

Осложнения локального лечения ретинобластомы и их лечение (обзор литературы)

А.М. Чочаева, Д.П. Володин, Е.С. Котова, А.А. Яровой

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;
Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бул., 59а

Контактные данные: Амина Мухаматовна Чочаева chochaevaamina@mail.ru

Благодаря методам лечения, которые существуют на сегодняшний день, выживаемость пациентов с ретинобластомой (РБ) достигла 100 %. Несмотря на положительные результаты лечения РБ, в ряде случаев отмечаются внутриглазные осложнения. Осложнения, затрудняющие визуализацию глазного дна, препятствуют контролю опухолевой ткани в динамике, что является показанием к энуклеации глазного яблока. Несмотря на современные успехи в развитии интраокулярной хирургии и положительный опыт ее применения, важным аспектом является тот факт, что любые интраокулярные вмешательства сопряжены с высоким риском диссеминации опухоли, что требует тщательной оценки состояния опухоли в динамике и уверенности в стабильности ремиссии, что не всегда возможно при непрозрачных оптических средах. В связи с этим возникает вопрос о консервативных методах лечения стойких осложнений.

Учитывая маленький возраст пациентов, сложно выполнять консервативное лечение в полном объеме. Эффективными являются ретробульбарные инъекции, которые максимально близко доставляют лекарственный препарат к заднему полюсу глаза. Однако для максимальной концентрации препарата необходимо частое выполнение инъекций, что является достаточно травматичным, сопровождается болевым синдромом и способствует рубцеванию ретробульбарной клетчатки. Одним из способов, который помогает избежать указанных нежелательных явлений, является ретробульбарная инфузионная терапия.

В результате ретробульбарной инфузионной терапии в ретробульбарное пространство на несколько дней устанавливается силиконовая трубка (катетер) с последующим введением лекарственных препаратов несколько раз в день.

Обзор содержит данные о внутриглазных осложнениях после локального лечения РБ, а также о возможных методах их купирования.

Ключевые слова: ретинобластома, осложнения локального лечения ретинобластомы, хирургическое лечение постлучевых осложнений, ретробульбарная инфузионная терапия

Для цитирования: Чочаева А.М., Володин Д.П., Котова Е.С., Яровой А.А. Осложнения локального лечения ретинобластомы и их лечение (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):65–74.

Информация об авторах

А.М. Чочаева: врач-аспирант НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: chochaevaamina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0072-8275>, SPIN-код: 1637-9792

Д.П. Володин: врач-аспирант НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: volodin.den2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>, SPIN-код: 7404-9620

Е.С. Котова: врач-аспирант НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: elenkotenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3396-5461>, SPIN-код: 9605-2491

А.А. Яровой: д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, e-mail: yarovoyaa@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-код: 9401-4489

Вклад авторов

А.М. Чочаева: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

Д.П. Володин: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

Е.С. Котова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы

А.А. Яровой: разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование статьи

Complications of local treatment of retinoblastoma and their treatment (literature review)

A.M. Chochaeva, D.P. Volodin, E.S. Kotova, A.A. Yarovoy

National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex “Eye microsurgery”, Ministry of Health of Russia; 59a Beskudnikovsky Blvd., Moscow, 127486, Russia

Thanks to the treatments that are happening today, the survival rate of patients with retinoblastoma (Rb) has reached 100 %. Despite the positive results of Rb treatment, intraocular complications are observed in observations. Complications that cause visualization of the fundus impede the control of tumor tissue in dynamics, which is associated with enucleation of the eyeball. Despite modern advances in the use of intraocular surgery, a positive and important aspect is the fact that any experience of intraocular infections with a high risk of growth dissemination, which requires an accurate assessment of the state of growth in dynamics and confidence in the stability of remission, which is not always possible with opaque optical environments. In this regard, the question arises of conservative methods of treatment of persistent complications.

Given the small age of patients, this makes it difficult to perform conservative treatment in full. Effective are retrobulbar injections, which deliver the drug as close as possible to the posterior pole of the eye. However, for the maximum concentration of the drug, frequent injections are necessary, which is quite traumatic, accompanied by pain, and their frequent implementation contributes to scarring of the retrobulbar tissue. One way to avoid these adverse events is retrobulbar infusion therapy.

As a result of retrobulbar infusion therapy, a silicone tube (catheter) is placed in the retrobulbar space for several days, followed by the administration of drugs several times a day.

The review contains data on intraocular complications after local treatment of Rb, as well as possible methods for their relief.

Key words: retinoblastoma, complications of local treatment of retinoblastoma, surgical treatment of post-radiation complications, retrobulbar infusion therapy

For citation: Chochaeva A.M., Volodin D.P., Kotova E.S., Yarovoy A.A. Complications of local treatment of retinoblastoma and their treatment (literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):65–74.

Information about the authors

A.M. Chochaeva: Ophthalmologist, Postgraduate Student of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: chochaevaamina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0072-8275>, SPIN-code: 1637-9792

D.P. Volodin: Ophthalmologist, Postgraduate Student of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: volodin.den2016@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3660-7803>, SPIN-code: 7404-9620

E.S. Kotova: Ophthalmologist, Postgraduate Student of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: elenkotenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3396-5461>, SPIN-code: 9605-2491

A.A. Yarovoy: Dr. of Sci. (Med.), Head of Ocular Oncology and Radiology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: yarovoyaa@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-code: 9401-4489

Authors' contributions

A.M. Chochaeva: article design development, review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the material, writing of the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

D.P. Volodin: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article

E.S. Kotova: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references

A.A. Yarovoy: article design development, scientific editing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки нейроэктодермального происхождения, которая является самым распространенным внутриглазным новообразованием у детей младшего возраста.

Впервые РБ была описана в 1809 г. Wardrop, применившим единственно возможное на тот момент лечение РБ путем энуклеации [1]. На сегодняшний день энуклеация также относится к методам лечения РБ, но проводится только при запущенных стадиях заболевания. В 1950-х годах было проведено исследование, которое показало, что РБ чувствительна к ионизирующему излучению, что стало причиной активного внедрения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [2]. Более чем полувековой опыт применения ДЛТ показал, что она приводит к развитию таких серьезных осложнений, как вторые радиоиндуцированные злокачественные опухоли, замедлению роста костей орбиты, тем самым вызывая нарушения формирования лицевого скелета и косметические дефекты [3–5]. Наличие жизнеугрожающих осложнений, а также относительно высокая чувствительность опухоли к химиопрепаратам, привели к постепенному отказу от ДЛТ в пользу химиотерапии (ХТ), которая применяется с 1989 г. [6, 7]. Клиническое применение неoadъювантной системной полихимиотерапии (ПХТ) кардинально изменило стратегию лечения РБ [8]. ХТ на сегодняшний день — это неотъемлемая часть

современной парадигмы лечения РБ, целью которой является хеморедукция, а также предотвращение возможного экстраокулярного распространения опухоли. Хорошо себя зарекомендовали и применяются на сегодняшний день в основном такие химиопрепараты, как винкристин, этопозид, карбоплатин [9].

Однако далеко не всегда системная ПХТ эффективна, зачастую сохраняется тенденция дальнейшего роста и рецидивирования опухоли ввиду ее химиорезистентности и низкой биодоступности системных химиопрепаратов из-за гематоретинального барьера, в связи с чем были разработаны методики локальной ХТ, к которым относятся селективная интраартериальная (СИАХТ) и интравитреальная (ИВХТ) ХТ.

В 1988 г. Т. Yamane и А. Kaneko разработали методику СИАХТ для доставки химиопрепаратов в глазную артерию, при которой через пункцию бедренной артерии вводят микрокатетер с баллоном, локализуя его в шейном сегменте внутренней сонной артерии, далее баллон раздувают дистальнее устья глазной артерии и болюсно вводится химиопрепарат, тем самым происходит доставка химиопрепарата в глазную артерию без попадания препарата в бассейн других ветвей внутренней сонной артерии [10]. В 2008 г. метод СИАХТ модифицировали путем суперселективной катетеризации глазной артерии, вводя микрокатетер непосредственно в глазную артерию под визуализаци-

ей рентгеноскопии [11]. При этом применяют препараты топотекан, мелфалан, карбоплатин. Внедрение СИАХТ позволило добиться полной регрессии опухоли при резистентных формах РБ, что ранее не было возможным [12].

Активное внедрение ИВХТ началось с 2003 г., когда А. Kaneko et al. впервые применили ИВХТ при витреальных опухолевых отсевах путем интраокулярной инъекции таких химиопрепаратов, как мелфалан и топотекан [13]. Несмотря на эффективность системной, а также локальной ХТ, зачастую их используют в комбинации с локальными офтальмологическими методами лечения при рецидивных и резистентных формах РБ. Локальные методы применяются также при первичном лечении РБ группы А.

На сегодняшний день одну из ключевых ролей в лечении РБ играет брахитерапия (БТ), которая представляет собой контактное облучение опухоли и применяется для лечения опухолевых очагов высотой до 6 мм при помощи рутениевых (Ru-106) аппликаторов. Впервые БТ была предложена R.F. Moore et al. [14], которые использовали радоновые стержни для облучения внутриглазной опухоли. В 1948 г. Н.В. Stallard разработал склеральные аппликаторы с радием (Ra-206) и кобальтом (Co-60) [15]. Далее были созданы и внедрены аппликаторы с различными изотопами: иридий (Ir-192), палладий (Pd-103), йод (I-125) [16], рутений (Ru-106), стронций (Sr-90) [17]. Однако некоторые из перечисленных изотопов в настоящее время не используются ввиду несоответствия современным требованиям радиационной безопасности. На сегодняшний день применяются в основном рутений (Ru-106), йод (I-125) и стронций (Sr-90), при этом стронциевые аппликаторы применяют только в России.

Одним из основных методов в схеме комбинированного органосохраняющего лечения РБ является лазерная транспупиллярная термотерапия (ТТТ). Это метод термического разрушения опухоли малых размеров (высотой менее 2–3 мм, протяженностью менее 3 мм), как правило, постэкваториальной локализации [18]. Гипертермическое воздействие на РБ было предложено в 1982 г. J. Lagendijk. Путем общей гипертермии глаза у 2 пациентов с последующей лучевой терапией он добился полной регрессии опухоли [19]. Позже в 1996 г. А. Murphree модифицировал и применил метод ТТТ и адаптировал лазерную систему к операционному микроскопу [20], а проведенное С.Л. Shields et al. исследование позволило методу ТТТ войти в клиническую практику. В настоящее время он активно применяется. При этом, учитывая прецизионность лазерного воздействия, данный метод редко приводит к развитию осложнений и позволяет добиваться регрессии опухолевых очагов в функционально значимых зонах глазного дна [21].

Криодеструкция (КД) представляет собой метод локального разрушения опухоли с использованием низких температур и применяется для лечения РБ преэкваториальной локализации высотой до 3 мм

и протяженностью до 5 мм. В качестве хладагента на сегодняшний день используются углекислота (температура наконечника –87,4 °С) и оксид азота (–196 °С). Данный метод был описан Н. Lincoff et al. в 1967 г., который показал, что РБ особенно чувствительна к воздействию низких температур, в связи с чем КД активно используется и по сей день [22]. При этом осложнения, возникающие после КД немногочисленны, и их процент составляет от 2 до 6, по данным J.A. Shields и D.H. Abramson [23, 24].

Несмотря на успехи в развитии системной и локальной ХТ, а также локальных офтальмологических методов, нередко возникают ситуации, при которых показана энуклеация глаза. К ним относятся резистентность и продолженный рост опухоли после применения вышеуказанных методов лечения; расположение опухоли вблизи диска зрительного нерва вплоть до полного отсутствия его визуализации; аномалия строения артерий бассейна внутренней сонной артерии; побочные эффекты после предшествующих курсов СИАХТ (инсульт и спазм глазной артерии) как препятствие для выполнения СИАХТ; противопоказания для СИАХТ в виде соматической патологии (в частности нарушение свертываемости крови, эпилепсия). Все это послужило импульсом к попыткам применения новых методов лучевой терапии, таких как протонно-лучевая терапия (ПЛТ), интенсивно-модулированная радиотерапия (ИМРТ), а также стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» (РХГН). Преимуществом данных методов является возможность формирования дозного поля в самой опухоли с максимально щадящим воздействием на окружающие здоровые ткани (орбита, хрусталик, макула, зрительный нерв), что выгодно отличает их от традиционной ДЛТ.

ПЛТ при РБ на сегодняшний день используется в зарубежных странах при запущенной стадии заболевания, неэффективности или невозможности применения других методов лечения. Протоны также могут иметь потенциал для снижения риска возникновения вторых опухолей, вызванных радиацией [25].

К настоящему времени опубликовано лишь несколько работ об эффективности ПЛТ при наследственной РБ.

Наиболее крупное исследование с долгосрочными результатами принадлежит K.W. Mouw et al., в котором ПЛТ была проведена у 49 пациентов на 60 глазах с РБ. Эффективность ПЛТ составила 82 %, при этом в 20 % случаев (12 из 60 глаз) выявлялись различные постлучевые осложнения (гемофтальм, катаракта, ретинопатия, вторичная глаукома). Учитывая высокий процент локального контроля и сохранения глаз, авторы пришли к выводу, что ПЛТ может применяться для лечения РБ [26, 27].

РХГН является самым новым и редко применяемым методом при лечении РБ. С помощью высокотехнологичного компьютеризированного устройства на патологический объем ткани за 1 сеанс подводится относительно большая доза ионизирующего излу-

чения после предварительного индивидуального планирования и дозиметрического расчета. По данным литературы, с 2015 г. имеется лишь одна крупная публикация о применении РХГН у пациентов с РБ. Постлучевые осложнения отмечались в 47 %. Сохранить глаза удалось в 75 % случаев. Необходимо отметить, что в ряде случаев РХГН является последней и единственной возможностью сохранения глаза [28].

ИМЛТ представляет собой технологию трехмерной лучевой терапии, позволяющей ионизирующему излучению более точно воздействовать на опухоль. ИМЛТ дает возможность одновременно подводить разные уровни разовых очаговых доз во время одного сеанса лечения. ИМЛТ при РБ недостаточно хорошо изучена, не относится к общепринятому методу лечения, и имеются лишь единичные публикации зарубежных коллег.

В. Atalar et al. описывают клинический случай лечения бинокулярной РБ с помощью ИМЛТ. В течение 1 года наблюдения у пациента не было каких-либо лучевых осложнений, несмотря на то, что было оказано воздействие одновременно на оба глаза [29].

Применение мультимодального подхода в лечении детей с РБ позволило добиться высокой выживаемости в развитых странах, которая достигла практически 100 % [30, 31]. Разнообразие лечебных методов кроме положительных результатов в ряде случаев демонстрирует как системные, так и локальные офтальмологические осложнения.

Среди системных осложнений при ПХТ обычно встречается гематологическая токсичность [11, 32–36], включающая в себя нейтропению, анемию, тромбоцитопению и панцитопению, которые нормализуются после проведения соответствующей терапии, а также токсическое поражение печени и почек [36].

После применения СИАХТ встречаются различные реакции, такие как бронхоспазм и брадикардия (купируются своевременным введением адреналина), а также бывают транзиторные, самостоятельно купирующиеся в сроки от нескольких часов до 2 нед: эритема кожи лба (5–21 %), отек век и конъюнктивы (10–30 %), нарушение функций века — птоз (3,5 %) [11, 32, 36–38], и стойкие, которые требуют проведения консервативного или хирургического лечения. Стойкие осложнения после локального лечения (СИАХТ, ИВХТ, БТ, ТТТ, КД, РХГН) могут проявляться со стороны переднего отрезка глаза и внутриглазными осложнениями, представленными в табл. 1 и 2.

Несмотря на значительное количество стойких осложнений, наиболее частыми и грозными среди них являются постлучевые осложнения (после БТ и ДЛТ) — лучевая катаракта, гемофтальм различной степени выраженности, непролиферативная и пролиферативная постлучевая ретинопатия.

Учитывая частоту и выраженность данных осложнений, важным вопросом является определение взаимосвязи осложнений с дозами лучевой терапии и видом изотопа офтальмоаппликатора при БТ.

Таблица 1. Осложнения локальных химиотерапевтических методов лечения

Table 1. Complications of local chemotherapy treatments

Показатель <i>Indicator</i>	СИАХТ <i>SIAC</i>	ИВХТ <i>IVIC</i>
<i>n</i>	10–95 глаз <i>10–95 eyes</i>	12–306 глаз <i>12–306 eyes</i>
Катаракта <i>Cataract</i>	2 % [32, 35]	6–9,5 % [41–44]
Атрофия радужки <i>Iris atrophy</i>		1–14 % [41, 42, 44, 45]
Рубеоз радужки <i>Rubeosis iris</i>	25 % [39]	
Отслойка сетчатки <i>Retinal disinsertion</i>	4,5 % [36]	1–32 % [42, 45, 46]
Пролиферативная ретинопатия <i>Proliferative retinopathy</i>	8,5 % [37]	
Непролиферативная ретинопатия <i>Non-proliferative retinopathy</i>	1,5–10 % [11, 34]	5–53 % [41, 43, 44, 47]
Папиллопатия <i>Papillopathy</i>	1–2 % [36, 40]	
Кровоизлияния в стекловидном теле <i>Vitreous hemorrhage</i>	1–25 % [33, 36–40]	1–16,5 % [41, 42, 43, 46]
Хориоретинальная атрофия <i>Chorioretinal atrophy</i>	1–14,5 % [32, 34, 36, 38, 40]	1–3 % [42, 46]
Увеит <i>Uveitis</i>		5 % [41]
Энуклеации из-за осложнений <i>Enucleation due to complications</i>	2–25 % [11, 32, 33, 37, 39]	1–17 % [42, 43]

Так, С.В. Саакян и соавт. в своей работе отмечали, что основным фактором риска развития постлучевых осложнений при лечении РБ методом БТ является поглощенная доза облучения на склеру, превышающая 1000 Гр [51]. А.О. Schueler et al. в своем исследовании пришли к выводу, что высокий риск осложнений при БТ РБ возникает при использовании рутениевых аппликаторов, особенно при их большом диаметре, а также при подшивании аппликатора вблизи диска зрительного нерва или центральной зоны. При этом в данной работе не исследовали взаимосвязь осложнений с определенными дозами [47].

В нашем исследовании было определено, что к факторам риска развития радиоиндуцированных осложнений при БТ относятся размеры очага более 2,5 мм и диаметром более 7,3 мм, а также его центральная локализация и склеральная доза более 626 Гр. Частота осложнений при использовании рутениевого офтальмоаппликатора сопровождается более частым развитием интраокулярных осложнений, чем при использовании стронциевого [50].

Представленные в табл. 1 и 2 осложнения могут не только нарушать процесс формирования зрительных функций у детей с РБ (зачастую на единственном глазу), но и затруднять визуализацию глазного дна, тем самым препятствуя контролю за состоянием опухоли в динамике и зачастую приводя к неоправданному проведению энуклеации. На основе публикаций, упомянутых в табл. 1 и 2, частота проведения энуклеации из-за развития интраокулярных осложнений составляет от 0,83 до 25 % [11, 28, 33, 37, 39, 43, 47–50].

При этом в ряде работ не описывались результаты гистологического исследования энуклеированных

Таблица 2. Осложнения локальных офтальмологических методов лечения и РХГН

Table 2. Complications of local ophthalmic methods of treatment and radiosurgery using the Gamma Knife unit

Показатель Indicator	БТ BT	КД CT	ТТТ TTT	РХГН RSGK
n	41–139 глаз 41–139 eyes	47–113 глаз 47–113 eyes	30–80 глаз 30–80 eyes	17 глаз 17 eyes
Катаракта Cataract	3–26 % [47–50]		9–24 % [21, 54]	12 % [28]
Атрофия радужки Iris atrophy			9–36 % [21, 54, 55]	
Рубеоз радужки Rubeosis iris	2,5 % [49]			
Отслойка сетчатки Retinal disinsertion	1–17 % [47–51]	1–6 % [23, 24]	2–6 % [21, 53]	23 % [28]
Пролиферативная ретинопатия Proliferative retinopathy	2–21 % [47–40]			
Непролиферативная ретинопатия Non-proliferative retinopathy	14 % [50]			12 % [28]
Нейроретинопатия Neuroretinopathy				18 % [28]
Папиллопатия Papillopathy	10–25 % [47, 50]		4–6 % [52, 53]	
Кровоизлияния в стекловидном теле Vitreous hemorrhage	2–38 % [47, 49–51]	4–6 % [23, 24]	9–22 % [20, 54]	47 % [28]
Ретинальный разрыв Retinal tear		2 % [24]		
Энуклеации из-за осложнений Enucleation due to complications	4–7,5 % [48–50]			12 % [28]

глаз [39, 42, 47–50]. По данным источников, в которых имелся результат гистологии, не было выявлено участков активной опухолевой ткани [28, 33]. В связи с этим актуальной проблемой остается органосохраняющее лечение интраокулярных осложнений, которые могут быть хирургическими и консервативными.

В отечественной и зарубежной литературе имеется небольшое количество публикаций, посвященных хирургическому лечению катаракты, гемофтальма и отслойки сетчатки.

Помутнение хрусталика обусловлено облучением и токсичным действием химиопрепаратов. При наличии катаракты выполняют факоаспирацию с имплантацией интраокулярной линзы. Описаны случаи рецидива РБ в 7–20 % после проведения факоаспирации мутного хрусталика [56–58].

Так, Н.Л. Brooks et al. сообщали о результатах хирургии катаракты, выполненной на 42 глазах у пациентов с РБ, со средним сроком наблюдения 72 мес, при этом на 3 (7 %) глазах был отмечен рецидив [56]. S.G. Nonavar et al. опубликовали работу с результатами лечения 45 пациентов после оперативного вмешательства, такого как хирургия катаракты, эписклеральное пломбирование и витрэктомия. В 25 из 34 случаев была выполнена только хирургия катаракты, в 11 наблюдениях — эписклеральное пломбирование, из них у 5 пациентов предшествующей операцией была хирургия катаракты, и в 2 — комбинация с витрэктомией. Витрэктомия произведена в 12 случаях на 4 глазах, первым этапом оперировали катаракту. По результатам в 16 случаях выполнена энуклеация: 12 из-за рецидива и 4 из-за неоваскулярной глаукомы. Рецидив отмечен в 5 случаях после хирургии катаракты, в 5 — после эписклерального пломбирования

и в 4 — после витрэктомии. У 3 пациентов развились системные метастазы в среднем через 44 мес [57].

А.А. Яровой и соавт. сообщили о результатах собственного исследования, где хирургия катаракты была выполнена у 21 пациента со сроком наблюдения до 60 мес, при этом рецидива, прогрессии и метастазирования опухоли не отмечалось ни в одном случае [58].

По данным литературы, витреальное вмешательство наиболее часто сопряжено с риском диссеминации опухоли и даже гибелью пациентов из-за риска метастатического поражения нераспознанной до операции на диагностическом этапе РБ [59, 60].

По мнению J.I. Xun-da et al., витрэктомия опасна тем, что при ее проведении движение ирригационной жидкости при наличии активной опухоли способствует заносу опухолевых клеток в трудно визуализируемые зоны глаза, такие как отростки цилиарного тела и задняя поверхность радужки, несмотря на полное удаление видимой опухоли [61].

Авторы [59, 62] пришли к выводу о необходимости назначения после энуклеации профилактического лечения в связи с чрезвычайно плохим жизненным прогнозом при метастатической РБ. Также с профилактической целью выполняли витрэктомию с одновременной ирригацией мелфалана [63].

Вместе с этим при существующих рисках диссеминации опухоли в случае интраокулярной хирургии при РБ в научной литературе представлены исследования с положительными результатами витрэктомии у пациентов с установленным диагнозом РБ.

Так, J. Zhao et al. сообщают о выполнении витрэктомии с ирригацией мелфалана при лечении единственного глаза с РБ у 21 ребенка в качестве альтернативы энуклеации, при этом удалось сохранить 86 %

глаз, в 14 % наблюдений из-за рецидива опухоли была выполнена энуклеация глазного яблока, срок наблюдения составил 39 мес [64].

В отечественной литературе имеется одно подробное исследование, в котором витрэктомия с одновременной ирригацией мелфалана при кровоизлиянии в стекловидное тело была проведена у 5 пациентов с РБ, при этом все пролеченные глаза удалось сохранить, ни в одном случае не было выявлено признаков рецидива или диссеминации опухоли со средним сроком наблюдения 34 мес [63].

C.L. Shields et al. описали хирургическое лечение регматогенной отслойки сетчатки (РОС) 10 из 167 глаз после СИАХТ в течение от 1 до 12 мес. РОС встречалась у пациентов с РБ групп Д и Е. Лечение РОС выполняли с помощью витрэктомии на 3 глазах, эписклеральное пломбирование у 1 больного, лазерная коагуляция у 1 и 5 пациентов оставлены под наблюдение. У больных после витрэктомии через 2 года отмечено полное прилегание сетчатки, частичное восстановление — у 2 и без изменений стойкая отслойка сетчатки наблюдалась в 5 случаях. Энуклеация была выполнена у 4 пациентов при рецидиве опухоли и у 1 из-за неоваскулярной глаукомы [65].

Несмотря на современные успехи в развитии интраокулярной хирургии и положительный опыт ее применения (в достижении прозрачности оптических сред), по данным литературы, важным аспектом является тот факт, что любые интраокулярные вмешательства сопряжены с высоким риском диссеминации опухоли, что требует тщательной оценки состояния опухоли в динамике и уверенности в стабильности ремиссии, что не всегда возможно при непрозрачных оптических средах.

Таким образом, остро становится вопрос о консервативных методиках лечения стойких осложнений РБ, информация о проведении которых не представлена в зарубежной литературе, имеются лишь единичные работы отечественных авторов [51, 66].

По данным С.В. Саакян и соавт., в целях профилактики развития лучевых осложнений послеоперационно всем пациентам выполняли парабульбарную инъекцию глюкокортикостероидов [51]. Однако данный способ не оказывает полного профилактического действия на постлучевые осложнения ввиду сложности их патогенеза. Развитие лучевой ретинопатии и внутриглазных кровоизлияний связаны с лучевым повреждением сосудов и самой сетчатки, повреждение эндотелиальных клеток ретинальных сосудов — с последующим нарушением их митотической активности, а также развитием периваскулярного воспаления. Данные изменения приводят к появлению микроаневризм, микрогеморрагий, окклюзий и тромбозов сосудов микроциркуляторного русла. Аддитивный эффект этих изменений объясняет позднее развитие постлучевой ретинопатии [67].

Актуальной проблемой остается доставка и поддержание длительной терапевтической концентрации лекарственных препаратов в тканях глазного яблока

ввиду избирательной проницаемости гематоофтальмического барьера, который препятствует проникновению и накоплению медикаментозных препаратов в тканях глаза. Кроме того, в силу возраста пациентов невозможно выполнять консервативное лечение традиционными способами в полном объеме, а при использовании перорального, инстилляционного, субконъюнктивального и парабульбарного путей доставки препаратов невозможно достичь высокой концентрации препарата в тканях глаза и добиться адекватного терапевтического эффекта. Самой низкой лечебной эффективностью обладает энтеральный путь введения препаратов, поскольку происходит медленное всасывание лекарственных препаратов из желудочно-кишечного тракта в кровь. При инстилляционном пути введения лекарственных средств (глазных капель) внутрь глаза попадает менее 5 % лекарственного вещества, так как его проникновению препятствует эпителий роговицы, а основная доза препарата проходит в системный кровоток через конъюнктивальные сосуды. В связи с этим инстилляции глазных капель наиболее эффективны при заболеваниях переднего отрезка глаза, в то время как при заболеваниях заднего отрезка не достигается адекватная концентрация препарата. Наиболее распространенными являются субконъюнктивальные, парабульбарные и ретробульбарные инъекции препаратов, однако они характеризуются быстрым снижением концентрации препарата в зоне патологического процесса. Так, при субконъюнктивальном и парабульбарном введениях препарата лишь незначительная его часть достигает заднего отрезка глаза. После однократной ретробульбарной инъекции только 17,7 % препарата попадает в ткани глаза, уже через 20–30 мин наблюдается постепенное снижение его концентрации, и через 4–5 ч содержание препарата равно нулю. Остальная доля препарата всасывается в сосуды и уходит вместе с кровью в систему общего кровообращения [68].

В 1989 г. А.П. Нестеров экспериментально доказал, что при субтеноновом введении препарат располагается ближе к тканям глаза, дольше удерживается у глазного яблока теноновой капсулой, где практически нет сосудов и тем самым терапевтическая концентрация сохраняется более продолжительное время [69]. Тем не менее мнения авторов об эффективности данного пути введения разнятся. Так, О. Weijtens et al. полагали, что при субтеноновом введении препарат не может поступать через склеру к внутренним оболочкам глаза в терапевтически значимых концентрациях [70]. Некоторые авторы считают, что субтеноновое введение равноценно по эффективности с интравитреальным [71]. Субтеноновые инъекции препаратов могут сопровождаться отеком конъюнктивы и субконъюнктивальным кровоизлиянием [72].

Эффективным методом доставки лекарственного вещества в глаз является интраокулярное введение — это единственный способ, который обходит гемато-ретиальный барьер и, несмотря на то, что при таком

пути введения создается высокая концентрация препарата в полости глаза, данный метод сопряжен с риском развития такого грозного осложнения, как эндофтальмит. Кроме того, для поддержания высокой концентрации препарата в стекловидном теле необходимо частое выполнение инъекций, что повышает риск развития эндофтальмита [73].

Учитывая все вышесказанное и возраст пациентов, выполнение любых инъекций у детей болезненно, что вызывает негативную реакцию и психологическую травму. Одним из способов, позволяющим избежать нежелательных явлений, может стать ретробульбарная инфузионная терапия (РИТ), обладающая преимуществами перед ретробульбарными инъекциями. Последние достаточно травматичны, сопровождаются болевым синдромом, а их частое выполнение способствует рубцеванию ретробульбарной клетчатки, возможной перфорации и субатрофии глаза.

РИТ — это метод, предложенный профессором Д.С. Кролем в 1989 г., когда в ретробульбарное пространство устанавливается силиконовая трубка (катетер) для возможности безболезненного многократного введения лекарственных препаратов в течение нескольких дней [74]. Данный метод позволяет длительно поддерживать терапевтическую концентрацию лекарственного вещества в тканях глаза по сравнению с традиционным консервативным лечением и снизить до минимума риск осложнений и болезненность при ретробульбарном введении, а также значительно уменьшает психоэмоциональную травму, наносимую ребенку в процессе лечения.

В отечественной литературе имеются публикации об эффективном применении РИТ в педиатрической практике, например при острой патологии зрительного нерва и сетчатки, атрофии зрительного нерва различного генеза и проникающих ранениях глаза [75–77].

О.А. Даниленко и соавт. в течение 10 лет выполняли длительную катетеризацию ретробульбарного пространства более чем у 1000 пациентов с различными

патологиями. При этом результаты РИТ были значительно лучше, чем при системной терапии с инстилляциями. Тем самым использование метода катетеризации ретробульбарного пространства как способа доставки лекарственных препаратов зарекомендовало себя эффективным и безопасным видом лечения при различных глазных заболеваниях [75].

Что же касается применения РИТ при РБ, то единственное отечественное исследование А.А. Ярового и соавт. показало высокую эффективность в лечении посттерапевтических радиоиндуцированных осложнений (гемофтальма, нейроретинопатии, непролиферативной и пролиферативной ретинопатии) в виде полного или значительного рассасывания кровоизлияний и уменьшения экссудативно-воспалительных процессов в 60 % наблюдений, что позволило сохранить глаза в 95 % случаев [66].

Заключение

Таким образом, существующий спектр лечебных мероприятий, направленный на борьбу с РБ, не может не вызывать большое количество осложнений как системного, так и локального характера. Имеющиеся хирургические методы, несмотря на свою высокую эффективность и возможность сохранения глаза, нередко единственного, сопряжены с высоким риском рецидива и диссеминации опухоли, в связи с чем актуальным является применение консервативных методов лечения. Внутриглазные посттерапевтические осложнения должны купироваться не только эффективными лекарственными средствами, но и адекватным способом их доставки, сохраняя высокую концентрацию при патологии заднего отрезка глаза и не вызывая дополнительных нежелательных явлений. Вместе с этим высокая эффективность РИТ при лечении как РБ, так и других заболеваний заднего отрезка глазного яблока, делает этот метод перспективным в терапии осложнений локального лечения РБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fabian I.D., Onadim Z., Karaa E., Duncan C., Chowdhury T., Scheimberg I., Ohnuma S.I., Reddy M.A., Sagoo M.S. The management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2018;37(12):1551–60. doi: 10.1038/s41388-017-0050-x.
- Bagshaw M.A., Kaplan H.S. Supravoltage linear accelerator radiation therapy. 8. Retinoblastoma. *Radiology*. 1966;86(2):242–6. doi: 10.1148/86.2.242.
- Гальперин Э.К., Конштейн Л.С., Тарбел Н.Д., Кан Л.Е. Лучевая терапия в детской онкологии. М.: Медицина, 1999. С. 115–121. [Galperin E.K., Konstein L.S., Tarbel N.D., Kan L.E. Radiation therapy in pediatric oncology. M.: Meditsina, 1999. Pp. 115–121. (In Russ.)].
- Eng C., Li F.P., Abramson D.H., Ellsworth R.M., Wong F.L., Goldman M.B., Seddon J., Tarbell N., Boice J.D. Mortality From Second Tumors Among Long-Term Survivors of Retinoblastoma. *JNCI*. 1993;85(14):1121–8. doi: 10.1093/jnci/85.14.1121.
- Fontanesi J., Pratt C.B., Kun L.E., Hustu H.O., Coffey D., Meyer D. Treatment outcome and dose-response relationship in infants younger than 1 year treated for retinoblastoma with primary irradiation. *Med Pediatr Oncol*. 1996;26(5):297–304. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199605)26:5<297::AID-MPO1>3.0.CO;2-D.
- Kingston J.E., Hungerford J.L., Madreperla S.A., Plowman P.N. Results of Combined Chemotherapy and Radiotherapy for Advanced Intraocular Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(11):1339. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140539004.
- Белкина Б.М., Дурнов Л.А., Поляков В.Г., Голдобенко Г.В., Глеков И.В., Ушакова Т.Л. Лечебная тактика и результаты комплексного лечения ретинобластомы у детей в распространенных стадиях заболевания. *Вопросы онкологии*. 1997;4:435–9. [Belkina B.M., Durnov L.A., Polyakov V.G., Goldobenko G.V., Glekov I.V., Ushakova T.L. Therapeutic tactics and results of complex treatment of retinoblastoma in children in advanced stages of the disease. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 1997;4:435–9. (In Russ.)].
- Desjardins L., Levy C., Lumbroso L., Doz F., Schlienger P., Validire P., Asselain B., Bours D., Zucker J.M. Le traitement actuel du rétinoblastome. 153 enfants traités entre 1995 et 1998 [Current treatment of retinoblastoma. 153 children treated between 1995 and 1998]. *J Fr Ophtalmol*. 2000;23(5):475–81. French. PMID: 10844307.
- Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Яровой А.А., Саакян С.В., Летагин И.А., Поляков В.Г. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. *Онкопедиа-трия*. 2018;5(1):51–69. doi: 10.15690/onco.v5i1.1866. [Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V., Yarovoy A.A., Saakyan S.V., Letyagin I.A., Polyakov V.G. New era organ-preserving treatment of children with intraocular retinoblastoma in Russia: a multicenter cohort study. *Onkopediatriya = Onkopediatria*. 2018;5(1):51–69. (In Russ.)].
- Yamane T., Kaneko A., Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2004;9(2):69–73. doi: 10.1007/s10147-004-0392-6.
- Abramson D.H., Dunkel I.J., Brodie S.E., Kim J.W., Gobin Y.P. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1398–404. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.12.014.
- Ушакова Т.Л., Волкова А.С., Горовцова О.В., Яровой А.А., Яровая В.А., Котова Е.С., Поляков В.Г. Роль трехкомпонентной селективной интраартериальной химиотерапии при неудачах стандартного органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;(4):15–34. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-4-15-34. [Ushakova T.L., Volkova A.S., Gorovtsova O.V., Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Polyakov V.G. The role of three-component selective intra-arterial chemotherapy in case of failure of standard organ-preserving treatment in children with intraocular retinoblastoma. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;(4):15–34. (In Russ.)].
- Kaneko A., Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33(12):601–7. PMID: 14769836.
- Moore R.F., Stallard H.B., Milner J.G. Retinal gliomata treated by radon seeds. *Br J Ophthalmol*. 1931;15(12):673–96. doi: 10.1136/bjo.15.12.673.
- Stallard H.B. Radiotherapy of malignant intra-ocular neoplasms. *Br J Ophthalmol*. 1948;32(9):618–39. doi: 10.1136/bjo.32.9.618.
- Sealy R., le Roux P.L., Rapley F., Hering E., Shackleton D., Sevel D. The treatment of ophthalmic tumours with low-energy sources. *Br J Radiol*. 1976;49(582):551–4. doi: 10.1259/0007-1285-49-582-551.
- Lommatzsch P., Vollmar R. Ein neuer Weg zur konservativen Therapie intraokularer Tumoren mit Betastrahlen (Ruthenium 106) unter Erhaltung der Sehfähigkeit [A new way in the conservative therapy of intraocular tumors by means of beta-irradiation (Ruthenium 106) with preservation of vision]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1966;148(5):682–99.
- Rao R., Honavar S.G. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr*. 2017;84(12):937–44. doi: 10.1007/s12098-017-2395-0.
- Legendijk J.J. A microwave heating technique for the hyperthermic treatment of tumours in the eye, especially retinoblastoma. *Phys Med Biol*. 1982;27(11):1313–24. doi: 10.1088/0031-9155/27/11/002.
- Murphree A.L., Villablanca J.G., Deegan W.F. 3rd, Sato J.K., Malogolowkin M., Fisher A., Parker R., Reed E., Gomer C.J. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(11):1348–56. doi: 10.1001/archophth.1996.01100140548005.
- Shields C.L., Santos M.C., Diniz W., Gündüz K., Mercado G., Cater J.R., Shields J.A. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(7):885–93. doi: 10.1001/archophth.117.7.885.
- Lincoff H., McLean J., Long R. The cryosurgical treatment of intraocular tumors. *Am J Ophthalmol*. 1967;63(3):389–99. doi: 10.1016/0002-9394(67)90234-6.
- Abramson D.H., Ellsworth R.M., Rozakis G.W. Cryotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(8):1253–6. doi: 10.1001/archophth.1982.01030040231003.
- Shields J.A., Parsons H., Shields C.L., Giblin M.E. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1989;108(3):260–4. doi: 10.1016/0002-9394(89)90116-5.
- Lee C.T., Bilton S.D., Famiglietti R.M., Riley B.A., Mahajan A., Chang E.L., Maor M.H., Woo S.Y., Cox J.D., Smith A.R. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):362–72. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.060.
- Mouw K.W., Sethi R.V., Yeap B.Y., MacDonald S.M., Chen Y.L., Tarbell N.J., Yock T.I., Munzenrider J.E., Adams J., Grabowski E., Mukai S., Shih H.A. Proton radiation therapy for the treatment of retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(4):863–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.031.
- Biewald E., Kiefer T., Geismar D., Schlüter S., Manthey A., Westkemper H., Wulff J., Timmermann B., Ketteler P., Schönberger S., Metz K.A., Ting S., Görcke S., Bechrakis N.E., Bornfeld N. Feasibility of Proton Beam Therapy as a Rescue Therapy in Heavily Pre-Treated Retinoblastoma Eyes. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1862. doi: 10.3390/cancers13081862.
- Яровой А.А., Голанов А.В., Ушакова Т.Л., Костюченко В.В., Яровая В.А., Котова Е.С., Поляков В.Г. Стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» при интраокулярной ретинобластоме: результаты пяти лет применения. *Офтальмохирургия*. 2021;(1):46–56. doi: 10.25276/0235-4160-2021-1-46-56. [Yarovoy A.A., Golanov A.V., Ushakova T.L., Kostyuchenko V.V., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Polyakov V.G. Stereotactic radiosurgery “Gamma Knife” for intraocular retinoblastoma: results of five years of use. *Oftal'mokhirurgiya = Ophthalmosurgery*. 2021;(1):46–56. (In Russ.)].
- Atalar B., Ozyar E., Gunduz K., Gungor G. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in bilateral retinoblastoma. *Radiol Oncol*. 2010;44(3):194–8. doi: 10.2478/v10019-010-0013-0.

30. Fabian I.D., Abdallah E., Abdullahi S.U., Abdulqader R.A., Boubacar S.A., Ademola-Popoola D.S., Adio A., Afshar A.R., Aggarwal P., Aghaji A.E., Ahmad A. Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level. *JAMA Oncology*. 2020;6(5):685–95. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6716.
31. Fernandes A.G., Pollock B.D., Rabito F.A. Retinoblastoma in the United States: A 40-Year Incidence and Survival Analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018;55(3):182–8. doi: 10.3928/01913913-20171116-03.
32. Gobin Y.P., Dunkel I.J., Marr B.P., Brodie S.E., Abramson D.H. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(6):732–7. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.5.
33. Rishi P., Sharma T., Sharma M., Maitray A., Dhami A., Aggarwal V., Munusamy S., Ravikumar R., Ramamurthy S. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Two-year results from tertiary eye-care center in India. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(4):311–5. doi: 10.4103/ijo.IJO_843_16.
34. Venturi C., Bracco S., Cerase A., Cioni S., Galluzzi P., Gennari P., Vallone I.M., Tinturini R., Vittori C., De Francesco S., Caini M., D'Ambrosio A., Toti P., Renieri A., Hadjistilianou T. Superselective ophthalmic artery infusion of melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results from 140 treatments. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(4):335–42. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02296.x.
35. Palioura S., Gobin Y.P., Brodie S.E., Marr B.P., Dunkel I.J., Abramson D.H. Ophthalmic artery chemosurgery for the management of retinoblastoma in eyes with extensive (> 50 %) retinal detachment. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(5):859–64. doi: 10.1002/pbc.24170.
36. Погребняков И.В., Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Матиян Н.В., Вишке Э.Р., Долгушин Б.И. Осложнения селективной интраартериальной химиотерапии у детей с интраокулярной ретинобластомой. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2021;4(2):69–83. doi: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-69-83. [Pogrebnyakov I.V., Ushakova T.L., Trofimov I.A., Gorovtsova O.V., Matinyan N.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I. Complications of selective intra-arterial chemotherapy in children with intraocular retinoblastoma. *Onkologicheskii zhurnal: lucheвая diagnostika, lucheвая terapiya* = *Journal of Oncology: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy*. 2021;4(2):69–83. (In Russ.).]
37. Vajzovic L.M., Murray T.G., Aziz-Sultan M.A., Scheffer A.C., Wolfe S.Q., Hess D., Fernandes C.E., Dubovy S.R. Supraselective intra-arterial chemotherapy: evaluation of treatment-related complications in advanced retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:171–6. doi: 10.2147/OPHTH.S12665.
38. Bracco S., Leonini S., De Francesco S., Cioni S., Gennari P., Vallone I.M., Piu P., Galimberti D., Romano D.G., Caini M., De Luca M., Toti P., Galluzzi P., Hadjistilianou T., Cerase A. Intra-arterial chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(9):1219–21. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303267.
39. Shields C.L., Bianciotto C.G., Jabbour P., Ramasubramanian A., Lally S.E., Griffin G.C., Rosenwasser R., Shields J.A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(11):1399–406. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.150.
40. Shields C.L., Manjandavida F.P., Lally S.E., Pieretti G., Arepalli S.A., Caywood E.H., Jabbour P., Shields J.A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1453–60. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.026.
41. Rishi P., Sharma T., Agarwal V., Dhami A., Maitray A., Sharma M., Bansal N. Complications of Intravitreal Chemotherapy in Eyes with Retinoblastoma: See Editorial on pg. 359. *Ophthalmol Retina*. 2017;1(5):448–50. doi: 10.1016/j.oret.2017.03.006.
42. Suzuki S., Aihara Y., Fujiwara M., Sano S., Kaneko A. Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2015;59(3):164–72. doi: 10.1007/s10384-015-0378-0.
43. Ghassemi F., Shields C.L. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(10):1268–71. doi: 10.1001/archophthalmol.2012.1983.
44. Berry J.L., Lee R., Patel L., Le B.H.A., O'Fee J., Jubran R., Kim J.W. Posterior Vitreous Detachment and the Associated Risk of Retinal Toxicity with Intravitreal Melphalan Treatment for Retinoblastoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2019;5(4):238–44. doi: 10.1159/000493687.
45. Berry J.L., Lee R., Patel L., Le B.H.A., O'Fee J., Jubran R., Kim J.W. Posterior Vitreous Detachment and the Associated Risk of Retinal Toxicity with Intravitreal Melphalan Treatment for Retinoblastoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2019;5(4):238–44. doi: 10.1159/000493687.
46. Smith S.J., Smith B.D., Mohnsey B.G. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(3):292–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303885.
47. Schueler A.O., Flühs D., Anastassiou G., Jurklics C., Neuhäuser M., Schilling H., Bornfeld N., Sauerwein W. Beta-ray brachytherapy with ¹⁰⁶Ru plaques for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):1212–21. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.02.002.
48. Abouzeid H., Moeckli R., Gaillard M.C., Beck-Popovic M., Pica A., Zografos L., Balmer A., Pampallona S., Munier F.L. (106)Ruthenium brachytherapy for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(3):821–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.004.
49. Murakami N., Suzuki S., Ito Y., Yoshimura R., Inaba K., Kuroda Y., Morota M., Mayahara H., Sakudo M., Wakita A., Okamoto H., Sumi M., Kagami Y., Nakagawa K., Ohtomo K., Itami J. ¹⁰⁶Ruthenium plaque therapy (RPT) for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):59–65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.002.
50. Яровой А.А., Яровая В.А., Котова Е.С., Ушакова Т.Л., Голанов А.В., Чочаева А.М., Поляков В.Г. Брахитерапия ретинобластомы: результаты 13 лет применения. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(2):5–12. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-2-5-12. [Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Ushakova T.L., Golanov A.V., Chochaeva A.M., Polyakov V.G. Brachytherapy for retinoblastoma: results of 13 years of use. *Zlokachestvennyye opukholi* = *Malignant Tumors*. 2021;11(2):5–12. (In Russ.).]
51. Саакян С.В., Вальский В.В. Эффективность брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(2):132–6. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-132-136. [Saakyan S.V., Valskiy V.V. Effectiveness of brachytherapy in the combination treatment of retinoblastoma. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* = *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):132–6. (In Russ.).]
52. Lumbroso L., Doz F., Levy C., Dendale R., Vedrenne J., Bours D., Zucker J.M., Asselain B., Desjardins L. Thermothérapie et thermochimiothérapie au laser diode dans le traitement du rétinoblastome [Diode laser thermotherapy and chemothermotherapy in the treatment of retinoblastoma]. *J Fr Ophtalmol*. 2003;26(2):154–9. French. PMID: 12660589.
53. Levy C., Doz F., Quintana E., Pacquement H., Michon J., Schlienger P., Validire P., Asselain B., Desjardins L., Zucker J.M. Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(10):1154–8. doi: 10.1136/bjo.82.10.1154.
54. Desjardins L., Chefchaoui M.C., Lumbroso L., Levy C., Asselain B., Bours D., Vedrenne J., Zucker J.M., Doz F. Functional results after treatment of retinoblastoma. *J AAPOS*. 2002;6(2):108–11. doi: 10.1067/mpa.2002.121451.
55. Hasanreisoglu M., Saktanasate J., Schwendeman R., Shields J.A., Shields C.L. Indocyanine Green-Enhanced Transpupillary Thermotherapy for Retinoblastoma: Analysis of 42 Tumors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015;52(6):348–54. doi: 10.3928/01913913-20150929-17.
56. Brooks H.L. Jr, Meyer D., Shields J.A., Balas A.G., Nelson L.B., Fontanesi J. Removal of radiation-induced cataracts in patients treated for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(12):1701–8. doi: 10.1001/archophth.1990.01070140055028.
57. Honavar S.G., Shields C.L., Shields J.A., Demirci H., Naduvilath T.J. Intraocular surgery after treatment of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(11):1613–21. doi: 10.1001/archophth.119.11.1613.
58. Яровой А.А., Яровая В.А., Осокин И.Г., Котова Е.С., Володин Д.П. Результаты хирургии катаракты у детей с ретинобластомой. *Офтальмохирургия*. 2021;(3):65–70. doi: 10.25276/0235-4160-2021-3-65-70. [Yarovoy A.A., Yarovaya V.A., Osokin I.G., Kotova E.S., Volodin D.P.

- Results of cataract surgery in children with retinoblastoma. *Oftal'mokhirurgiya = Ophthalmosurgery*. 2021;(3):65–70. (In Russ.).
59. Shields C.L., Honavar S., Shields J.A., Demirci H., Meadows A.T. Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2250–5. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00427-9.
 60. Kaliki S., Taneja S., Palkonda V.A.R. Inadvertent intraocular surgery in children with unsuspected retinoblastoma: A Study of 14 Cases. *Retina*. 2019;39(9):1794–801. doi: 10.1097/IAE.0000000000002214.
 61. Ji X.D., Lu S.L., Zhao P.Q. Vitrectomy for localized vitreous seeds of retinoblastoma in an only eye. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(13):2589–90. PMID: 23823843.
 62. Stevenson K.E., Hungerford J., Garner A. Local extraocular extension of retinoblastoma following intraocular surgery. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(9):739–42. doi: 10.1136/bjo.73.9.739.
 63. Яровой А.А., Горшков И.М., Ушакова Т.Л., Яровая В.А., Котова Е.С., Котельникова А.В. Хирургическое лечение гемофтальма с одновременной ирригацией мелфалана у пациентов с ретинобластомой. *Российская детская офтальмология*. 2020;(2):20–5. doi: 10.25276/2307-6658-2020-2-20-25. [Yarovoy A.A., Gorshkov I.M., Ushakova T.L., Yarovaya V.A., Kotova E.S., Kotelnikova A.V. Surgical treatment of hemophthalmos with simultaneous melphalan irrigation in patients with retinoblastoma. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. 2020;(2):20–5. (In Russ.).]
 64. Zhao J., Li Q., Wu S., Jin L., Ma X., Jin M., Wang Y., Gallie B. Pars Plana Vitrectomy and Endoresection of Refractory Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2018;125(2):320–2. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.10.015.
 65. Shields C.L., Say E.A.T., Pefkianaki M., Regillo C.D., Caywood E.H., Jabbour P.M., Shields J.A. Rhegmatogenous retinal detachment after intraarterial chemotherapy for retinoblastoma: The 2016 Founders Award Lecture. *Retina*. 2017;37(8):1441–50. doi: 10.1097/IAE.0000000000001382.
 66. Яровой А.А., Клеянкина С.С., Зубарева С.А., Ушакова Т.Л., Яровая В.А., Котельникова А.В., Котова Е.С. Ретробульбарная инфузионная терапия интраокулярных осложнений локального лечения ретинобластомы. *Российская детская офтальмология*. 2020;(2):26–30. doi: 10.25276/2307-6658-2020-2-26-30. [Yarovoy A.A., Kleyankina S.S., Zubareva S.A., Ushakova T.L., Yarovaya V.A., Kotelnikova A.V., Kotova E.S. Retrobulbar infusion therapy of intraocular complications of local treatment of retinoblastoma. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. 2020;(2):26–30. (In Russ.).]
 67. Archer D.B. Dooyne Lecture. Responses of retinal and choroidal vessels to ionising radiation. *Eye (Lond)*. 1993;7(Pt1):1–13. doi: 10.1038/eye.1993.3.
 68. Del Amo E.M., Urtti A. Current and future ophthalmic drug delivery systems. A shift to the posterior segment. *Drug Discov Today*. 2008;13(3–4):135–43. doi: 10.1016/j.drudis.2007.11.002.
 69. Нестеров А.П., Басинский С.Н. Новый метод введения лекарственных препаратов в задний отдел тенонова пространства. *Вестник офтальмологии*. 1991;107(5):11–4. [Nesterov A.P., Basinsky S.N. A new method of drug administration in the posterior Tenon's space. *Vestnik oftal'mologii = Bulletin of Ophthalmology*. 1991;107(5):11–4. (In Russ.).]
 70. Weijtens O., van der Sluijs F.A., Schoemaker R.C., Lentjes E.G., Cohen A.F., Romijn F.P., van Meurs J.C. Peribulbar corticosteroid injection: vitreal and serum concentrations after dexamethasone disodium phosphate injection. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(3):358–63. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70131-x.
 71. Иванова Н.В., Ярошева Н.А., Ярошева Л.М., Петрушанко О.А., Курсатова С.Р. Субтеноновое и интравитреальное введение препарата ранибизумаб пациентам с диабетическим макулярным отеком. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018;21(3):49–51. [Ivanova N.V., Yarosheva N.A., Yarosheva L.M., Petrushanko O.A., Kursatova S.R. Subtenon and intravitreal administration of ranibizumab to patients with diabetic macular edema. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik = Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2018;21(3):49–51. (In Russ.).]
 72. Velez G., Whitcup S.M. New developments in sustained release drug delivery for the treatment of intraocular disease. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(11):1225–9. doi: 10.1136/bjo.83.11.1225.
 73. Jager R.D., Aiello L.P., Patel S.C., Cunningham E.T. Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004;24(5):676–98. doi: 10.1097/00006982-200410000-00002.
 74. Кроль Д.С., Меринов В.И. Тезисы докладов VIII съезда офтальмологов СССР, 1990. С. 93. [Krol D.S., Merinov V.I. Abstracts of the VIII Congress of Ophthalmologists of the Ukrainian SSR, 1990. P. 93. (In Russ.).]
 75. Даниленко О.А., Маркова Е.В., Столитняя Е.И. Эффективность метода длительной катетеризации ретробульбарного пространства в офтальмологии. *Университетская наука: взгляд в будущее. Материалы международной научно-практической конференции*, 2016. С. 354–358. [Danilenko O.A., Markova E.V., Stolitsnyaya E.I. Efficiency of the method of long-term catheterization of the retrobulbar space in ophthalmology. *University science: a look into the future. Materials of the international scientific and practical conference*, 2016. Pp. 354–358. (In Russ.).]
 76. Сидоренко Е.И. Способы повышения эффективности лечения глазных заболеваний: экстраокулярная ирригационная терапия, инфразвук. М.: Миклош, 2009. 128 с. [Sidorenko E.I. Ways to improve the efficiency of the treatment of eye diseases: extraocular irrigation therapy, infrasound. М.: Miklosh, 2009. 128 p. (In Russ.).]
 77. Павлова Т.В. Ирригационная терапия – высокоэффективный метод лечения заболеваний сетчатки и зрительного нерва у детей. *Российская детская офтальмология*. 2013;(1):39. [Pavlova T.V. Irrigation therapy is a highly effective treatment for diseases of the retina and optic nerve in children. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. 2013;(1):39. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 29.05.2022. Принята в печать: 20.06.2022.

Article was received by the editorial staff: 29.05.2022. Accepted for publication: 20.06.2022.