

Особенности зрительных функций, их корреляция с показателями ОКТ-ангиографии макулы у пациентов с начальной меланомой хориоидеи

Е.Б. Мякошина, С.В. Саакян

ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: наиболее распространенной злокачественной опухолью в офтальмологической практике является меланома хориоидеи. Однако ранняя диагностика данной патологии представляет существенные трудности, так как жалобы носят неспецифический характер. Несвоевременная диагностика злокачественной опухоли приводит к метастазированию и летальному исходу. Оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТ-А) позволяет визуализировать особенности микроциркуляции глазного дна и, как следствие, приводить к более ранней диагностике меланомы хориоидеи.

Цель исследования: изучить особенности зрительных функций и их корреляции с данными офтальмоскопии и ОКТ-А у пациентов с начальной меланомой хориоидеи.

Материал и методы: было обследовано 46 пациентов (92 глаза) с начальной меланомой хориоидеи в возрасте от 17 до 84 лет (в среднем $59,67 \pm 14,2$ года). Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от размера опухоли. В 1-й группе ($n=17$) проминенция составила $1,3 \pm 0,3$ мм, диаметр основания — $6,8 \pm 2,2$ мм; во 2-й группе ($n=12$) проминенция — $1,7 \pm 0,4$ мм, диаметр основания — $8,3 \pm 2,01$ мм, в 3-й группе ($n=17$) проминенция — $2,4 \pm 0,74$ мм, диаметр основания — $9,75 \pm 0,47$ мм. Группу контроля составили парные глаза ($n=46$). Всем пациентам выполняли визометрию с оценкой некорригированной и максимальной корригированной остроты зрения вдаль и ОКТ-А.

Результаты исследования: некорригированная и максимальная корригированная острота зрения вдаль снижалась при увеличении размеров опухоли ($p < 0,05$). По данным ОКТ-А площадь и периметр фовеолярной аваскулярной зоны расширялись при росте опухоли ($p < 0,05$). Было доказано снижение плотности перфузии и сосудов в поверхностном и глубоком капиллярном сплетении во всех квадрантах парафовеолярной зоны при росте опухоли ($p < 0,05$).

Заключение: исследование особенностей зрительных функций и их корреляция с офтальмоскопией имеет важное значение в выявлении первых признаков развития меланомы хориоидеи. Анализ показателей ОКТ-А является уникальным диагностическим критерием развития первых признаков микрососудистых нарушений макулы, сопровождающих манифестацию и рост меланомы хориоидеи внемакулярной локализации. Своевременная диагностика начальной меланомы хориоидеи ведет к адекватному лечению, что в конечном счете улучшает витальный прогноз для пациентов со злокачественной опухолью.

Ключевые слова: зрительные функции, ОКТ-ангиография, макулопатия, начальная меланома хориоидеи.

Для цитирования: Мякошина Е.Б., Саакян С.В. Особенности зрительных функций, их корреляция с показателями ОКТ-ангиографии макулы у пациентов с начальной меланомой хориоидеи. Клиническая офтальмология. 2022;22(4):216–223. DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-4-216-223.

Characteristics of visual functions and their correlation with OCT-angiography of the macula in patients with small choroidal melanoma

E.B. Myakoshina, S.V. Saakyan

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: choroidal melanoma is the most common malignancy in ophthalmological practice. However, it is difficult to diagnose its early stages, since patients report non-specific symptoms. A delay in malignant tumor diagnosis is associated with metastasis and fatal outcome. Optical coherence tomography angiography (OCT-A) enables to visualize the ocular fundus microcirculation and, as a result, to achieve an earlier diagnosis of choroidal melanoma.

Aim: to describe characteristics of the visual functions and their correlation with ophthalmoscopy and OCT-A findings in patients with small choroidal melanoma.

Patients and Methods: the study involved 46 (92 eyes) patients with small choroidal melanoma, 17–84 years old (mean 59.67 ± 14.2). All patients were split into 3 groups based on the tumor size. Group 1 ($n=17$): a prominence is 1.3 ± 0.3 mm and a basal diameter is 6.8 ± 2.2 mm; group 2 ($n=12$): a prominence is 1.7 ± 0.4 mm and a basal diameter is 8.3 ± 2.01 mm; group 3 ($n=17$): a prominence is 2.4 ± 0.74 mm and a basal diameter is 9.75 ± 0.47 mm. The control group consisted of healthy paired-eyes ($n=46$). Visometry with the evaluation of the uncorrected and maximum-corrected distance visual acuity was performed in all patients.

Results: a correlation was found between the decrease in the uncorrected and maximum-corrected distance visual acuity and the tumor size ($p < 0.05$). According to the OCT-A results, an area and perimeter of the foveolar avascular zone expanded with an increase in tumor size ($p < 0.05$). As shown, a decrease in density of the perfusion and vessels in the superficial and deep capillary plexuses in all quadrants of the perifoveolar zone was associated with the tumor growth ($p < 0.05$).

Conclusion: the characterization of visual functions and their correlation with ophthalmoscopy is important for identifying the first signs of choroidal melanoma development.

The assessment of OCT-A findings is a unique diagnostic criterion enabling to detect the first signs of macular microvascular disorders accompanying the manifestation and growth of extramacular choroidal melanoma. A timely diagnosis of small choroidal melanoma offers the opportunities of adequate treatment and, ultimately, improves the vital prognosis for patients with malignant tumor.

Keywords: visual functions, OCT-angiography, maculopathy, small choroidal melanoma.

For citation: Myakoshina E.B., Saakyan S.V. Characteristics of visual functions and their correlation with OCT-angiography of the macula in patients with small choroidal melanoma. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2022;22(4):216–223 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-4-216-223.

ВВЕДЕНИЕ

Меланома хориоидеи — наиболее распространенная злокачественная внутриглазная опухоль [1, 2]. Трудности ранней диагностики меланомы заключаются в том, что зачастую она протекает бессимптомно или вызывает появление метаморфозий, искажение формы предметов, незначительное снижение зрения [3, 4]. Эти жалобы являются неспецифическими и могут приводить к ошибочным диагнозам, таким как катаракта, отслойка сетчатки, возрастная макулярная дегенерация и др., и, как следствие, к неверному лечению [5–7]. Несвоевременная диагностика злокачественной опухоли неизбежно приводит к метастазированию и гибели пациентов.

Центральное зрение человека напрямую зависит от состояния макулярной области [8]. Наиболее информативным современным методом исследования состояния центральной области глазного дна является оптическая когерентная томография (ОКТ) [9, 10]. Макулопатию при меланоме хориоидеи внецентральной локализации изучали как отечественные, так и зарубежные ученые [11–13]. Новая модификация ОКТ с ангиографическим режимом (ОКТ-А) основывается на оценке колебаний амплитуды отраженного сигнала между последовательными срезами. Она позволяет неинвазивно выявить особенности микроциркуляции глазного дна и оказалась полезна в диагностике начальной меланомы хориоидеи, в том числе и опухолеассоциированных изменений сетчатки [14–17].

Существующие работы по анализу зрительных функций и микрососудистых изменений в парафовеолярной зоне при нелеченной начальной меланоме хориоидеи малочисленны, а их результаты разноречивы [11–13, 18].

Цель исследования: изучить особенности зрительных функций и их корреляции с данными офтальмоскопии и ОКТ-А у пациентов с начальной меланомой хориоидеи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 46 пациентов (92 больных и парных здоровых глаза) в возрасте от 17 до 84 лет (в среднем $59,67 \pm 14,2$ года) с начальной меланомой хориоидеи.

Исходя из размеров опухоли всех пациентов разделили на 3 группы (рис. 1): 1-я группа — 17 больных с проминенцией опухоли, равной $1,3 \pm 0,3$ мм, и диаметром основания $6,8 \pm 2,2$ мм, 2-я группа — 12 больных с проминенцией меланомы $1,7 \pm 0,4$ мм и диаметром основания $8,3 \pm 2,01$ мм, 3-я группа — 17 пациентов с толщиной новообразования, равной $2,4 \pm 0,74$ мм, и диаметром основания $9,75 \pm 0,47$ мм. В качестве группы контроля обследованы парные здоровые глаза ($n=46$).

Всем больным проводили общеофтальмологическое обследование, включающее визометрию с оценкой некорригированной (НКОЗд) и максимальной корригированной остроты зрения вдаль (МКОЗд), и обследование с применением специальных инструментальных методов диагностики (УЗИ, спектральная ОКТ, ОКТ-А).

При офтальмоскопии оценивали степень пигментации, дистрофические изменения (друзы, оранжевый пигмент) прилежащей к меланоме сетчатки, наличие интра- и субретинального экссудата. Все опухоли локализовались внемакулярно.

ОКТ-А выполняли на оптическом когерентном томографе OCT-Angiography Software for RS-3000 Advance (Nidek, Япония) с применением алгоритма амплитудно-декорреляционной спектроскопии (SSADA) и En Face в режиме AngioRetina.

Исследование макулярной зоны проводили с центральной фиксацией взгляда пациента с помощью протокола Retina Map. Размеры зон сканирования составляли 6×6 мм.

Оценивали плотность перфузии (Perfusion Density) и плотность сосудов (Vessel Density) в поверхностном и глубоком капиллярном сплетении парафовеолярной зоны в 7 квадрантах (центральном, верхнем, нижнем, верхневисочном, нижневисочном, верхне носовом, нижне носовом) в режиме Grid Chart Perfusion Density.

Кроме того, анализировали площадь (FAZ area), периметр (FAZ perimeter), окружность (FAZ circularity) фовеолярной аваскулярной зоны.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2010 и статистической программы Statistica 10.1 (StatSoft, США) с применением метода Манна — Уитни, корреляционного анализа по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ особенностей зрительных функций у пациентов с начальной меланомой хориоидеи показал, что НКОЗд достоверно снижалась при увеличении размеров опухоли, составляя в 1-й группе $0,6 \pm 0,34$, а в 3-й — $0,3 \pm 0,22$ ($p < 0,05$). Те же тенденции отмечены при анализе МКОЗд, при этом при меланоме малых размеров этот показатель составил $0,82 \pm 0,27$, достоверно снижаясь при увеличении размеров образования до $0,57 \pm 0,29$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

При проведении сравнительного анализа показателей визометрии здоровых парных глаз не было выявлено достоверной разницы НКОЗд и МКОЗд у пациентов различных групп. Однако при сравнении НКОЗд парного здоро-

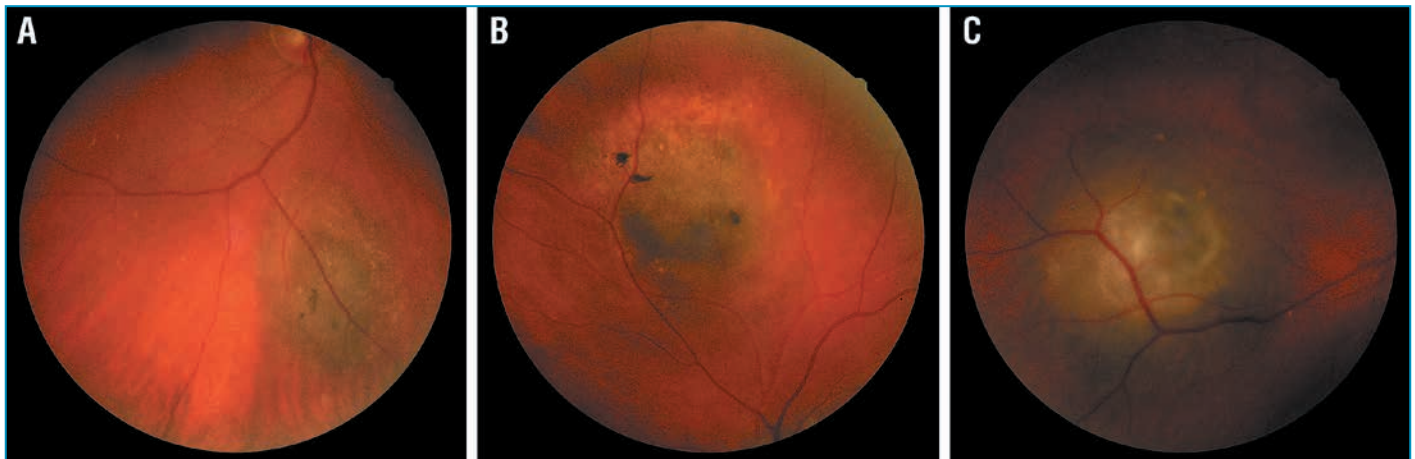


Рис. 1. Данные офтальмоскопии при начальной меланоме хориоидеи с проминенцией 1,3 мм (А), 1,8 мм (В), 2,3 мм (С)
Fig. 1. Ophthalmoscopy of small choroidal melanoma with a prominence of 1.3 mm (A), 1.8 mm (B), 2.3 mm (C)

Таблица 1. Острота зрения у больных с начальной меланомой хориоидеи в зависимости от размеров опухоли
Table 1. Visual acuity in patients with small choroidal melanoma depending on the tumor size

Глаз Eye	НКОЗд Uncorrected distance visual acuity			МКОЗд Best-corrected distance visual acuity		
	1-я группа Group 1 (n=17)	2-я группа Group 2 (n=12)	3-я группа Group 3 (n=17)	1-я группа Group 1 (n=17)	2-я группа Group 2 (n=12)	3-я группа Group 3 (n=17)
Больной With melanoma	0,6±0,34	0,55±0,34	0,3±0,22*	0,82±0,27	0,83±0,22	0,57±0,29*
Здоровый Healthy	0,7±0,35	0,63±0,3	0,61±0,34*	0,84±0,23	0,88±0,19	0,88±0,18*

Примечание. * — достоверность различий показателей больного и парного здорового глаза, $p < 0,05$.

Note. * — significance of differences between the indices of an eye with melanoma and a healthy paired-eye, $p < 0.05$.

вого глаза ($0,61 \pm 0,34$) и того же показателя у пациентов 3-й группы ($0,3 \pm 0,22$) отмечено достоверное снижение зрения в больном глазу ($p < 0,05$). МКОЗд оказалась также достоверно ниже у пациентов с опухолями толщиной больше 2 мм ($0,57 \pm 0,29$) по сравнению с парным глазом ($0,88 \pm 0,18$) ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

При анализе параметров ОКТ-А отмечено, что площадь фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) достоверно расширялась при увеличении размеров меланомы хориоидеи от $0,848 \pm 0,59$ мм² во 2-й группе до $1,46 \pm 1,4$ мм² в 3-й ($p < 0,05$). Аналогичные тенденции выявлены в отношении периметра ФАЗ, который достоверно увеличивался при росте опухоли. При этом во 2-й группе пациентов он составил $5,49 \pm 2,46$ мм, а в 3-й — $6,66 \pm 3,97$ мм ($p < 0,05$). Также периметр ФАЗ в 3-й группе ($6,66 \pm 3,97$ мм) оказался большим по сравнению с периметром парного здорового глаза ($5,18 \pm 2,1$ мм) ($p < 0,05$). Окружность ФАЗ не менялась при росте меланомы хориоидеи и по сравнению с парным здоровым глазом. Отмечена отрицательная корреляционная связь средней силы между снижением МКОЗд и площадью ($r_s = -0,61$), периметром ($r_s = -0,54$) ФАЗ при манифестации опухоли (табл. 2, рис. 2).

При изучении плотности перфузии в поверхностном капиллярном сплетении парафовеолярной зоны в режиме Grid Chart Perfusion Density отмечено достоверное ее снижение во 2-й ($7,9 \pm 9,18\%$, $p < 0,005$) и 3-й ($5 \pm 9,27\%$) ($p < 0,05$)

группах пациентов по сравнению с 1-й ($13,5 \pm 13,4\%$) в центральном квадранте.

В верхнем квадранте парафовеолярного поверхностного капиллярного сплетения плотность перфузии уменьшалась по мере роста меланомы ($p < 0,05$). Также отмечено снижение плотности перфузии в 3-й группе пациентов ($10,76 \pm 10,39\%$) по сравнению с парным здоровым глазом ($14,86 \pm 12,4\%$) ($p < 0,001$). В нижнем квадранте парафовеолярного поверхностного капиллярного сплетения плотность перфузии снижалась с увеличением меланомы хориоидеи ($p < 0,05$). В верхневисочном квадранте отмечались те же тенденции. Однако в нижневисочном квадранте плотность перфузии поверхностного капиллярного сплетения во 2-й, 3-й группах и в здоровом парном глазу оказалась сходна. В верхне- и нижненосовом квадрантах также отмечено снижение плотности перфузии поверхностного капиллярного сплетения при увеличении размеров новообразования ($p < 0,05$).

В глубоком капиллярном сплетении плотность перфузии в режиме Grid Chart Perfusion Density в центральном квадранте достоверно снижалась при увеличении размеров меланомы хориоидеи ($p < 0,05$). В 1-й ($1,86 \pm 2,27\%$) и 2-й ($1,14 \pm 2,03\%$) группах пациентов исследуемый показатель оказался выше по сравнению с группой контроля ($0,6 \pm 1,27\%$). Однако в 3-й группе он оказался сравним с плотностью перфузии глубокого капиллярного сплетения в здоровых глазах. В верхнем квадранте изучаемый показа-

Таблица 2. Параметры ОКТ-А в зависимости от размеров меланомы хориоидеи и их корреляция с МКОЗд**Table 2.** OCT-A parameters depending on the size of choroidal melanoma and their correlation with the best-corrected distance visual acuity

ОКТ-А признак / корреляция с МКОЗд OCT-A sign / correlation with best-corrected distance visual acuity	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	Группа контроля (к) Control group (k)	p
Параметры ФАЗ / Foveolar avascular zone (FAZ) parameters					
Площадь ФАЗ, мм ² / FAZ area, mm ²	1,08±1,06 $r_s = -0,61^{\#}$	0,848±0,59 $r_s = -0,14$	1,46±1,4 $r_s = 0,05$	0,8±0,5	$p_{2-3} < 0,05$
Периметр ФАЗ, мм / FAZ perimetr, mm	6,58±4,21 $r_s = -0,54^{\#}$	5,49±2,46 $r_s = -0,04$	6,66±3,97 $r_s = 0,16$	5,18±2,1	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-k} < 0,05$
Окружность ФАЗ, мм / FAZ circularity, mm	0,32±0,12 $r_s = -0,4$	0,34±0,08 $r_s = -0,37$	0,33±0,12 $r_s = -0,39$	0,36±0,1	$p > 0,05$
Плотность перфузии в поверхностном капиллярном сплетении парафовеолярной зоны, % Perfusion density in the superficial capillary plexus of the parafoveolar zone, %					
Центральный квадрант / Central quadrant	13,5±13,4 $r_s = 0,12$	7,9±6,18 $r_s = 0,2$	5±4,27 $r_s = -0,17$	7,53±6,19	$p_{1-2} < 0,005$ $p_{1-3} < 0,05$
Верхний квадрант / Upper quadrant	24,56±18,16 $r_s = 0,05$	16,9±20,02 $r_s = 0,14$	10,76±10,39 $r_s = 0,02$	14,86±12,4	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,001$
Нижний квадрант / Lower quadrant	22,44±17,16 $r_s = 0,0005$	17,2±15,62 $r_s = 0,19$	7,82±6,96 $r_s = -0,12$	13,77±11,88	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Верхневисочный квадрант / Superior temporal quadrant	31±19,59 $r_s = -0,01$	20,9±17,75 $r_s = 0,05$	15,11±14,59 $r_s = -0,27$	17,26±15,72	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Нижневисочный квадрант / Inferior temporal quadrant	25,06±19,87 $r_s = -0,2$	16,8±15,78 $r_s = 0,04$	13,88±11,2 $r_s = -0,14$	16,87±15,87	$p > 0,05$ для всех / for all
Верхне носовой квадрант / Upper nasal quadrant	21,69±16,89 $r_s = -0,54^{\#}$	20,7±20,96 $r_s = 0,3$	11,82±10,38 $r_s = 0,26$	15,74±12,05	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Нижне носовой квадрант / Lower nasal quadrant	15,25±15,73 $r_s = -0,29$	19,3±20,32 $r_s = 0,5^{\#}$	8,24±11,06 $r_s = 0,01$	12,37±13,29	$p_{2-3} < 0,05$
Плотность перфузии в глубоком капиллярном сплетении парафовеолярной зоны, % Perfusion density in deep capillary plexus of parafoveolar zone, %					
Центральный квадрант / Central quadrant	1,86±0,27 $r_s = -0,08$	1,14±0,03 $r_s = 0,5^{\#}$	0,6±0,09 $r_s = -0,02$	0,6±0,27	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,005$
Верхний квадрант / Upper quadrant	1,72±0,95 $r_s = -0,18$	1,14±0,46 $r_s = 0,71^{\#}$	0,7±0,25 $r_s = -0,19$	3,4±0,8	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-k} < 0,005$
Нижний квадрант / Lower quadrant	1,71±0,35 $r_s = 0,5^{\#}$	1,14±0,68 $r_s = 0,12$	0,45±0,093 $r_s = 0,2$	0,35±0,063	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{1-k} < 0,005$
Верхневисочный квадрант / Superior temporal quadrant	3,72±2,35 $r_s = 0,57^{\#}$	5±4,35 $r_s = 0,21$	2,45±1,11 $r_s = -0,07$	2,5±1,7	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Нижневисочный квадрант / Inferior temporal quadrant	3,71±2,61 $r_s = 0,5^{\#}$	3,86±2,24 $r_s = 0,04$	2,64±1,87 $r_s = 0,06$	2,25±1,9	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$
Верхне носовой квадрант / Upper nasal quadrant	4,29±3,03 $r_s = 0,39$	3,71±2,35 $r_s = 0,28$	2,6±1,17 $r_s = 0,22$	1,43±0,17	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$
Нижне носовой квадрант / Lower nasal quadrant	4,71±3,23 $r_s = 0,5^{\#}$	4±3,73 $r_s = 0,2$	2,1±1,51 $r_s = -0,01$	1,44±0,6	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{3-k} < 0,05$

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

ОКТ-А признак / корреляция с МКОЗд OCT-A sign / correlation with best-corrected distance visual acuity	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	Группа контроля (к) Control group (k)	р
Плотность сосудов в поверхностном капиллярном сплетении парафовеолярной зоны, мм⁻¹ The density of vessels in superficial capillary plexus of parafoveolar zone, mm ⁻¹					
Центральный квадрант / Central quadrant	2,53±1,2 r _s =0,023	0,8±0,32 r _s =0,525 [#]	0,35±0,099 r _s =0,254	0,86±0,34	p ₁₋₂ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p _{1-к} <0,05 p _{2-к} <0,05 p _{3-к} <0,05 p ₁₋₃ <0,005
Верхний квадрант / Upper quadrant	4±3,59 r _s =0,053	1,9±0,69 r _s =0,643 [#]	0,94±0,025 r _s =0,254	1,74±0,05	p<0,05 для всех/ for all
Нижний квадрант / Lower quadrant	3,65±2,06 r _s =0,105	1,9±0,18 r _s =0,641 [#]	0,35±0,099 r _s =0,51 [#]	1,51±0,99	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p _{3-к} <0,05 p ₂₋₃ <0,005
Верхневисочный квадрант / Superior temporal quadrant	3,35±2,26 r _s =-0,088	2,1±1,8 r _s =0,416	1,06±0,39 r _s =0,107	1,91±0,64	p ₁₋₂ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p _{1-к} <0,05 p ₁₋₃ <0,005
Нижневисочный квадрант / Inferior temporal quadrant	2,47±1,98 r _s =0,113	2±1,7 r _s =0,575 [#]	0,29±0,077 r _s =0,332	1,25±0,56	p ₂₋₃ <0,05 p ₁₋₃ <0,005
Верхненосовой квадрант / Upper nasal quadrant	4,41±3,45 r _s =0,306	1,9±0,47 r _s =0,33	1,71±0,61 r _s =-0,047	2±1,23	p ₂₋₃ <0,05 p _{2-к} <0,05 p _{3-к} <0,05 p ₁₋₃ <0,005
Нижненосовой квадрант / Lower nasal quadrant	3,82±2,82 r _s =0,233	1,2±0,15 r _s =0,523 [#]	1,06±0,68 r _s =0,054	1,58±0,07	p ₁₋₂ <0,05 p _{1-к} <0,05 p ₁₋₃ <0,005
Плотность сосудов в глубоком капиллярном сплетении парафовеолярной зоны, мм⁻¹ Vascular density in deep capillary plexus of parafoveolar zone, mm ⁻¹					
Центральный квадрант / Central quadrant	0,76±0,56 r _s =0,209	0,1±0,03 r _s =0,48 [#]	0	0,12±0,039	p _{1-к} <0,05 p ₁₋₂ <0,005 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p _{2-к} <0,001 p _{3-к} <0,001
Верхний квадрант / Upper quadrant	1,06±0,61 r _s =0,21	0	0	0,05±0,021	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,05 p>0,05
Нижний квадрант / Lower quadrant	0,76±0,44 r _s =0,39	0	0	0,07±0,034	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p _{1-к} <0,05
Верхневисочный квадрант / Superior temporal quadrant	0,76±0,079 r _s =0,379	0,3±0,067 r _s =0,491 [#]	0	0,07±0,026	p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p _{2-к} <0,001 p _{3-к} <0,001 p _{1-к} <0,005
Нижневисочный квадрант / Inferior temporal quadrant	0,77±0,092 r _s =0,463 [#]	0,2±0,042 r _s =0,493 [#]	0	0,17±0,044	p ₁₋₂ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₁₋₃ <0,001 p _{3-к} <0,001 p _{1-к} <0,005

Окончание таблицы 2

Table 2 (continued)

ОКТ-А признак / корреляция с МКОЗд OCT-A sign / correlation with best-corrected distance visual acuity	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	Группа контроля (к) Control group (k)	p
Плотность сосудов в глубоком капиллярном сплетении парафовеолярной зоны, мм⁻¹ Vascular density in deep capillary plexus of parafoveolar zone, mm ⁻¹					
Верхненосовой квадрант / Upper nasal quadrant	0,76±0,17 $r_s=0,21$	0,1±0,03 $r_s=0,491^\#$	0	0,14±0,041	$p_{1-2}<0,005$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-к}<0,001$ $p_{3-к}<0,001$
Нижненосовой квадрант / Lower nasal quadrant	0,82±0,4 $r_s=0,425$	0,2±0,042 $r_s=0,493^\#$	0	0,05±0,021	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-к}<0,001$

Примечание. r_s — коэффициент корреляции по Спирмену; # — корреляционные связи средней силы (0,5–0,7); ## — корреляционные связи высокой силы (0,7–0,9).

Note. r_s — Spearman correlation coefficient; # — moderate strength correlations (0.5–0.7); ## — high strength correlations (0.7–0.9).

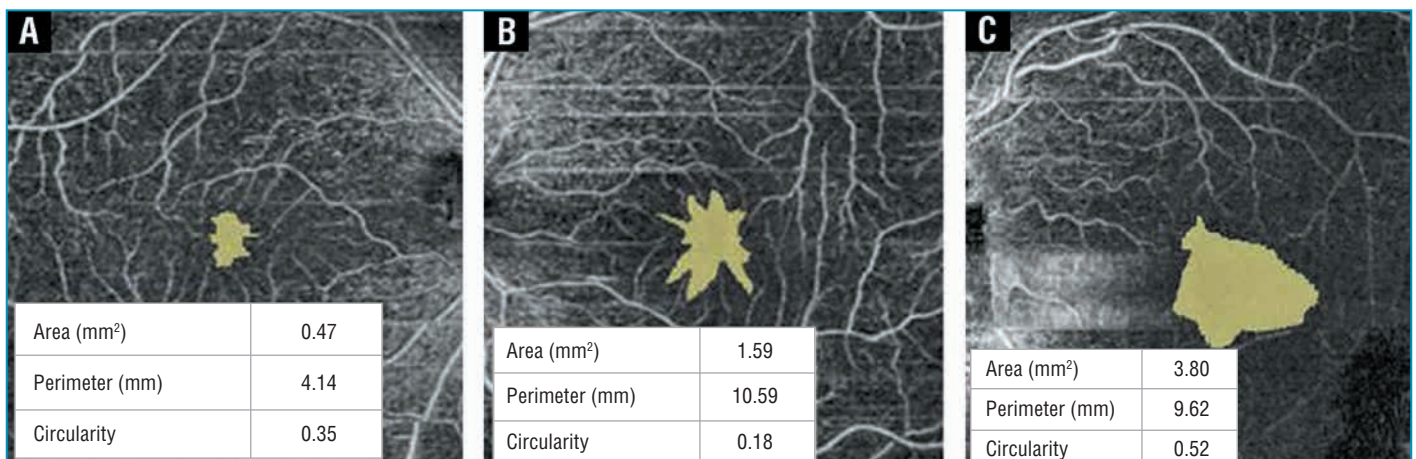


Рис. 2. Фовеолярная аваскулярная зона при начальной меланоме хориоидеи у пациентов 1-й (А), 2-й (В) и 3-й (С) групп
Fig. 2. Foveolar avascular zone in small choroidal melanoma in groups 1 (A), 2 (B) and 3 (C)

тель оказался ниже у всех пациентов по сравнению с группой контроля и достоверно снижался по мере увеличения образования. В нижнем квадранте плотность перфузии глубокого капиллярного сплетения превышала показатель в здоровых глазах, однако снижалась при увеличении размеров образования. В верхне- и нижневисочном квадрантах отмечалось увеличение показателя во 2-й группе по сравнению с 1-й и 3-й и группой контроля. В верхне- и нижненосовом квадрантах диагностировали достоверное увеличение плотности перфузии глубокого капиллярного сплетения по сравнению со здоровыми глазами и значимое снижение при росте образования ($p<0,05$).

Таким образом, анализ плотности перфузии как в поверхностном, так и в глубоком капиллярном сплетении показал общие тенденции к снижению исследуемых показателей практически во всех квадрантах перифовеолярной зоны при увеличении размера меланомы хориоидеи ($p<0,05$).

Отмечено значимое увеличение показателей при минимальных размерах опухоли и значимое снижение в 3-й группе пациентов по сравнению с таковыми в парных здоровых глазах ($p<0,05$).

Анализ плотности сосудов в поверхностном и глубоком капиллярном сплетении парафовеолярной зоны показал достоверно значимое снижение показателей во всех квадрантах при росте меланомы. Выявлено закономерное нарастание исследуемого признака при манифестации меланомы по сравнению с парным здоровым глазом и его снижение при увеличении размеров образования. При этом определены корреляционные связи средней силы между снижением МКОЗ и плотностью сосудов в поверхностном капиллярном сплетении парафовеолярной зоны в центральном, верхнем, нижнем, нижневисочном, нижненосовом квадрантах во 2-й группе ($r_s=0,6$) и нижнем квадранте в 3-й группе ($r_s=0,51$). Те же тенденции отмечены при анализе плотности сосудов в глубоком капиллярном сплетении парафовеолярной зоны (табл. 2, рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Меланома хориоидеи — злокачественная опухоль с плохим витальным прогнозом уже на ранних стадиях заболевания [19]. Жалобы на зрительный дискомфорт не всегда

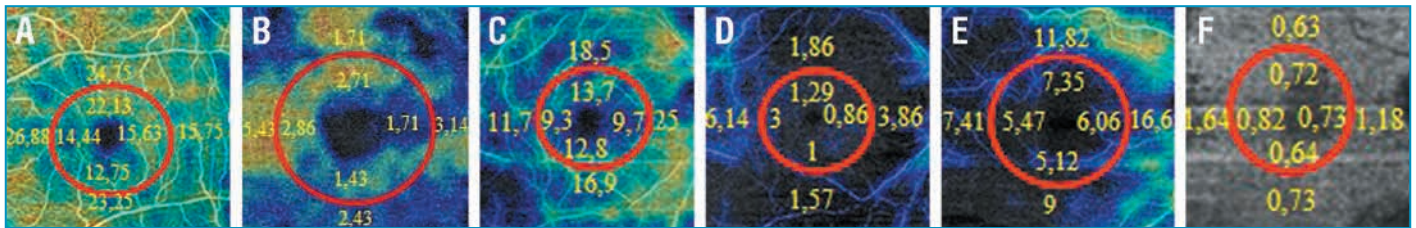


Рис. 3. Плотность перфузии в поверхностном (А — 1-я группа, С — 2-я группа, Е — 3-я группа) и глубоком (В — 1-я группа, D — 2-я группа, F — 3-я группа) капиллярном сплетении парафовеолярной зоны (отмечена красным овалом)

Fig. 3. Perfusion density in the superficial (A — group 1, C — group 2, E — group 3) and deep (B — group 1, D — group 2, F — group 3) capillary plexuses of the parafoveal zone (marked with a red oval)

позволяют своевременно диагностировать меланому хориоидеи [20]. Впервые проведенный в настоящей работе анализ остроты зрения показал значимое снижение МКОЗд при увеличении размеров опухоли.

Вопрос патофизиологических механизмов развития зрительных нарушений и особенностей макулярной зоны и макулопатии при меланоме хориоидеи внемакулярной локализации интересовал ученых давно [10–12]. В развитии этих явлений важную роль играют различные провоспалительные цитокины, влияющие на возникновение ишемических расстройств в сетчатке [21–23].

Исследования G.S.O. Missotten et al. [24] и M. Yang et al. [25] показали гиперпродукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) микроРНК сигналов как в опухолевой ткани меланомы, так и в сетчатке, что приводило к гипертрофии эндотелиальных клеток с последующей окклюзией хориокапилляров. Вышеназванные закономерности продемонстрированы на моделях ретинопатии, вызванной высокой концентрацией VEGF [26]. Таким образом, предполагается, что компрессия микроциркуляторного русла парафовеолярной зоны может предшествовать развитию макулярного отека и быть одним из симптомов манифестации меланомы хориоидеи.

Существует мнение, что растущая опухоль оказывает влияние в первую очередь на глубокие ретинальные слои, а затем на поверхностные [27]. Собственные исследования показали, что более выраженные изменения, вплоть до отсутствия кровотока, отмечены при анализе плотности сосудов в глубоком сплетении сетчатки парафовеолярной зоны при росте меланомы. Выявленные закономерности показывают, что при небольших размерах меланомы хориоидеи плотность перфузии и плотность сосудов значимо увеличиваются, а при ее росте — снижаются по сравнению с парным здоровым глазом.

Анализ ФАЗ показал достоверное расширение ее площади и увеличение периметра при росте новообразования и корреляционную связь средней силы между снижением МКОЗд и снижением указанных показателей. Это согласуется с мнением других ученых, которые также отмечают тенденцию к расширению ФАЗ при меланоме хориоидеи и существенное снижение плотности поверхностной и глубокой капиллярной сосудистой сети [18].

Некоторые ученые показали, что развитие микрососудистых изменений в макуле не зависит от локализации опухоли [28]. Проведенное нами исследование подтвердило данное мнение. Так, независимо от расположения опухоли на глазном дне ОКТ-А показала общую тенденцию к снижению плотности перфузии и плотности микрососудов при росте образования во всех квадрантах парафовеолярного сплетения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование особенностей зрительных функций и их корреляция с данными офтальмоскопии имеют большое значение в выявлении первых ранних признаков развития меланомы хориоидеи. Проведенный нами анализ показателей ОКТ-А (ФАЗ, плотности перфузии и плотности сосудов в поверхностном и глубоком капиллярном сплетении парафовеолярной зоны) позволил выявить уникальные диагностические критерии развития первых признаков микрососудистых нарушений макулы, сопровождающих манифестацию и рост меланомы хориоидеи внемакулярной локализации.

Своевременный анализ зрительных нарушений и выявление начальной стадии меланомы хориоидеи ведут к назначению адекватного патогенетического лечения, что в конечном счете существенно улучшает витальный прогноз для пациентов со злокачественной опухолью.

Литература

- Xu Y., Lou L., Wang Y. et al. Epidemiological Study of Uveal Melanoma from US Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (2010–2015). *J Ophthalmol.* 2020;19:3614039. DOI: 10.1155/2020/3614039.
- Бровкина А.Ф., Панова И.Е., Саакян С.В. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия. *Вестник офтальмологии.* 2014;130(6):13–19.
- Jouhi S., Jager M.J., de Geus S.J.R. et al. The Small Fetal Choroidal Melanoma Study. A Survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Am J Ophthalmol.* 2019;202:100–108. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.01.031.
- Shields C.L., Shields J.A. Clinical features of small choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002;13(3):135–141. DOI: 10.1097/00055735-200206000-00001.
- Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б. и др. Дифференциальная диагностика начальной меланомы хориоидеи центральной локализации и поздней стадии возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии.* 2013;1:39–45.
- O'Leary S.W., Ramsey M.S. Unsuspected uveal melanoma diagnosed after cataract extraction. *Can J Ophthalmol.* 1990;25(7):333–335. PMID: 2090336.
- Nentwich M.M., Mackert M.J., Hintschich C., Messmer E.M. Large choroidal melanoma diagnosed after cataract surgery. *Internat Ophthal.* 2012;32:481–483. DOI: 10.1007/s10792-012-9583-8.
- Глазные болезни. Основы офтальмологии: Учебник. Под ред. В.Г. Копаевой. М.: Офтальмология; 2012.
- Коскас Г. Комплексная диагностика патологии глазного дна. Пер. с франц. Под общ. ред. В.В. Нероева, М.В. Рябиной. М.: Практическая медицина; 2007.
- Мякошина Е.Б., Саакян С.В. Оптическая когерентная томография в диагностике начальной меланомы хориоидеи. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(1):56–64. DOI: 10.17116/oftalma202013601156.
- Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Юровская Н.Н. Дистантная опухолеассоциированная макулопатия при начальной меланоме хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал.* 2011;3:41–45.
- Mashayekhi A., Schönbach E., Shields C.L., Shields J.A. Early subclinical macular edema in eyes with uveal melanoma: association with future cystoid macular edema. *Ophthalmol.* 2015;122:1023–1029. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.12.034.
- Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С., Будзинская М.В., Мусаткина И.В. О механизме развития макулопатии при локализации опухоли хориоидеи вне фовеолярной зоны. *Офтальмология.* 2019;16(1S):49–55. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-1S-49-55.
- Nerovov V., Saakyan S., Myakoshina E. OCT Angiography in the diagnosis of small choroidal tumors. *J Global Pharma Technology.* 2018;10(5):249–256.
- Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Хлгатын М.Р., Скларова Н.В. ОКТ-ангиография в диагностике начальной меланомы и невусов хориоидеи. *Офтальмология.* 2020;17(3):465–472. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3-465-472.
- Ghassemi F., Mirshahi R., Fadakar K., Sabour S. Optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma and nevus. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:207–214. DOI: 10.2147/OPTH.S148897.

17. Valverde-Megías A., Say E.A., Ferenczy S.R., Shields C.L. Differential macular features on optical coherence tomography angiography in eyes with choroidal nevus and melanoma. *Retina*. 2017;37(4):731–740. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001233.

18. Li Y., Say E.A., Ferenczy S. et al. Altered parafoveal microvasculature in treatment-naïve choroidal melanoma eyes detected by optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2017;37(1):32–40. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001242.

19. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Захарова Г.П., Гарри Д.Д. Выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(21):18–22. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-21-18-22.

20. Клинические рекомендации «Увеальная меланома», 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/uvealnaja_melanoma.pdf (дата обращения: 07.08.2022).

21. Nagarkatti-Gude N., Bronkhorst I.H.G., van Duinen S.G. et al. Cytokines and chemokines in the vitreous fluid of eyes with uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:6748–6755. DOI: 10.1167/iovs.12-10123.

22. Lee C.S., Jun I.H., Kim T. et al. Expression of 12 cytokines in aqueous humour of uveal melanoma before and after combined Ruthenium-106 brachytherapy and transpupillary thermotherapy. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:e314–e320. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02392.x.

23. Мякошина Е.Б., Куликова И.Г., Балацкая Н.В. и др. Способ выявления воспалительного компонента, способствующего опухолевому росту при начальной меланоме хориоидеи. Патент на изобретение РФ № 2748528С1. Опубл. 26.05.2021.

24. Missotten G.S.O., Notting I.C., Schlingemann R.O. et al. Vascular endothelial growth factor A in eyes with uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1428–1434. DOI: 10.1001/archophth.124.10.1428.

25. Yang M., Kuang X., Pan Y. et al. Clinicopathological characteristics of vascular endothelial growth factor expression in uveal melanoma: a meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2014;2:363–368. DOI: 10.3332/ecancer.2013.336.

26. Hofman P., van Blijswijk B.C., Gaillard P.J. et al. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina: new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:861–866. DOI: 10.1001/archophth.119.6.861.

27. Garoon R.B., Shields C.L., Kaliki S., Shields J.A. Cystoid macular edema as the initial manifestation of choroidal melanoma. *Oman J Ophthalmol*. 2012;5:187–188. DOI: 10.4103/0974-620X.106104.

28. Li Y., Say E.A.T., Ferenczy S. et al. Cystoid macular edema as the initial manifestation of choroidal melanoma. *Retina*. 2017;37:32–40. DOI: 10.4103/0974-620X.106104.

References

1. Xu Y., Lou L., Wang Y. et al. Epidemiological Study of Uveal Melanoma from US Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (2010–2015). *J Ophthalmol*. 2020;19:3614039. DOI: 10.1155/2020/3614039.

2. Brovkina A.F., Panova I.E., Sahakyan S.V. Ophthalmic Oncology: New for the Last Two Decades. *Bulletin of Ophthalmology*. 2014;130(6):13–19 (in Russ.).

3. Jouhi S., Jager M.J., de Geus S.J.R. et al. The Small Focal Choroidal Melanoma Study. A Survey by the European Ophthalmic Oncology Group. *Am J Ophthalmol*. 2019;202:100–108. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.01.031.

4. Shields C.L., Shields J.A. Clinical features of small choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13(3):135–141. DOI: 10.1097/00055735-200206000-00001.

5. Neroev V.V., Sahakyan S.V., Myakoshina E.B. et al. Differential diagnosis of the initial melanoma of the choroid of central localization and the late stage of age-related macular degeneration. *Bulletin of Ophthalmology*. 2013;1:39–45 (in Russ.).

6. O'Leary S.W., Ramsey M.S. Unsuspected uveal melanoma diagnosed after cataract extraction. *Can J Ophthalmol*. 1990;25(7):333–335. PMID: 2090336.

7. Nentwich M.M., Mackert M.J., Hintschich C., Messmer E.M. Large choroidal melanoma diagnosed after cataract surgery. *Internat Ophthalmol*. 2012;32:481–483. DOI: 10.1007/s10792-012-9583-8.

8. Eye diseases. Fundamentals of Ophthalmology: Textbook. Копеева V.G., ed. M.: Publishing house "Ophthalmology", 2012 (in Russ.).

9. Koskas G. Complex diagnostics of fundus pathology. Translation from French. Neroeva V.V., Ryabina M.V., eds. M.: Practical Medicine; 2007 (in Russ.).

10. Myakoshina E.B., Saakyan S.V. Optical coherence tomography in the diagnosis of small choroidal melanoma. *Bulletin of Ophthalmology*. 2020;136(1):56–64 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma20201360156.

11. Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Yurovskaya N.N. Distant tumor-associated maculopathy in initial choroidal melanoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2011;3:41–45 (in Russ.).

12. Mashayekhi A., Schönbach E., Shields C.L., Shields J.A. Early subclinical macular edema in eyes with uveal melanoma: association with future cystoid macular edema. *Ophthalmol*. 2015;122:1023–1029. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.12.034.

13. Brovkina A.F., Stoyukhina A.S., Budzinskaya M.V., Musatkina I.V. About the mechanism of development of maculopathy in the localization of the choroidal tumor outside the foveolar zone. *Ophthalmology*. 2019;16(1S):49–55 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2019-1S-49-55.

14. Neroev V., Saakyan S., Myakoshina E. OCT Angiography in the diagnosis of small choroidal tumors. *J Global Pharma Technology*. 2018;10(5):249–256.

15. Sahakyan S.V., Myakoshina E.B., Khlgtayn M.R., Sklyarova N.V. OCT angiography in the diagnosis of primary melanoma and choroidal nevi. *Ophthalmology*. 2020;17(3):465–472 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3-465-472.

16. Ghassemi F., Mirshahi R., Fadakar K., Sabour S. Optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma and nevus. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:207–214. DOI: 10.2147/OPTH.S148897.

17. Valverde-Megías A., Say E.A., Ferenczy S.R., Shields C.L. Differential macular features on optical coherence tomography angiography in eyes with choroidal nevus and melanoma. *Retina*. 2017;37(4):731–740. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001233.

18. Li Y., Say E.A., Ferenczy S. et al. Altered parafoveal microvasculature in treatment-naïve choroidal melanoma eyes detected by optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2017;37(1):32–40. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001242.

19. Sahakyan S.V., Myakoshina E.B., Zakharova G.P., Harry D.D. Survival of patients with small to medium-sized uveal melanoma. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(21):18–22 (in Russ.). DOI: 10.33978 / 2307-3586-2020-16-21-18-22.

20. Clinical guidelines "Uveal melanoma", 2020. (Electronic resource.) URL: https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/uvealnaja_melanoma.pdf (access date: 07.08.2022) (in Russ.).

21. Nagarkatti-Gude N., Bronkhorst I.H.G., van Duinen S.G. et al. Cytokines and chemokines in the vitreous fluid of eyes with uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:6748–6755. DOI: 10.1167/iovs.12-10123.

22. Lee C.S., Jun I.H., Kim T. et al. Expression of 12 cytokines in aqueous humour of uveal melanoma before and after combined Ruthenium-106 brachytherapy and transpupillary thermotherapy. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:e314–e320. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02392.x.

23. Myakoshina E.B., Kulikova I.G., Balatskaya N.V. et al. Method for detecting an inflammatory component that promotes tumor growth in initial choroidal melanoma. Patent for the invention of the Russian Federation No. 2748528С1. Published 05.26.2021 (in Russ.).

24. Missotten G.S.O., Notting I.C., Schlingemann R.O. et al. Vascular endothelial growth factor A in eyes with uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1428–1434. DOI: 10.1001/archophth.124.10.1428.

25. Yang M., Kuang X., Pan Y. et al. Clinicopathological characteristics of vascular endothelial growth factor expression in uveal melanoma: a meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2014;2:363–368. DOI: 10.3332/ecancer.2013.336.

26. Hofman P., van Blijswijk B.C., Gaillard P.J. et al. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina: new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:861–866. DOI: 10.1001/archophth.119.6.861.

27. Garoon R.B., Shields C.L., Kaliki S., Shields J.A. Cystoid macular edema as the initial manifestation of choroidal melanoma. *Oman J Ophthalmol*. 2012;5:187–188. DOI: 10.4103/0974-620X.106104.

28. Li Y., Say E.A.T., Ferenczy S. et al. Cystoid macular edema as the initial manifestation of choroidal melanoma. *Retina*. 2017;37:32–40. DOI: 10.4103/0974-620X.106104.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мякошина Елена Борисовна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Россия, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; ORCID iD 0000-0002-2087-7155.

Саакян Светлана Вагвовна — д.м.н., профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Россия, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; ORCID iD 0000-0001-8591-428X.

Контактная информация: Мякошина Елена Борисовна, e-mail: myakoshina@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материале или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 07.01.2021.

Поступила после рецензирования 01.02.2021.

Принята в печать 24.02.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena B. Myakoshina — C. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology, the Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, 105062, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2087-7155.

Svetlana V. Saakyan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology, the Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya str., Moscow, 105062, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8591-428X.

Contact information: Elena B. Myakoshina, e-mail: myakoshina@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 07.01.2021.

Revised 01.02.2021.

Accepted 24.02.2021.