

**КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА  
НАЧАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ**

Мякошина Е.Б.

**В**ведение. Начальная меланома хориоидеи (НМХ) – злокачественная опухоль, являющаяся одной из самых частых внутриглазных новообразований. В настоящее время существуют работы о ее диагностике, однако анализ признаков на основе комплекса инструментальных методов, включающих флюоресцентную ангиографию, оптическую когерентную томографию и аутофлюоресценцию в сравнительном аспекте на значительном клиническом материале до настоящего времени не проводили.

**Цель исследования.** Проанализировать диагностически значимые признаки начальной меланомы хориоидеи, используя офтальмоскопию, флюоресцентную ангиографию, оптическую когерентную томографию и аутофлюоресценцию в сравнительном аспекте.

**Материалы и методы.** Обследовано 344 больных с начальной меланомой хориоидеи. Пациентам проводили общеофтальмологические методы, офтальмоскопию, флюоресцентную ангиографию, оптическую когерентную томографию и аутофлюоресценцию.

**Результаты и обсуждение.** Собственные сосуды опухоли при начальной меланоме хориоидеи ангиографически диагностируют чаще (57,4%), чем офтальмоскопически (4,9%),  $p < 0,001$ .

Экссудат над начальной меланомой хориоидеи и в сопредельной зоне томографически выявляют чаще (92,7% и 60,8%, соответственно,  $p < 0,001$ ) по сравнению с другими методами диагностики.

Опухоль-ассоциированную дистантную макулопатию обнаружили только с помощью оптической когерентной томографии в 77,8% случаев.

Дезорганизацию ретинального пигментного эпителия при начальной меланоме хориоидеи отмечают чаще офтальмоскопически (82,6%), ангиографически (88,7%), томографически (80,5%), чем при использовании метода аутофлюоресценции (42,9%),  $p < 0,001$ .

Наличие липофусцина (оранжевого или коричневого пигмента) возможно визуализировать при использовании любого из диагностических методов (офтальмоскопии, флюоресцентной ангиографии, оптической когерентной томографии и аутофлюоресценции).

**Заключение.** Таким образом, каждый из существующих методов диагностики в большей или меньшей степени вносит вклад в установление диагноза начальной меланомы хориоидеи. Использование комплексного исследования с применением всех перечисленных лазерных методов позволяет с большей точностью и достоверностью обнаружить злокачественную опухоль для оказания в дальнейшем адекватного органосохраняющего метода лечения.

Ключевые слова: начальная меланома хориоидеи; флюоресцентная ангиография; оптическая когерентная томография; аутофлюоресценция.

Контактный автор: Мякошина Е.Б., myakoshina@mail.ru

Для цитирования: Мякошина Е.Б. Комплексная диагностика начальной меланомы хориоидеи. REJR. 2016; 6 (4):19-28. DOI:10.21569/2222-7415-2016-6-4-19-28.

Статья получена: 06.11.2016

Статья принята: 21.11.2016

ФГБУ «Московский  
НИИ глазных болезней  
им. Гельмгольца»  
Минздрава России  
Москва, Россия

## COMPLEX DIAGNOSTICS OF EARLY CHOROIDAL MELANOMA

Myakoshina E.B.

**S**mall choroidal melanoma - a malignant tumor, which is one of the most common intraocular tumors. Currently, there are works of its diagnosis, but an analysis of its features on the basis of a complex tool laser techniques has not yet been carried out in comparison with fluorescence angiography, optical coherence tomography and autofluorescence at a considerable clinical material.

**Purpose.** To analyze the diagnostic significant symptoms of small uveal melanoma using ophthalmoscopy, fluorescence angiography, optical coherence tomography and autofluorescence in a comparative perspective.

**Materials and methods.** A total of 344 patients with small uveal melanoma were examined. Ophthalmological methods, ophthalmoscopy, fluorescence angiography, optical coherence tomography and autofluorescence were carried out.

**Results.** Own vessels of the tumor in small uveal melanoma were angiographically diagnosed more often (57.4%) than ophthalmoscopically (4.9%),  $p < 0.001$ . Intra- and sub-retinal fluid over small uveal melanoma and in contiguous zone were tomographically detected more frequently (92.7% and 60.8%, respectively,  $p < 0.001$ ) compared to other diagnostic techniques.

A distant tumor-associated maculopathy was found only in optical coherence tomography in 77.8% of cases.

Disorganization of the retinal pigment epithelium in small uveal melanoma was diagnosed by ophthalmoscopy (82.6%), angiography (88.7%), optical coherence tomography (80.5%) more often in comparison with autofluorescence (42.9%),  $p < 0.001$ .

The presence of lipofuscin (orange or brown pigment) is possible to visualize using any of the diagnostic methods (ophthalmoscopy, fluorescence angiography, optical coherence tomography and autofluorescence).

**Conclusion.** Thus, each of the existing diagnostic methods more or less contributes in small uveal melanoma diagnosis. Using the integrated studies with the help of all laser methods allows detecting a malignant tumor with greater accuracy and reliability in order to provide further adequate treatment.

Keywords: small uveal melanoma, fluorescence angiography, optical coherence tomography, autofluorescence.

Corresponding author: *Myakoshina E.B., myakoshina@mail.ru*

For citation: *Myakoshina E.B. Complex laser diagnostics of early choroidal melanoma. REJR. 2016; REJR. 2016; 6 (4):19-28. DOI:10.21569/2222-7415-2016-6-4-19-28.*

Received: 06.11.2016

Accepted: 21.11.2016

**М**еланома хориоидеи (МХ) – злокачественная опухоль органа зрения, являющаяся одной из самых частых внутриглазных новообразований (50-85%) с заболеваемостью от 0,03 до 1,33 человек на 100000 населения в год [1, 2]. Средняя пятилетняя выживаемость больных с меланомой колеблется в пределах 72-84%, 10-летняя – 56-76,6%, 15-летняя – 51-61,8% [3].

МХ – опухоль, склонная к метастазированию (12-55%), которое зависит от ее размера, клеточного состава, локализации, генетической структуры, возраста пациента и сроков наблюдения [4]. Вероятность метастазирования

начальной МХ (НМХ) достигает 15% [5]. Рост опухоли на один миллиметр увеличивает риск метастазирования на 5% [6, 7]. Выявление злокачественной опухоли на самых ранних этапах ее развития является актуальной задачей. К сожалению, с начальной стадией новообразования больные приходят к врачу только в 5% [8]. Наиболее часто пациенты обращаются с далекозашедшими стадиями заболевания (22-63%), редко вызывающими трудности в диагностике [1-35]. Бессимптомное течение НМХ (сопровожающееся лишь незначительным искажением формы предметов, метаморфопсиями, дефектами в поле зрения) и полиморфность клиниче-

Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases. Moscow, Russian Federation.

ской картины вызывают трудности в ее диагностике [1, 11, 12].

Методы исследования НМХ включают сбор анамнеза, офтальмоскопию, эхографию, флюоресцентную ангиографию (ФАГ), оптическую когерентную томографию (ОКТ) и аутофлюоресценцию (АФ) [13-22].

В настоящее время существует ряд работ о диагностике НМХ, однако анализ ее признаков на основе комплекса инструментальных методов, включающих ФАГ, ОКТ, АФ, на значительном клиническом материале до настоящего времени не проводили.

#### **Цель работы.**

Проанализировать диагностически значимые признаки НМХ, используя офтальмоскопию, ФАГ, ОКТ, АФ в сравнительном аспекте.

#### **Материал и методы.**

Обследовано 344 больных – 688 глаз (226 женщин, 118 мужчин в возрасте  $59,1 \pm 0,09$  лет) с НМХ.

Пациентам проводили сбор анамнеза, визиометрию, тонометрию, компьютерную периметрию, биомикроскопию, биомикроофтальмоскопию, фоторегистрацию глазного дна, ультразвуковое исследование ФАГ, ОКТ, АФ.

Офтальмоскопически оценивали локализацию, цвет, форму, степень пигментации, характер поверхности, границы, наличие локальных зон отложения коричневого и оранжевого пигмента (ОП), друз, субретинального экссудата, собственных сосудов опухоли (ССО).

Уровень проминенции (по данным ультразвукового исследования) НМХ составил от 0,9 до 2,5 (в среднем  $2,1 \pm 0,7$ ) мм, диаметр основания – от 5,6 до 10,0 (в среднем  $7,9 \pm 0,9$ ) мм.

ФАГ выполняли на фундус-камере «Карл – Цейсс» ГМБХ, (Германия), ретиноангиотомографе HRA+OCT («Heidelberg», Германия), ретиноангиографе HRA-2 («Heidelberg», Германия), ретиноангиографе Canon (CF-60DSi) 204 пациентам с НМХ, так как у остальных больных выявлены противопоказания к проведению исследования (полиаллергия, бронхиальная астма, перенесенные инфаркты, инсульты).

Оптическую когерентную томографию на приборах Optical Coherence Tomographer, Stratus 3000, «Carl Zeiss Meditec, Inc», Германия, «SOCT Copernicus HR», Optopol, Польша, ретиноангиотомографе HRA+OCT, Heidelberg, Германия осуществляли 344 больным.

Использовали режимы «Vitreoretinal», «Chorioretinal», «Fast Macular Thickness Map», «Retinal Thickness (Single Eye)» с функцией «Caliper On», «Animation scan», «Трехмерная визуализация», «Enhanced depth imaging», «Мультипликационное сканирование», «Allow 3D detection».

Толщину хориоидеи измеряли в ручном режиме под сетчаткой с интервалом в 1000 мкм

от исследуемой зоны на расстоянии 3 мм в назальном, темпоральном, верхнем и нижнем направлениях. За среднюю толщину хориоидеи принимали среднее значение из 14 выполненных измерений.

Для сравнительного анализа обследовали парные здоровые глаза 344 больных. Толщина хориоидеи зависела от кровенаполнения и колебалась от 200 до 400 мкм в макуле и от 100 до 150 мкм на периферии глазного дна. Толщина хориокапиллярного (ХК) слоя в норме – 25-40 мкм. Калибр больших сосудов хориоидеи (БСХ) – от 100 до 150 мкм. Толщина сетчатки макулярной зоны – от 168 до 260 (в среднем  $212,5 \pm 13,3$ ) мкм. Толщина нейроэпителия (НЭ) в фoveальной области в среднем –  $193,8 \pm 16,5$  мкм, в парафовеальной –  $319,6 \pm 28,3$  мкм, перипапиллярно –  $385,5 \pm 61,8$  мкм, в области сосудистых аркад –  $235,2 \pm 16,6$  мкм. Диаметр проксимального сегмента ретинальных артериол и венул 1-го порядка – 100 и 150 мкм, соответственно, среднего сегмента сосудов (артериол и венул 2-го порядка) – 40-50 мкм, мельчайших видимых сосудов (артериол и венул 3-го порядка) – 20 мкм.

АФ сетчатки выполняли на конфокальном сканирующем лазерном офтальмоскопе «HRA+OCT» («Heidelberg Engineering», Heidelberg, Германия) 56 пациентам с НМХ.

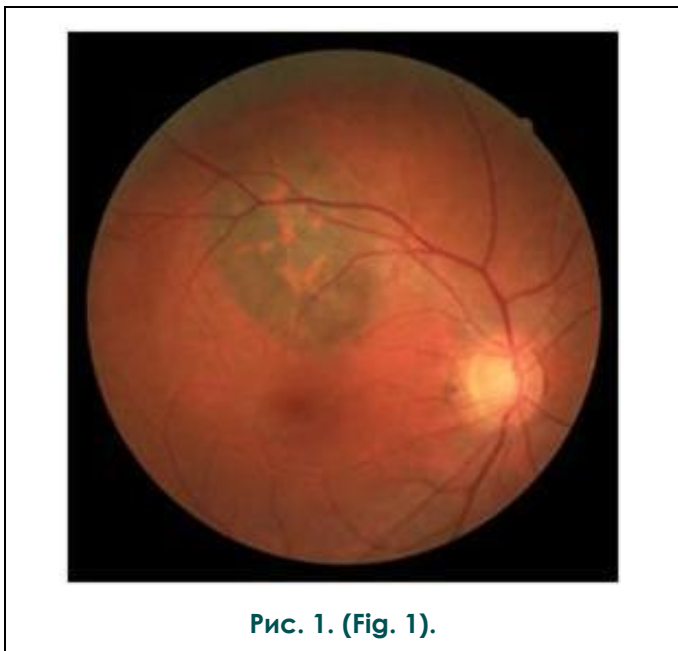
Статистический анализ проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excell, «BIOSTATD», «STATISTICA», версия 8.0 (StatSoft Inc., США), STATISTICA for Window Version VI.

#### **Результаты.**

Офтальмоскопически цвет НМХ варьировал от аспидно-серого у 236 (68,6%) до желтого у 78 (22,7%) больных, фокусы преимущественно имели круглую (59,3%) форму. По степени пигментации чаще выявляли умеренно-пигментированные (66%) опухоли по сравнению со слабо-пигментированными (18,9%) и беспигментными (15,1%),  $p < 0,001$ . Большая часть НМХ имела ровную поверхность (65,1%), опухоли с неровной поверхностью составляли 34,9%,  $p < 0,001$  (рис. 1).

ССО офтальмоскопически отмечали в 17 (4,9%) случаях. Ангиографически ССО определяли у 117 из 204 (57,4%) больных с преимущественно единичными -1-3 (28,9%) по сравнению с немногочисленными - 4-7 (15,7%) и многочисленными - 7-10 (12,8%,  $p < 0,005$ ). Сосуды характеризовались мелким (29,9%) калибром, который встречали чаще, чем средний (17,6%) и крупный (9,8%), ( $p < 0,005$ ), (рис. 2). Томографически в хориоидее выявляли компрессию хориокапилляров с узким ровным «поясом» с эффектом тени во всех случаях.

На томограммах при НМХ отмечали дугообразное изменение хориоидального профиля за



**Рис. 1. Офтальмоскопия.** Начальная меланома хориоидеи (НМХ).

**Fig. 1. Ophthalmoscopy.** Early choroidal melanoma.

счет наличия объемного опухолевого процесса в сосудистой оболочке с утолщением сетчатки над опухолью в среднем до  $284,5 \pm 11,2$  мкм. Диагностировали дольчатость фоторецепторов (48,8%), вызывающую утолщение НЭ (в среднем  $80,4 \pm 0,6$  мкм).

При НМХ отмечают изменения РПЭ (82,6%), которые клинически проявляются в виде отложения пигментных глыбок, очажков, чередующихся с участками атрофии и субатрофии пигмента по периферии (44,8%) и/или в центре (в 37,8%,  $p > 0,05$ ) опухоли. Ангиографически патологию РПЭ диагностировали у 181 (88,7%) больного со стороны периферического (55,8%) и центрального (32,9%) края опухоли, проявляющуюся хаотичным чередованием зон гипер- и гипофлюоресценции. На томограммах дезорганизация пигмента в РПЭ проявлялась формированием пигментных фокусов (ПФ) в 32% случаев, локализованных на уровне наружных, средних и внутренних слоев сетчатки. Вышеуказанные патологические процессы вызывали неравномерное утолщение РПЭ в среднем до  $38,6 \pm 0,8$  мкм. Кроме того, разрушение РПЭ на ОКТ сканах проявлялось окончательными дефектами (80,5%). На АФ снимках очаги неравномерной гиперавтофлюоресценции, соответствующие метаплазии, дисккомплексации и локальной гиперпигментации РПЭ, диагностировали в 42,9% (рис. 3).

Офтальмоскопически при НМХ ОП встретили в 30,6% в виде мелких очагов у 55 (16%)

больных, зон среднего размера у 37 (10,8%) пациентов или полей в 13 (3,8%) случаях. На ангиограммах зоны ОП проявлялись очагами гипофлюоресценции в 77 (37,7%) из 204 больных. На томограммах в зонах локализации ОП выявляли ПФ в 30,6%. Гипераутофлюоресценцию в области ОП выявляли в 44,6% (рис. 4).

Друзы при НМХ клинически отмечали у 111 (32,3%) из 344 больных, на ангиограммах их выявляли чаще в 188 (92,2%) из 204 случаев, реже – на ОКТ сканах (70,9%,  $p < 0,001$ ), что объяснялось тем, что на ангиограммах видна вся поверхность опухоли, а томографически проводят сопоставление нескольких срезов. Точечную гиперавтофлюоресценцию, соответствующую друзам, диагностировали в 21,4%.

«Горячие пятна» на ангиограммах проявились у 91 (44,6%) больных, чаще отмечали единичные (1-2) – 35,8% по сравнению с множественными (от 3 и более) – 5,9%, ( $p < 0,001$ ). Дефекты РПЭ диагностировали на томограммах оптически гипорефлективными зонами на уровне РПЭ в 80,5%. Возможными причинами появления дефектов РПЭ при НМХ могут служить ишемические процессы, тромбозы и облитерация хориокапилляров, способствующие расширению межклеточных пространств РПЭ. Крупные дефекты РПЭ соответствовали ангиографически выявляемым «горячим пятнам».

Клинически субретинальный экссудат на поверхности меланомы диагностировали в 32% случаев, который у 80 (23,3%) больных выглядел полупрозрачным, реже (7%,  $p < 0,001$ ) он включал плотное содержимое и покрывал всю проминирующую зону новообразования. Липидный экссудат в форме *circinata* отмечали у 6 (1,7%) больных. Ангиографически зона экссудата, встречаемая в 121 (59,3%) случаях, проявлялась полупрозрачным содержимым, локализованным парацентрально (40,7%), реже (18,6%,  $p < 0,05$ ) выявляли плотный экссудат. Наличие интра- и субретинальной жидкости на томограммах диагностировали чаще (92,7%), чем ангиографически (59,3%,  $p < 0,001$ ). Экссудат характеризовался диффузным (57%), кистовидным (35,8%) отеком с формированием кист среднего калибра (в среднем  $179,84 \pm 1,57$  мкм) и отслойкой НЭ (60,8%) с высотой в среднем  $175,39 \pm 3,6$  мкм. При НМХ площадь интра- и субретинальной жидкости составила в среднем  $56,77 \pm 0,15$  мм<sup>2</sup>, объем –  $4,64 \pm 0,04$  мм<sup>3</sup>. Диффузную гиперавтофлюоресценцию на АФ снимках в зоне НМХ, связанную с ретинальным отеком, выявляли у 10 (17,9%) из 56 больных.

При НМХ диагностируют ангиопатию сетчатки (36,3%) в виде микроаневризм, расширения капиллярной сети. На томограммах в зоне опухоли отмечали уменьшение калибра ретинальных сосудов ( $82,1 \pm 0,7$  мкм), ( $p < 0,001$ ), что можно объяснить ишемией сетчатки.



С помощью ФАГ диагностировали пятнистую гиперфлюоресценцию (95,6%), источниками которой являлись ССО (57,4%), опухолеассоциированная эпителиопатия (95,6%) и ангиопатия (36,3%) сетчатки. Длительное сохранение флюоресценции НМХ до поздних отсроченных фаз исследования выявляли у 95,6% больных.

В сопредельной с опухолью зоне офтальмоскопически в 8,7% случаев отмечали нечеткость рефлекса, что соответствовало экссудату. Ангиографически отслойку НЭ диагностировали в 13,7%, на томограммах ее выявляли в 60,8% с высотой в среднем  $159,7 \pm 1,5$  мкм, ведущей к утолщению сетчатки до  $316,1 \pm 14,7$  мкм, НЭ – до  $83,4 \pm 0,85$  мкм. Площадь интра- и субретинальной жидкости в сопредельной зоне при НМХ составила  $32,5 \pm 0,08$  мм<sup>2</sup>, объем –  $2,34 \pm 0,02$  мм<sup>3</sup>. На АФ снимках указанный признак проявлялся зонами гиперфлюоресценции (21,4%).

На ангиограммах в сопредельной зоне отмечали зоны гиперфлюоресценции чередующиеся с гипофлюоресценцией соответствующие дисконфлексации пигмента в РПЭ. На ОКТ снимках утолщение РПЭ ( $37,03 \pm 0,51$  мкм) в сопредельной с опухолью зоне связано с дезорганизацией пигмента в РПЭ с формированием ПФ мелкого (в среднем  $62,2 \pm 0,4$  мкм) калибра (20,9%). Помимо того, в РПЭ отмечали дефекты (81,1%).

На ангиограммах по периферии опухоли у 124 (60,8%) из 204 больных при НМХ выявляли ободок гипофлюоресценции в среднюю вензную фазу. Томографически он соответствовал гиперрефлексивной полосе, дающей эффект «тени», на уровне хориокапилляров.

Атрофические изменения в РПЭ и ХК обуславливали возможность диагностики флюоресцирующих больших сосудов хориоидеи (БСХ) в ранние фазы по периферии опухоли в сопредельной зоне глазного дна у 41 (20,1%) пациента. На томограммах выявляли утолщение хориоидеи до  $476,4 \pm 34,3$  мкм с расширением ХК ( $104,8 \pm 0,79$  мкм) и БСХ ( $275 \pm 2,4$  мкм,  $p < 0,001$ ), что указывало на большее кровенаполнение изучаемых областей сосудистой оболочки (рис. 5).

В фовеа при опухолях расположенных внецентально (270 очагов) отмечали дистантную макулопатию у 210 (77,8%) пациентов, проявляющуюся утолщением сетчатки (в среднем  $259,1 \pm 12,2$  мкм), вызванным скоплением интра- и субретинальной жидкости (46,3%) площадью  $84,3 \pm 0,67$  мм<sup>2</sup> и объемом  $9,4 \pm 0,36$  мм<sup>3</sup>. Макулярный экссудат томографически проявлялся локальной отслойкой НЭ (46,3%) с высотой  $67,9 \pm 1,2$  мкм и диффузным отеком (41,9%), что вызывало утолщение слоя фоторецепторов в среднем до  $74,6 \pm 0,9$  мкм.

Томографически в макуле диагностировали дольчатость фоторецепторов (43,3%), которая объяснялась тем, что клетки РПЭ, превращаясь в мигрирующие макрофаги, фагоцитируют наружные отделы фоторецепторов, происходит их лизис, макрофагирование и дистрофические изменения.

На уровне РПЭ отмечали дезорганизацию пигмента (64,8%) с формированием ПФ мелкого калибра ( $7,1 \pm 0,2$  мкм). Вышеуказанные изменения приводили к нарушению фовеолярного контура (48,5%).

Помимо того, диагностировали субфовеолярное утолщение хориоидеи в среднем до  $503 \pm 42,2$  мкм, увеличение калибра ХК ( $105,5 \pm 1,2$  мкм) и БСХ ( $238,3 \pm 1,7$  мкм), что объяснялось компенсаторными механизмами, возникающими вследствие ишемии ретинальных и увеальных сосудов в зоне опухоли (рис. 6). На ангиограммах в макуле отмечали зону гипофлюоресценции.

Таким образом, каждый из используемых методов позволил выявить особенности НМХ, дополняющие друг друга и позволяющие своевременно установить диагноз злокачественной опухоли на ранних стадиях ее развития (табл. 1) с оказанием в дальнейшем адекватного органосохраняющего лечения.

#### **Обсуждение.**

НМХ – злокачественная опухоль сосудистой оболочки, оказывающая влияние не только на прилежащую сетчатку, но и на сопредельные зоны глазного дна, вызывая даже дистантную макулопатию [1-35].

Каждый из существующих методов диагностики (офтальмоскопия, ФАГ, ОКТ, АФ) позволяют выявить определенные признаки характерные для меланомы [13-22]. Однако окончательный диагноз возможно установить на основании комплексного анализа комбинирующего все выявленные симптомы. Какие же признаки патогномичны для НМХ и каков механизм их возникновения?

Прогрессирующая опухоль оказывает нарастающее давление на РПЭ, мембрану Бруха и вызывает в ее центральной зоне атрофические изменения, в периферической – дисконфлексацию пигмента. РПЭ, расположенный между нейтральной сетчаткой и сосудистой оболочкой глаза, эволюционно адаптирован для защиты слоя фоторецепторов. Его клетки имеют общее нейроэпителиальное происхождение с клетками мозга и являются иммунологически привилегированными. Их глубокое поражение может свидетельствовать о срыве адаптационных и защитных механизмов глаза при опухоли.

При этом они претерпевают изменение формы, размера, ядра, пигментации, они начинают накапливать липиды, гранулярный материал, который в последующем депонируется во



Рис. 2. (Fig. 2).

**Рис. 2. Ангиограмма.** Начальная меланома хориоидеи (HMX).

**Fig. 2. Angiogram.** Early choroidal melanoma.

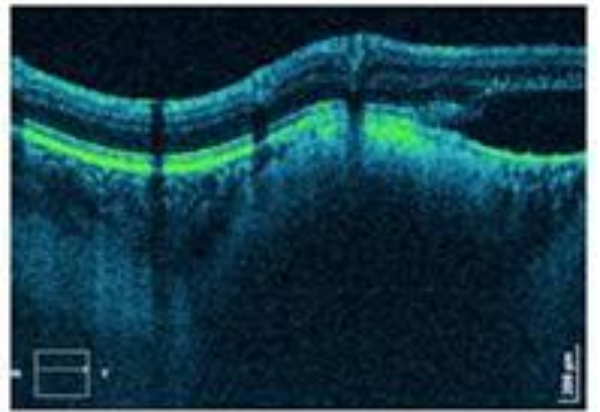


Рис. 3. (Fig. 3).

**Рис. 3. ОКТ. Томограмма.** Начальная меланома хориоидеи (HMX).

**Fig. 3. OCT. Tomogram.** Early choroidal melanoma.

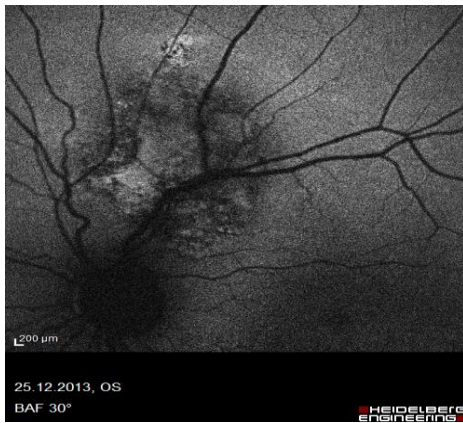


Рис. 4. (Fig. 4).

**Рис. 4. Аутофлюоресценция.** Начальная меланома хориоидеи (HMX).

**Fig. 4. Autofluorescence.** Early choroidal melanoma.

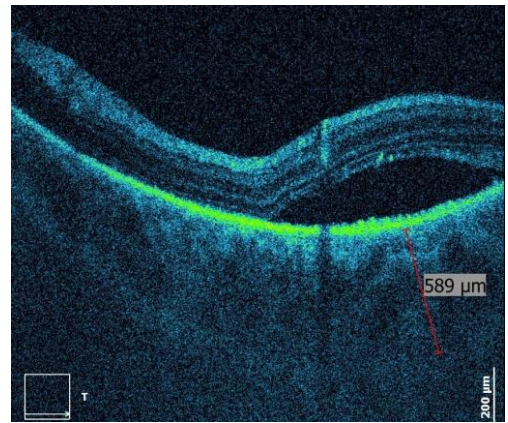


Рис. 5. (Fig. 5).

**Рис. 5. ОКТ. Томограмма** сопредельной с HMX зоны.

**Fig. 5. OCT. Tomogram** of the zone associated with early choroidal melanoma.

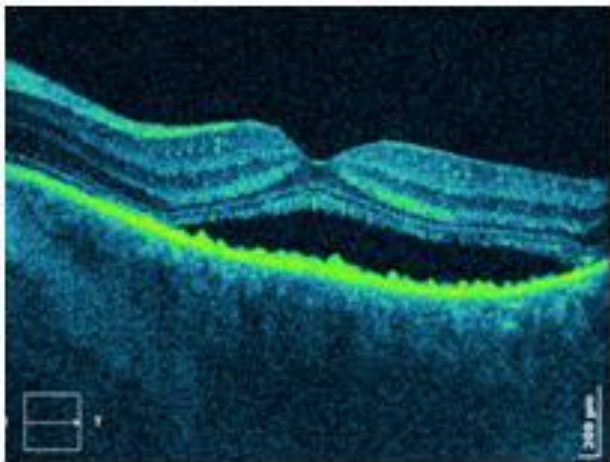


Рис. 6. (Fig. 6).

**Рис. 6. ОКТ. Томограмма** макулярной зоны при внемакулярной локализации HMX.

**Fig. 6. OCT. Tomogram** of the macular zone within non-macular localization of early choroidal melanoma.

внутреннем коллагеновом слое мембраны Бруха. Одним из основных проявлений дисфункции РПЭ является фагоцитарная и метаболическая недостаточность клеток. Указанные процессы приводят к накоплению гранул липофусцина (проявляющегося в виде ОП), состоящего из липидов, протеинов фагосомального, лизосомального и фоторецепторного происхождения, измененных окислительными процессами и, возможно, высокой концентрацией кислорода в глазу [23, 24].

Липофусцин содержится в наружных сегментах фоторецепторов и при их разрушении скапливается в виде ОП на уровне РПЭ, нарушая его функцию при доброкачественных и злокачественных внутриглазных опухолях. Существует мнение о том, что наличие липофусцина характерно для НМХ (в виде оранжевого пигмента при пигментированных и коричневого пигмента при слабопигментированных беспигментных опухолях). Однако ряд авторов считают также, что в редких случаях ОП встречается и при других новообразованиях (невусах, гемангиомах, метастатических карциномах) хориоидеи [25-27].

Друзы являются продуктом метаболизма клеток РПЭ (линейными депозитами) и локализованы между его базальной пластинкой и эластическим слоем мембраны Бруха. Основным компонентом друз являются частицы липопротеина, содержащие нейтральные жиры и этерифицированный холестерол, объясняющие гиперрефлективность содержимого отслойки РПЭ [28, 29].

Экссудат указывает на активность опухоли, склонность к малигнизации и раннему метастазированию. Важнейшее значение в его возникновении имеет нарушение активного физиологического процесса обмена веществ в РПЭ, мембране Бруха и ХК слое. Опухоли хориоидеи создают множественные окклюзии капилляров сетчатки с вторичной гипертрофией эндотелиальных клеток сосудов. Вслед за этими явлениями наступает отек или формирование кист из-за расширения внеклеточных пространств серозным экссудатом, ограничивающимся пределами внутреннего плексиформного и внутреннего ядерного слоев сетчатки [7, 30, 31].

Возникновение интра- и субретинальной жидкости при НМХ можно объяснить также наличием компенсаторной реакции на ишемию, возникающей в результате нарушения функции ХК, обеспечивающих кровоснабжение наружных ретинальных отделов, включая фоторецепторы. В ответ на ишемию эндотелиоциты, перициты, клетки РПЭ начинают секретировать вазопротрофирующие факторы в избыточном количестве. Они, в свою очередь, индуцируют интенсивный неангиогенез с форми-

рованием порочно сформированных сосудов с неполноценностью их сосудистой стенки (фенестрацией, отсутствием базальной мембраны и функционально полноценных перицитов) и как следствие выход экссудата за пределы сосудистого русла [32].

Гипотезы возникновения макулопатии при НМХ связывают с токсическим влиянием хориоидальной опухоли на дистантно расположенную сетчатку, с одной стороны, и возникновением ретинальной ишемии в зоне новообразования с компенсаторным усилением кровенаполнения ХК в ее дистантно (макулярно) расположенных отделах со скоплением интра- и субретинальной жидкости – с другой. Ишемическая гипотеза основана на предположении о хронических микроциркуляторных нарушениях, вызванных растущей опухолью. МХ начинает расти в наружном ХК слое и замещает собой часть его объема, что вызывает хронический стресс, приводящий к нарушению кровообращения в ХК, а, следовательно, к ишемии сетчатки, в том числе и макулярной зоны. В результате нарушения кровообращения наступает апоптоз клеток РПЭ, сопровождающийся выходом плазменных белков в субретинальное пространство. Клетки РПЭ, превращаясь в мигрирующие макрофаги, фагоцитируют наружные отделы фоторецепторов, происходит их лизис и макрофагирование, дистрофические изменения, что, в свою очередь, также может вызвать развитие дистантной макулопатии [33-35].

Одни признаки возможно выявить только с помощью ФАГ (ССО, пятнистую и позднюю гиперфлюоресценцию и т.д.), другие – с помощью ОКТ (дугобразное изменение хориоидального профиля, дольчатость фоторецепторов, дистантную макулопатию и т.д.). Все признаки, диагностируемые с помощью разных методов дополняют друг друга. Только комплексная диагностика позволяет в совокупности оценить изменения оболочек глаза характерные для опухолевого процесса и установить диагноз НМХ.

#### **Заключение.**

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что для установления диагноза начальной меланомы хориоидеи необходимо проводить комплексное обследование, включающее офтальмоскопию, флюоресцентную ангиографию, оптическую когерентную томографию, аутофлюоресценцию.

При этом собственные сосуды опухоли при начальной меланоме хориоидеи ангиографически диагностируют чаще (57,4%), чем офтальмоскопически (4,9%),  $p < 0,001$ .

Экссудат над начальной меланомой хориоидеи и в сопредельной зоне томографически выявляется чаще (92,7% и 60,8%, соответственно,  $p < 0,001$ ) по сравнению с другими методами диагностики.



**Таблица №1. Частота встречаемости основных диагностических признаков начальной меланомы хориоидеи**

Признак / Частота встречаемости	Офтальмоскопия (n=344)	Флюоресцентная ангиография (n=204)	Оптическая когерентная томография (n=344)	Аутофлюоресценция (n=56)
Собственные сосуды опухоли	4,9%*	57,4%*	-	-
Экссудат над опухолью	32%*	59,3%*	92,7%*	17,9%*
Дезорганизация РПЭ	82,6%**	88,7%**	80,5%**	42,9%*
Оранжевый пигмент	30,6%**	37,7%**	30,6%**	44,6%**
Друзы	32,3%	92,2%	70,9%	21,4%
Дефекты РПЭ	-	«горячие пятна» -44,6%*	80,5%*	-
Ангиопатия сетчатки	-	36,3%	сужение сосудов сетчатки до 82,1±0,7 мкм	-
Дольчатость фоторецепторов	-	-	48,8%	-
Большие сосуды хориоидеи по периферии опухоли	-	20,1%	расширение БСХ до 275±2,4 мкм	-
Экссудат в срединной зоне	8,7%*	13,7%*	60,8%*	21,4%*
Опухоль-ассоциированная дистантная макулопатия	-	-	77,8%	-

\*-частота встречаемости признака достоверна,  $p < 0,001$ , \*\* - частота встречаемости признака недостоверна,  $p > 0,05$

Опухоль-ассоциированную дистантную макулопатию обнаружили только с помощью оптической когерентной томографии в 77,8% случаев.

Дезорганизацию ретинального пигментного эпителия при начальной меланоме хориоидеи отмечают чаще офтальмоскопически (82,6%), ангиографически (88,7%), томографически (80,5%), чем при использовании метода АФ (42,9%),  $p < 0,001$ .

Наличие липофусцина (оранжевого или коричневого пигмента) возможно визуализировать при использовании любого из диагностических методов (офтальмоскопии, ФАГ, ОКТ, АФ).

**Список литературы:**

- 1.Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. М., Медицина, 2002.
- 2.Singh A.D., Bergman L., Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmol. Clin. North. Am.*2005; 18: 75-84. DOI 10.1007/978-3-642-54255-8\_6.
- 3.Donoso L.A. et al. Metastatic uveal melanoma. Correlation between survival time and cytomorphometry of primary tumors. *Arch. Ophthalmol.* 1986; 104: 76-78.
- 4.Char D.H. Kroll S.M., Castro J. Long-term follow-up after uveal melanoma charged particle therapy. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1997; 95: 171-191.
- 5.Augsburger J.J., Vrabec T.R. Impact of delayed treatment in growing posterior uveal melanomas. *Arch. Ophthalmol.* 1993; 111: 1382-1386.
- 6.Shields C. L., Furuta M., Thangappan A. et al. Metastasis of

Таким образом, каждый из существующих методов диагностики в большей или меньшей степени вносит вклад в установление диагноза начальной меланомы хориоидеи. Использование комплексного исследования с применением всех перечисленных лазерных методов позволяет с большей точностью и достоверностью обнаружить злокачественную опухоль для оказания в дальнейшем адекватного органосохраняющего метода лечения.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

- 7.Shields C.L. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesion. *Ophthalmol.* 1995;102:1351-1361.
- 8.Kujala E., Kivelä T. Tumor, node, metastasis classification of malignant ciliary body and choroidal melanoma evaluation of the 6th edition and future directions. *Ophthalmol.*2005; 112: 1135-1144. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.11.063.
- 9.Butler P. et al. Natural History of Indeterminate Pigmented Choroidal Tumors. *Ophthalmology.* 1994; 101: 710-716.
- 10.Zimmerman L.E.G., McLean I.W. Changing concepts of the prognosis and management of the small malignant melanomas of the choroidal. *Transactions of the Ophthalmological Societies*



of the United Kingdom. 1975; 95: 487-494.

11. Shields C.L., Cater J.C., Shields J.A., Singh A.D., Santos M.C., Carvalho C. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118: 3360-4.

12. Char D.H., Hogan M.J. Management of small elevated pigmented choroidal lesions. *Br. J. Ophthalmology.* 1977; 61 (1): 54-58.

13. Бровкина А.Ф., Склярова Н.В., Юровская Н.Н. Флюоресцентная ангиография в диагностике беспигментных меланом хориоидеи. *Вестн. офтальмол.* 2004; 120 (6): 8-11.

14. Бровкина А.Ф. и др. Меланома хориоидеи и макулопатия. *Вестник офтальмологии.* 2011; 6: 3-6.

15. Edwards W.C., Layden W.E., Macdonald R.Jr., Edwards W.C. Fluorescein angiography of malignant melanoma of the choroid. *Am. J. Ophthalmol.* 1969; 66 (5): 797-808.

16. Gass J.D.M. Fluorescein angiography: An aid in the differential diagnosis of intraocular tumors. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1972; 12: 85.

17. Мякошина Е.Б. Флюоресцентная ангиография и оптическая когерентная томография в дифференциальной диагностике начальной меланомы и невусов хориоидеи. *Канд. Дисс. М., 2007.* 167 с.

18. Шуко А.Г., Мальшиевой В.В., ред. *Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней.* М., Гостар-Медиа, 2010. 126 с.

19. Саакян С.В., Нероев В.В., Юровская Н.Н., Рябина М.В., Мякошина Е.Б., Пармон Я.В. Оптическая когерентная томография опухоли-ассоциированных изменений сетчатки при новообразованиях хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал.* 2009; 2: 35-41.

20. Torres V. L., Brugnoli N., Kaiser P. K., Singh A.D. Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *American Journal of Ophthalmology.* 2011; 151 (4): 586-593. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.028.

21. Shields C.L., Bianciotto C., Pirondini C., Materin M.A., Harmon S.A., Shields J.A. Autofluorescence of choroidal melanoma in 51 cases. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92: 617-22. doi: 10.1136/bjo.2007.130286.

22. Lohmann W., Wiegand W., Stolwijk T.R., van Delft J.L., van Best J.A. Endogenous fluorescence of ocular malignant melanomas. *Ophthalmologica.* 1995; 209: 7-10.

23. Harnett M.E. et al. Retinal pigment epithelium and endothelial cell interaction causes retinal pigment epithelial barrier dysfunction via a soluble VEGF-dependent mechanism. *Exp. Eye.* 2003; 77: 593-599.

24. Takagi T., Tsuda N., Watanabe F., Noguchi S. Subretinal precipitates of retinal detachments associated with intraocular tumors. *Ophthalmologica.* 1988; 97: 120-6.

25. Shields J.A. et al. Lipofuscin pigment over benign and malignant choroidal tumors. *Trans. Sect. Ophthalmol. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1976; 81 (3): 871-881.

26. Smith L., Irvine A.R. Diagnostic significance of orange pigment accumulation over choroidal tumors. *Am. J. Ophthalmology.* 1973; 76 (2): 212-216.

27. Shields J.A., Rodrigues M.M., Sarin L.K., Tasman W.S., Annesley W.H. Lipofuscin pigment over benign and malignant choroidal tumors. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1976; 81 :871-81.

28. Delori F.C. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995; 36 (3): 718-729.

29. Gass J.D.M. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 1973; 90: 206-217.

30. Hatem K. et al. Role of optical coherence tomography in verifying the specificity of ultrasonography in detecting subtle subretinal fluid associated with small choroidal melanocytic tumors. *Retina.* 2014; 34 (2): 360-365. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182993dd9.

31. Wolter J.R. Fluid state of malignant choroidal melanoma growth presenting as exudative retinal detachment. *Ophthalmologica.* 1989; 199 (1): 34-40.

32. Зиангирова Г.Г., Лихванцева В.Г. *Опухоли сосудистого тракта глаза.* М., Медицина. 2003.

33. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Юровская Н.Н. Дистантная опухолиассоциированная макулопатия при начальной меланоме хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал.* 2011; 2: 41-45.

34. Muscat S., Parks S., Kemp E., Keating D. Secondary retinal changes associated with choroidal naevi and melanomas documented by optical coherence tomography. *Br. J. Ophthalmology.* 2004; 88 (1): 120-124. doi:10.1136/bjo.88.1.120.

35. Michael J.C., de Venecia G. Retinal trypsin digest study of cystoid macular edema associated with peripheral choroidal melanoma. *Am. J. Ophthalmology.* 1995; 119 (2): 152-156. doi:10.1016/S0002-9394(14)73867-X.

uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Archives of Ophthalmology.* 2009; 127 (8): 989-998. doi: 10.1001/archophthol.2009.208.

7. Shields C.L. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesion. *Ophthalmol.* 1995; 102: 1351-1361.

8. Kujala E., Kivelä T. Tumor, node, metastasis classification of malignant ciliary body and choroidal melanoma evaluation of the 6th edition and future directions. *Ophthalmol.* 2005; 112: 1135-1144. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.11.063.

9. Butler P. et al. Natural History of Indeterminate Pigmented Choroidal Tumors. *Ophthalmology.* 1994; 101: 710-716.

10. Zimmerman L.E.G., McLean I.W. Changing concepts of the prognosis and management of the small malignant melanomas of the choroidal. *Transactions of the Ophthalmological Societies*

## References:

1. Бровкина А.Ф. *Ophthalmooncology.* М., *Medicine.* 2002 (in Russian).

2. Singh A.D., Bergman L., Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmol. Clin. North. Am.* 2005; 18: 75-84. DOI 10.1007/978-3-642-54255-8\_6.

3. Donoso L.A. et al. Metastatic uveal melanoma. Correlation between survival time and cytomorphometry of primary tumors. *Arch. Ophthalmol.* 1986; 104: 76-78.

4. Char D.H. Kroll S.M., Castro J. Long-term follow-up after uveal melanoma charged particle therapy. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1997; 95: 171-191.

5. Augsburger J.J., Vrabec T.R. Impact of delayed treatment in growing posterior uveal melanomas. *Arch. Ophthalmol.* 1993; 111:1382-1386.

6. Shields C. L., Furuta M., Thangappan A. et al. Metastasis of

of the United Kingdom. 1975; 95: 487-494.

11. Shields C.L., Cater J.C., Shields J.A., Singh A.D., Santos M.C., Carvalho C. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118: 3360-4.

12. Char D.H., Hogan M.J. Management of small elevated pigmented choroidal lesions. *Br. J. Ophthalmology.* 1977; 61 (1): 54-58.

13. Broukina A.F., Sklyarova N.V., Yurovskaya N.N. Fluorescein angiography in the diagnosis of amelanotic choroidal melanomas. *Journal of Ophthalmology.* 2004; 120 (6): 8-11 (in Russian).

14. Broukina A.F. i dr. Choroidal melanoma and maculopathy. *Journal of Ophthalmology.* 2011; 6: 3-6 (in Russian).

15. Edwards W.C., Layden W.E., Macdonald R.Jr., Edwards W.C. Fluorescein angiography of malignant melanoma of the choroid. *Am. J. Ophthalmol.* 1969; 66 (5): 797-808.

16. Gass J.D.M. Fluorescein angiography: An aid in the differential diagnosis of intraocular tumors. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1972; 12: 85.

17. Myakoshina E.B. Fluorescein angiography and optical coherence tomography in the differential diagnosis of primary melanoma and choroidal nevi. *Cand. Diss. Moscow, 2007.* 167 p. (in Russian).

18. Shchuko A.G., Malyshevoy V.V., red. *Optical coherence tomography in the diagnosis of eye diseases.* M., GEOTAR Media, 2010. 126 p. (in Russian).

19. Saakyan S.V., Neroev V.V., Yurovskaya N.N., Ryabina M.V., Myakoshina E.B., Parmon Ya.V. Optical coherence tomography of tumor-associated retinal changes in choroidal tumors. *Russian Ophthalmological Journal.* 2009; 2: 35-41 (in Russian).

20. Torres V. L., Brugnoli N., Kaiser P. K., Singh A.D. Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *American Journal of Ophthalmology.* 2011; 151 (4): 586-593. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.028.

21. Shields C.L., Bianciotto C., Pirondini C., Materin M.A., Harmon S.A., Shields J.A. Autofluorescence of choroidal melanoma in 51 cases. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92: 617-22. doi: 10.1136/bjo.2007.130286.

22. Lohmann W., Wiegand W., Stolwijk T.R., van Delft J.L., van Best J.A. Endogenous fluorescence of ocular malignant melanomas. *Ophthalmologica.* 1995; 209: 7-10.

23. Harnett M.E. et al. Retinal pigment epithelium and endothelial cell interaction causes retinal pigment epithelial barrier dys-

function via a soluble VEGF-dependent mechanism. *Exp. Eye.* 2003; 77: 593-599.

24. Takagi T., Tsuda N., Watanabe F., Noguchi S. Subretinal precipitates of retinal detachments associated with intraocular tumors. *Ophthalmologica.* 1988; 97: 120-6.

25. Shields J.A. et al. Lipofuscin pigment over benign and malignant choroidal tumors. *Trans. Sect. Ophthalmol. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1976; 81 (3): 871-881.

26. Smith L., Irvine A.R. Diagnostic significance of orange pigment accumulation over choroidal tumors. *Am. J. Ophthalmology.* 1973; 76 (2): 212-216.

27. Shields J.A., Rodrigues M.M., Sarin L.K., Tasman W.S., Annesley W.H. Lipofuscin pigment over benign and malignant choroidal tumors. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1976; 81: 871-81.

28. Delori F.C. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995; 36 (3): 718-729.

29. Gass J.D.M. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 1973; 90: 206-217.

30. Hatem K. et al. Role of optical coherence tomography in verifying the specificity of ultrasonography in detecting subtle subretinal fluid associated with small choroidal melanocytic tumors. *Retina.* 2014; 34 (2): 360-365. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182993dd9.

31. Wolter J.R. Fluid state of malignant choroidal melanoma growth presenting as exudative retinal detachment. *Ophthalmologica.* 1989; 199 (1): 34-40.

32. Ziangirova G.G., Likhvantseva V.G. Tumor vascular tract eyes. M., *Medicine*, 2003 (in Russian).

33. Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Yurovskaya N.N. Distant tumor-associated maculopathy in the initial choroidal melanoma. *Russian Ophthalmological Journal.* 2011; 2: 41-45 (in Russian).

34. Muscat S., Parks S., Kemp E., Keating D. Secondary retinal changes associated with choroidal naevi and melanomas documented by optical coherence tomography. *Br. J. Ophthalmology.* 2004; 88 (1): 120-124. doi:10.1136/bjo.88.1.120.

35. Michael J.C., de Venecia G. Retinal trypsin digest study of cystoid macular edema associated with peripheral choroidal melanoma. *Am. J. Ophthalmology.* 1995; 119 (2): 152-156. doi:10.1016/S0002-9394(14)73867-X.