз, повышается проницаемость, что приводит к транссудации жидкости в окружающие ткани с формированием отёка. Также могут развиваться дистантные изменения, обусловленные токсическим воздействием продуктов радиолиза во время облучения и продуктов распада опухоли в постлучевом периоде на структуры глаза и зрительного нерва. Для лечения НРП применяются нейро- и ангиопротекторы, глюкокортикостероиды и симптоматическая терапия [45].

На сегодняшний день лучевая нейроретинопатия стала прогнозируемым осложнением при центральном расположении опухоли. На основании многочисленных исследований появились профилактические методики, целью которых является снижение частоты возникновения данного осложнения. К ним можно отнести назначение ангиопротекторов за 3–4 дня до операции, обоснованный подбор офтальмоаппликатора (вид, тип, размер), точный расчёт дозы, а также аккуратную и максимально точную фиксацию офтальмоаппликатора [45].

В работе И.Н. Ефименко (2004) выявляется зависимость развития нейроретинопатии (13,2 %) и ретино-

патии (7,5 %) при использовании Ru/Rh¹⁰⁶ офтальмоаппликаторов от таких факторов, как лучевая реакция II и III степени (80 %) и центральное расположение опухоли (75 %). Также авторы предлагают использовать формулы развития ранних и поздних осложнений для расчёта риска их возникновений.

Продолжительные зарубежные исследования брахитерапии с использованием Ru/Rh¹⁰⁶ офтальмоаппликаторов подтвердили, что вероятность возникновения лучевой катаракты напрямую связана с крупными размерами опухоли (высотой более 5 мм и диаметром основания более 15 мм) и локализацией переднего края опухоли за экватором. Вероятность возникновения неоваскулярной глаукомы также связана с крупными размерами опухоли, а расположение края УМ ближе 1,5 мм к зрительному нерву и фовеа повышает риск развития нейропатии и макулопатии [41].

Другая группа зарубежных авторов (Gunduz K. et al., 1999) предлагает разделять лучевую ретинопатию на две формы – пролиферативную и непролиферативную. По их мнению, при дозе облучения более 260 Гр на основание опухоли и расстоянии между краем опухоли и фовеолой менее 4 мм развивается непролиферативная ретинопатия. К факторам, обуславливающим развитие пролиферативной ретинопатии, относят сахарный диабет, применение офтальмоаппликаторов с Ir¹⁹², ширину основания опухоли более 10 мм [38].

В своём исследовании P.T. Finger (2000) уделил внимание связи топографии опухоли и вероятности возникновения тех или иных осложнений. Он отмечает, что при контактном транссклеральном облучении экваториальных меланом снижение зрения чаще происходит вследствие развития лучевой катаракты (86 %), а не ретинопатии (4 %). Но использование этого метода при лечении УМ, локализующихся в заднем полюсе глазного яблока, повышает риск развития ретинопатии до 52 % и снижает риск возникновения катаракты до 17 %. При назальной локализации УМ лучевая катаракта и лучевая ретинопатия приводили к снижению зрения почти с одинаковой частотой [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнения, что в органосохранном лечении меланомы хориоидеи малых и средних размеров брахитерапия с применением радиоактивных Ru/Rh¹⁰⁶ изотопов является «золотым стандартом» лечения. Однако применение данного метода сопряжено с риском возникновения лучевых реакций и постлучевых осложнений.

В целом ряде зарубежных и отечественных исследований установлены различные предикторы развития постлучевых осложнений, что позволило определить оптимальные дозы на основание и вершину опухоли, определить локализацию меланомы хориоидеи с максимальным риском развития осложнений. Развитие таких осложнений, как макулопатия и нейропатия, в позднем постлучевом периоде может значительно снижать функциональный результат проведённого лечения не только в случае центрально расположенных опухолей.

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых данной проблеме, ряд вопросов требуют детального изучения. В современных условиях возможности комплексной инструментальной диагностики позволяют исследовать на микроструктурном уровне процессы, происходящие при лучевом лечении не только в опухоли, но и в окружающие ткани. Это открывает перспективы для дополнительного изучения рисков развития осложнений и разработки способов их профилактики.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А.Ф., Хиониди Я.Н., Нечеснюк С.Ю. Постлучевые изменения склеры после брахитерапии меланом хориоидеи. *Офтальмологические ведомости*. 2011; 4(3): 78-82.
2. Бровкина А.Ф. Актуальные вопросы офтальмоонкологии. *Вестник офтальмологии*. 1997; 113(1): 5-7.
3. Яровой А.А., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Эффективность брахитерапии при ретинобластоме. *Офтальмохирургия*. 2016; (1): 52-58.
4. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д., Вальский В.В. Критерии эффективности брахитерапии увеальных меланом, осложнения, их профилактика. *Вестник офтальмологии*. 1997; 113(3): 14-16.
5. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д. Об эффективности брахитерапии при увеальных меланомах. *Офтальмологический журнал*. 1993; 48(1): 1-4.
6. Hungerford JL. Current trends in the treatment of ocular melanoma by radiotherapy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2003; 31(1): 8-13. doi: 10.1046/j.1442-9071.2003.00611.x
7. Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye*. 2009; 23(6): 1254-1268. doi: 10.1038/eye.2009.43
8. Wilkinson DA, Kolar M, Fleming PA, Singh AD. Dosimetric comparison of 106Ru and 125I plaques for treatment of shallow (#5 mm) choroidal melanoma lesions. *Br J Radiol*. 2008; 81(970): 784-789. doi: 10.1259/bjr/76813976
9. Karimi S, Arabi A, Siavashpour Z, Shahraki T, Ansari I. Efficacy and complications of ruthenium-106 brachytherapy for uveal melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Contemp Brachytherapy*. 2021; 13(3): 358-364. doi: 10.5114/jcb.2021.106191
10. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. *Терапевтическая радиология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
11. Бровкина А.Ф. *Офтальмоонкология*. М.: Медицина; 2002.
12. Аветисов С.Э. *Офтальмология: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
13. Джойнер М.С. *Основы клинической радиобиологии*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2013.
14. Деденков А.Н., Пелевина И.И., Саенко А.С. *Прогнозирование реакций опухолей на лучевую и лекарственную терапию*. М.: Медицина; 1987.
15. Краевский Н.А., Смоляников А.В., Саркисов Д.С. (ред.). *Патологоанатомическая диагностика опухолей человека*. М.: Медицина; 1993.
16. Важенин А.В., Панова И.Е. *Избранные вопросы офтальмоонкологии*. М.: Изд-во РАМН; 2006.
17. Pak BJ, Chu W, Lu SJ, Kerbel RS, Ben-David Y. Lineage-specific mechanism of drug and radiation resistance in melanoma mediated by tyrosinase-related protein. *Cancer Metastasis Rev*. 2001; 20(1-2): 27-32. doi: 10.1023/a:1013175516793
18. Apte RS, Niederkorn JY, Mayhew E, Alizadeh H. Angiostatin produced by certain primary uveal melanoma cell lines impedes the development of liver metastases. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(12): 1805-1809. doi: 10.1001/archophth.119.12.1805
19. Ярмоненко С.П. *Радиобиология человека и животных*. М.: Высшая школа; 1988.
20. Зедгенидзе Г.А., Алиев Б.М. *Лучевая терапия амбулаторных больных*. Ташкент: Медицина; 1988.
21. Бровкина А.Ф., Кешелава В.В. Результат сочетанной лучевой терапии хориоидальных меланом. *Вестник офтальмологии*. 2001; 117(3): 3-5.
22. Терентьева Л.С., Вит В.В., Шамбра В.В., Котова В.А., Гуца Г.П. Новые возможности органосохранного лечения меланом иридоцилиарной зоны. *Офтальмологический журнал*. 1993; 1: 11-15.
23. Бровкина А.Ф., Кешелава В.В., Фридман Ф.Е., Фишкин Ю.Г. Сочетанная лучевая терапия увеальных меланом. *Вестник офтальмологии*. 1997; 113(2): 10-12.
24. Терентьева Л.С., Фокин В.П. Возможность органосохранного лечения увеальных меланом больших размеров. *Офтальмологический журнал*. 1989; 6: 338-341.
25. Shields CL, Cater J, Shields JA, Chao A, Crema H, Materin M, et al. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: Tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(7): 933-940. doi: 10.1001/archophth.120.7.933
26. Яровой А.А., Линник Л.Ф., Семикова Т.С., Магарамов Д.А., Булгакова Е.С. Брахитерапия с одновременной транспупиллярной диод-лазерной термотерапией и самостоятельная брахитерапия в лечении меланом хориоидеи: сравнительный анализ. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2005; 1: 18.
27. Лушников Е.Ф. *Лучевой патоморфоз опухолей человека*. М.: Медицина; 1977.
28. Вит В.В. Лучевой патоморфоз злокачественных меланом увеального тракта глаза человека. *Офтальмологический журнал*. 1989; 6: 321-325.
29. Reinhold HS, Fajardo LF, Hopewell JW. The vascular system. In: Altman KI, Lett JT. *Advances in radiation biology. Relative radiation sensitivities of human organ systems. Part II*. San Diego: Academic Press; 1990; 14: 177-226.
30. Fajardo LF, Steward JR. Pathogenesis radiation-induced myocardial fibrosis. *Lab Invest*. 1973; 29: 244-257.
31. Fajardo LF, King SB, Croce IR, Mould RF. *Radiation injury to blood vessels. Vascular brachytherapy*. 1996.
32. Fajardo LF, Berthrong M. Vascular lesions following radiation. *Patol Ann*. 1988; 23(Pt 1): 297-330.
33. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science*. 2003; 300(5622): 1155-1159. doi: 10.1126/science.1082504
34. Привалов А.В., Важенин А.В. *Осложнения комбинированного лечения в предоперационном облучении. 99 вопросов и ответов*. Челябинск; 2002.

35. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. *Местные лучевые повреждения*. М.: Медицина; 1985.
36. Lofler KU, Simon JC, Wutting C. Antigen musterbeim Aderhaut melanom in Korrelationzum Immuns zinttigraphie. *Ophthalmologie*. 1995; 95(5): 723-727.
37. Shields CL, Naseripour M, Cater J, Shields JA, Demirci H, Youseff A, et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (= 8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology*. 2002; 109(10): 1838-1849. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01181-8
38. Gunduz K, Shields CL, Shields JL, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117(5): 609-614. doi: 10.1001/archophth.117.5.609
39. Caminal M, Casany M, Fabregas J, Cope C, Guedea F. Results of Iodine-125 radiotherapy in the treatment of uveal melanoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002; 77(1): 29-38.
40. Gunduz K, Shields CL, Shields JL, Cater J, Freire JE, Brady LW. Plaque radiotherapy for uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117(2): 170-177. doi: 10.1001/archophth.117.2.170
41. Summanen P, Immonen I, Kiveld T, Tommila P, Heikkonen J, Tarkkanen A. Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80(8): 732-739. doi: 10.1136/bjo.80.8.732
42. Hermann RM, Pradier O, Lauritzen K, Ott M, Schmidberger H, Hess CF. Does escalation of the apical dose change treatment outcome in radiation of posterior choroidal melanomas with Ru-106 plaques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52(5): 1360-1367. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02763-8
43. Rouberol F, Roy P, Kodjikian L, Gerard JP, Jean-Louis B, Grange JD. Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta-rays). *Am J Ophthalmol*. 2004; 137(5): 893-900. doi: 10.1016/j.ajo.2003.12.032
44. Sagoo MS, Shields CL, Emrich J, Mashayekhi A, Komarnicky L, Shields JA. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(6): 697-702. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.111
45. Зарубей Г.Д., Вальский В.В., Бородин Ю.И. Нейропептинопатия после брахитерапии увеальных меланом. *PMЖ. Клиническая офтальмология*. 2000; 3(1): 71.
46. Бровкина А.Ф., Хиониди Я.Н. Поздние осложнения брахитерапии меланом хориоидеи и возможности их профилактики. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134(1): 4-11.
47. Finger PT. Tumor location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84(9): 1068-1070. doi: 10.1136/bjo.84.9.1068
48. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2016; (1): 52-58. (In Russ.).
49. Brovkina AF, Zarubei GD, Valsky VV. Criteria for the effectiveness of brachytherapy of uveal melanomas, complications, and their prevention. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 1997; 113(3): 14-16. (In Russ.).
50. Brovkina AF, Zarubei GD. On the effectiveness of brachytherapy in uveal melanomas. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 1993; 48(1): 1-4. (In Russ.).
51. Hungerford JL. Current trends in the treatment of ocular melanoma by radiotherapy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2003; 31(1): 8-13. doi: 10.1046/j.1442-9071.2003.00611.x
52. Wen JC, Oliver SC, McCannel TA. Ocular complications following I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye*. 2009; 23(6): 1254-1268. doi: 10.1038/eye.2009.43
53. Wilkinson DA, Kolar M, Fleming PA, Singh AD. Dosimetric comparison of 106Ru and 125I plaques for treatment of shallow (#5 mm) choroidal melanoma lesions. *Br J Radiol*. 2008; 81(970): 784-789. doi: 10.1259/bjr/76813976
54. Karimi S, Arabi A, Siavashpour Z, Shahraki T, Ansari I. Efficacy and complications of ruthenium-106 brachytherapy for uveal melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Contemp Brachytherapy*. 2021; 13(3): 358-364. doi: 10.5114/jcb.2021.106191
55. Kaprin AD, Mardynsky YuS. *Therapeutic radiology: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).
56. Brovkina AF. *Ophthalmic oncology*. Moscow: Meditsina; 2002. (In Russ.).
57. Avetisov SE. *Ophthalmology: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. (In Russ.).
58. Joyner MS. *Fundamentals of clinical radiobiology*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2013. (In Russ.).
59. Dedenkov AN, Pelevina II, Saenko AS. *Predicting tumor responses to radiation and drug therapy*. Moscow: Meditsina; 1987. (In Russ.).
60. Kraevsky NA, Smolyannikov AV, Sarkisov DS. (eds). *Pathological diagnosis of human tumors*. Moscow: Meditsina, 1993. (In Russ.).
61. Vazhenin AV, Panova IE. *Selected issues of ophthalmic oncology*. Moscow: Izdatelstvo RAMN; 2006. (In Russ.).
62. Pak BJ, Chu W, Lu SJ, Kerbel RS, Ben-David Y. Lineage-specific mechanism of drug and radiation resistance in melanoma mediated by tyrosinase-related protein. *Cancer Metastasis Rev*. 2001; 20(1-2): 27-32. doi: 10.1023/a:1013175516793
63. Apte RS, Niederkorn JY, Mayhew E, Alizadeh H. Angiostatin produced by certain primary uveal melanoma cell lines impedes the development of liver metastases. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(12): 1805-1809. doi: 10.1001/archophth.119.12.1805
64. Yarmonenko SP. *Radiobiology of humans and animals*. Moscow: Vysshaya shkola; 1988. (In Russ.).
65. Zedgenidze GA, Aliev BM. *Radiotherapy for outpatients*. Tashkent: Meditsina; 1988. (In Russ.).
66. Brovkina AF, Keshelava VV. The result of combined radiation therapy for choroidal melanomas. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2001; 117(3): 3-5. (In Russ.).
67. Terentyeva LS, Vit VV, Shambra VV, Kotova VA, Gushcha GP. New possibilities of organ-preserving treatment of iridociliary zone melanomas. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 1993; 1: 11-15. (In Russ.).
68. Brovkina AF, Keshelava VV, Fridman FE, Fishkin YuG. Combined radiation therapy for uveal melanomas. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 1997; 113(2): 10-12. (In Russ.).

REFERENCES

1. Brovkina AF, Khionidi YaN, Nechesnyuk SYu. Sclera necrosis after brachytherapy of choroidal melanoma. *Ophthalmology Journal*. 2011; 4(3): 78-82. (In Russ.).

2. Brovkina AF. Topical issues of ophthalmic oncology. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 1997; 113(1): 5-7. (In Russ.).

3. Yarovoy AA, Bulgakova ES, Krivovoyaz OS, Ushakova TL, Polyakov VG. The efficiency of plaque radiotherapy in the manage-

24. Terentyeva LS, Fokin VP. Possibility of organ-preserving treatment of large uveal melanomas. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 1989; 6: 338-341. (In Russ.).
25. Shields CL, Cater J, Shields JA, Chao A, Krema H, Materin M, et al. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: Tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(7): 933-940. doi: 10.1001/archophth.120.7.933
26. Yarovoi AA, Linnik LF, Semikova TS, Magaramov DA, Bulgakova ES. Brachytherapy with simultaneous transpupillary diode-laser thermotherapy and independent brachytherapy in treatment of choroidal melanoma: comparative analysis. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2005; 1: 18. (In Russ.).
27. Lushnikov EF. *Radiation pathomorphosis of human tumors*. Moscow: Meditsina; 1977. (In Russ.).
28. Vit VV. Radiation pathomorphosis of malignant melanomas of the human uveal tract. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 1989; 6: 321-325. (In Russ.).
29. Reinhold HS, Fajardo LF, Hopewell JW. The vascular system. In: Altman KI, Lett JT. *Advances in radiation biology. Relative radiation sensitivities of human organ systems. Part II*. San Diego: Academic Press; 1990; 14: 177-226.
30. Fajardo LF, Steward JR. Pathogenesis radiation-induced myocardial fibrosis. *Lab Invest*. 1973; 29: 244-257.
31. Fajardo LF, King SB, Crocev IR, Mould RF. *Radiation injury to blood vessels. Vascular brachytherapy*. 1996.
32. Fajardo LF, Berthrong M. Vascular lesions following radiation. *Patol Ann*. 1988; 23(Pt 1): 297-330.
33. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science*. 2003; 300(5622): 1155-1159. doi: 10.1126/science.1082504
34. Privalov AV, Vazhenin AV. *Complications of combined treatment in preoperative radiation. 99 questions and answers*. Chelyabinsk; 2002. (In Russ.).
35. Bardychev MS, Tsyb AF. *Local radiation damage*. Moscow: Meditsina; 1985. (In Russ.).
36. Lofler KU, Simon JC, Wutting C. Antigen muster beim Aderhaut melanom in Korrelation zum Immuns zinttographie. *Ophthalmologie*. 1995; 95(5): 723-727.
37. Shields CL, Naseripour M, Cater J, Shields JA, Demirci H, Youseff A, et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (= 8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology*. 2002; 109(10): 1838-1849. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01181-8
38. Gunduz K, Shields CL, Shields JL, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117(5): 609-614. doi: 10.1001/archophth.117.5.609
39. Caminal M, Casany M, Fabregas J, Cope C, Guedea F. Results of Iodine-125 radiotherapy in the treatment of uveal melanoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2002; 77(1): 29-38.
40. Gunduz K, Shields CL, Shields JL, Cater J, Freire JE, Brady LW. Plaque radiotherapy for uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117(2): 170-177. doi: 10.1001/archophth.117.2.170
41. Summanen P, Immonen I, Kiveld T, Tommila P, Heikkonen J, Tarkkanen A. Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1996; 80(8): 732-739. doi: 10.1136/bjo.80.8.732
42. Hermann RM, Pradier O, Lauritzen K, Ott M, Schmidberger H, Hess CF. Does escalation of the apical dose change treatment outcome in radiation of posterior choroidal melanomas with Ru-106 plaques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52(5): 1360-1367. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02763-8
43. Rouberol F, Roy P, Kodjikian L, Gerard JP, Jean-Louis B, Grange JD. Survival, anatomic, and functional long-term results in choroidal and ciliary body melanoma after ruthenium brachytherapy (15 years' experience with beta-rays). *Am J Ophthalmol*. 2004; 137(5): 893-900. doi: 10.1016/j.ajo.2003.12.032
44. Sagoo MS, Shields CL, Emrich J, Mashayekhi A, Komarnicky L, Shields JA. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma treatment complications and visual outcomes in 650 consecutive cases. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(6): 697-702. doi: 10.1001/jamaophthol.2014.111
45. Zarubei GD, Valsky VV, Borodin Yul. Neuroretinopathy after brachytherapy of uveal melanomas. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2000; 3(1): 71. (In Russ.).
46. Brovkina AF, Khionidi YaN. Late complications of choroidal melanoma brachytherapy and possibility of their prevention. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2018; 134(1): 4-11. (In Russ.).
47. Finger PT. Tumor location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84(9): 1068-1070. doi: 10.1136/bjo.84.9.1068

Сведения об авторах

Быховский Арсений Андреевич – младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: sbyh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1559-2793>

Панова Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: eyeren@yandex.ru

Самкович Елена Владиславовна – врач-офтальмолог 3-го хирургического отделения, младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: e.samkovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>

Information about the authors

Arseny A. Bykhovskiy – Junior Research Officer, Saint Petersburg Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: sbyh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1559-2793>

Irina E. Panova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Saint Petersburg Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: eyeren@yandex.ru

Elena V. Samkovich – Ophthalmologist at the 3rd Surgical Unit, Junior Research Officer, Saint Petersburg Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: e.samkovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».