

**Диковская М.А.<sup>1</sup>, Кулешова О.Н.<sup>1</sup>, Лукша Е.Б.<sup>2</sup>, Короленко Т.А.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза»  
им. академика С. Н. Федорова» Минздрава России

<sup>2</sup>ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»  
Минздрава России

<sup>3</sup>ФГБУ «НИИ физиологии» СО РАМН

E-mail: dikovskayam@mail.ru

## **ПОИСК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИГЛАЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ, ИХ СИМУЛИРУЮЩИХ**

**Анализ результатов ультразвукового исследования 198 пациентов с акустическим симптомом «плюс» – ткани в глазу показал, что наиболее частая его причина увеальная меланома. Проведена оценка опухолевого кровотока в зависимости от размеров увеальной меланомы. Исследование концентрации ингибитора протеаз цистатина С в слезе показало увеличение его уровня у пациентов с новообразованиями в глазу по сравнению с контролем.**

**Ключевые слова:** увеальная меланома, внутриглазное новообразование, цистатин С, дуплексное сканирование.

### **Актуальность**

В офтальмологии остро стоят вопросы дифференциальной диагностики, так как опухоли и симулирующие их заболевания нередко имеют сходную клиническую картину, как собственно и опухоли различного происхождения [1, 3, 4]. А.Ф. Бровкиной (2002) предложено проводить дифференциальную диагностику увеальной меланомы (УМ) с более чем тридцатью патологическими состояниями. Это внутриглазные опухоли (ретинобластома, невус, гемангиома), пороки развития, псевдоопухоли (дисциформная возрастная макулодистрофия (ВМД), центральный серозный хориоретинит, серозная и геморрагическая отслойка хориоидеи и пигментного эпителия сетчатки, субретинальные и субхориоидальные кровоизлияния, хроническая гранулема и реактивный глиоз сетчатки) и т. д. [1, 2, 4].

Визуальной клинической оценке могут быть подвергнуты интраокулярные структуры при условии сохранения прозрачности светопреломляющих сред. В случаях помутнения оптических сред глаза, основным, а иногда и единственным, методом диагностики становится ультразвуковое (УЗ) исследование [3, 4].

Важным дополнительным методом исследования является анализ биологической жидкости, характерной для пораженной системы (кровь, слюна, спинномозговая жидкость, моча и др.). Применительно к органу зрения это слезная жидкость [5, 9].

В последнее время большое количество работ посвящено исследованию цистатина С, яв-

ляющегося внеклеточным эндогенным ингибитором цистеиновых протеаз, как возможного маркера ряда опухолей человека [6-12].

### **Цель работы**

Изучение частоты встречаемости наиболее характерных ультразвуковых признаков объемного внутриглазного образования опухолевого и неопухолевого происхождения и определение уровня концентрации ингибитора протеаз цистатина С в слезной жидкости у больных с объемным внутриглазным образованием.

### **Материалы и методы**

Проведен анализ результатов обследования 198 человек с объемным внутриглазным образованием, выявленным и подтвержденным при УЗ двухмерном В– сканировании. Из группы обследования были исключены случаи, когда диагноз неопухолевой природы образования был очевиден (субхориоидальные кровоизлияния после оперативных вмешательств, рубцовые стадии дисциформной ВМД, ретинит Коатса и т. п.) или же образование, выявленное при рутинном осмотре, не визуализировалось при УЗ исследовании и не определялась проминенция оболочек при оптической томографии сетчатки. Таким образом, группу наблюдения составили пациенты с различными внутриглазными опухолями, метастазами в хориоидею и подозрением на УМ, возникшим при первичном осмотре офтальмолога. Возраст пациентов составил от 0 до 89 лет ( $53,5 \pm 19$  лет). Мужчин было 71, женщин 127.

Диагноз устанавливали на основании стандартного офтальмологического осмотра, офтальмомикроскопии с асферической высокодиоптрийной лупой 78 диоптрий, фотографировании глазного дна, комплексного УЗ исследования, по показаниям выполняли флюоресцентную ангиографию и оптическую когерентную томографию сетчатки. Всем больным проводили общеклиническое обследование. Все пациенты с подозрением на онкологический процесс были осмотрены онкологом для исключения опухоли не глазной локализации и наличия метастазов УМ. Морфологическая верификация диагноза проведена у 41 пациента (20,7%). В 40 случаях гистологически доказана УМ, в 1 случае – ангиофиброма.

Анализ УЗ картины был проведен пациентам с ранее нелеченной меланомой хориоидеи и состояниями, симулирующими её. Проведение УЗ исследования глаза осуществлялось на ультразвуковом А-В сканере UD 1000 («Tomey») датчиком с частотой сканирования 10 МГц, транспальпебрально. Дуплексное сканирование орбиты и глаз проводилось на УЗ аппарате «Arlio XG» («Toshiba») линейным датчиком 7,5 МГц с использованием В-режима, импульсной доплерографии, цветного доплеровского картирования, энергетического доплеровского картирования в положении больного лежа.

Слезную жидкость для исследования набирали микроканюлей из нижнего конъюнктивального свода глаза в сухую герметичную пробирку в количестве 0,3-0,5 мл. Стимуляцию слезопродукции осуществляли посредством механического раздражения рецепторных окончаний тройничного нерва в слизистой оболочке глаза. Концентрацию цистатина С определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов Biovendor (Чехия) для количественного определения цистатина С человека.

Группу контроля для биохимических исследований слезной жидкости составили 20 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 70 лет без патологии органа зрения.

### Результаты и обсуждение

В результате анализа причин, приведших к возникновению акустического симптома «плюс-ткани» в глазу, выявлено, что из 198 пациентов, подозрительных на наличие внутри-

глазной опухоли, 29 (14,6%) – имели внутриглазное образование неопухолевой природы, а 169 (85,4%) – опухолевую и метастатическую природу образования. Причинами неопухолевого объемного внутриглазного образования явились: дисциформная ВМД в 19 (9,6%) случаях, субретинальное кровоизлияние в 9 (4,5%), воспалительный экссудат в 1 (0,5%) случае. Среди выявленных опухолевых образований подавляющее большинство составила УМ случаев (73,2%): у 114 – выявленная впервые и у 31 – ранее получивших органосохранное лечение. У 11 (5,6%) больных выявлен прогрессирующий и стационарный невус хориоидеи, у 4-х (2%) – ретинобластома, 3 пациента (1,5%) имели метастатическую болезнь, 2 (1%) – диффузную и узловую гемангиому, 1 (0,5%) – ангиофибром, 1 (0,5%) – лимфому, 1 (0,5%) астроцитому, 1 (0,5%) меланоцитому.

УЗ исследование у пациентов с диагностированной впервые меланомой выявило следующую форму образования: грибовидную у 23 пациентов (20%), чечевицеобразную (или же округлую, куполообразную) у 82 (72%), и неправильную форму в виде двух «горбов» у 9 (8%). Все УМ имели четкий ровный контур. Структура опухоли в большинстве случаев была средней эхоплотности. Частота развития вторичной отслойки сетчатки, акустический симптом «экскавации» хориоидеи, выявление кровотока в образовании и локализация «питающего сосуда» зависели от размеров УМ (табл. 1).

Отличительной чертой УЗ картины метастазов в хориоидею было значительное превалирование диаметра основания новообразования над его проминенцией (проминенция от 2 до 8 мм, а диаметр основания от 15 мм до 1/2 площади глазного дна), сложностью определения границ образования и высокой отслойкой сетчатки, даже при небольшом выстоянии образования.

УЗ картина при исследовании новообразований неопухолевой природы имела следующие особенности: часто образование было неправильной формы, имело четкий, но неровный край, отсутствовал симптом «экскавации хориоидеи». При рубцовой стадии ВМД образование имело, как правило, гиперэхогенной плотности структуру, при субретинальных кровоизлияниях эхоплотность зависела от давности процесса: свежие кровоизлияния имели пони-

женную, более старые – среднюю и высокую экзогенность. Размеры образования при ВМД составили: высота от 1,2 до 4,7 мм, диаметр основания от 6,0 до 10,4 мм; при кровоизлияниях высота от 2,9 до 5,7 мм, и диаметр основания от 7,5 до 17 мм, причем вертикальный диаметр основания образования, как правило, превышал горизонтальный.

Проведение дуплексного сканирования с цветным дуплексным картированием (ЦДК) у пациентов с УМ больших и средних размеров позволило выявить наличие кровотока в опухоли у подавляющего большинства. При данном исследовании у пациентов с малым размером УМ, минимальный размер опухоли, при котором был выявлен кровоток, составил 2,4 мм и был выявлен в 50% случаев (у 2-х из 4-х обследованных). При анализе гемодинамики в новообразованных сосудах опухоли выявлено, что максимальная систолическая скорость и индекс резистентности в артерии по мере роста опухоли от маленьких размеров до размеров с выстоянием до 8 мм увеличивается, при дальнейшем

же увеличении размеров опухоли – происходит уменьшение этих показателей. Максимальная скорость кровотока в вене не отличалась в группах с разным размером меланомы (табл. 2).

Дуплексное сканирование с ЦДК у пациентов с новообразованиями неопухоловой природы не выявило кровотока во внутриглазном образовании.

В результате исследования слезной жидкости выявлено, что уровень цистатина С в ней у пациентов с УМ выше, чем в контрольной группе. При сравнении пораженного и парного глаза в большинстве случаев уровень цистатина С был выше в неповрежденном глазу. В слезе пациентов с новообразованиями неопухоловой природы концентрация цистатина С так же была выше, чем в контрольной группе, но не имела значимого отличия от уровня в слезе пациентов с УМ (табл. 3).

При сравнении концентрации цистатина С в группе с меланомой хориоидеи не было выявлено зависимости его уровня от размеров опухоли, её локализации и морфологической структуры (табл. 4).

Таблица 1. УЗ-признаки УМ различного размера

УЗ признаки	Маленькие h<3 mm d<10 mm	Средние 3<h<5 mm 10<d<15 mm	Большие h>5 mm d>15 mm
Количество (% от общего количества меланом)	15 (13,2%)	25 (21,9%)	74 (64,9%)
Вторичная отслойка сетчатки (% от количества в данной группе по размеру)	–	16 (64,7%)	72 (97,3%)
Экскавация хориоидеи (% от количества в данной группе по размеру)	–	10 (40%)	71(95,9%)
Выявление кровотока в новообразовании (% от обследованных с помощью ЦДК в данной группе)	50	93	100

Таблица 2. Средние значения показателей гемодинамики в опухоли в зависимости от размера УМ

Исследуемый сосуд	Показатели гемодинамики	Маленькая (n=4)	Средняя (n=15)	Большая >5 (n=28)	От 5 до 8 мм (n=5)	Более 8 мм (n=23)
Артерия новообразованная	Максимальная систолическая скорость V <sub>max</sub> , см/с	9,5±0,7	23,4±18,1	24,5±21,2	28,8±34,5	23,8±19,2
	Индекс резистентности RI	66,5±6,4	77,2±15,1	77,1±12,9	79±13	76,7±13,3
Вена новообразованная	V <sub>max</sub> , м/с	7,0±1,4	4,0±1,4	4,9±2,8	4,5±2,1	5,0±3,0
Особенности роста новообразованных сосудов	периф	+	+			
	центр+периф			+	+	+

Таблица 3. Средние значения концентрации цистатина С (нг/мл) в слезе пациентов с УМ и неопухолевыми внутриглазными новообразованиями

Исследуемая биологическая жидкость	УМ	Неопухолевые образования	Контрольная группа
Слезка пораженного глаза	468.9±15.8 (n=43)	471.4±15.5 (n=11)	331.8±12.1 (n=24)
Слезка парного глаза	487.1±25.0 (n=35)	477.0±17.2 (n=8)	

Таблица 4. Средние показатели уровня Цистатина С в слезе в зависимости от размера опухоли (m)

	Маленькая (n=4)	Средняя (n=11)	Большая (n=24)		
			более 5 мм (все) (n=24)	От 5 до 8 мм (n=10)	Более 8 мм (n=16)
Уровень цистатина С в пораженном глазу, нг/мл	467,6	432,2	475,9	453,4	489,5
Уровень цистатина С в интактном глазу, нг/мл	470,6	505,4	492,9	458,6	511,3

### Выводы

Несмотря на большое количество заболеваний, имитирующих опухолевый процесс, причиной выявленного внутриглазного объемного образования, как правило, является онкологическое заболевание (85,4%).

Среди неопухолевых заболеваний, являющихся причиной появления в глазу акустического симптома «плюс» – ткани, наиболее частым является экссудативная форма возрастной макулодистрофии.

Комплексная оценка всех ультразвуковых характеристик образования с проминенцией более 2,4 мм в дополнении с другими методами обследования способствует правильной постановке диагноза. При опухоли меньших размеров значимость ультразвуковых методик уменьшается.

Исследование уровня ингибитора протеаз цистатина С, как возможного маркера онкологического процесса, является перспективным и нуждается в дальнейшем изучении.

8.02.2013

### Список литературы:

- Офтальмоонкология: рук-во для врачей / А.Ф.Бровкина, В.В.Вальский, Г.А.Гусев [и др.]; под ред. А.Ф. Бровкиной. – М.: Медицина, 2002. – 424 с.
- Амирян А.Г. Характер васкуляризации грибовидных увеальных меланом / А.Г. Амирян, А.Ф.Бровкина, В.Г.Лелюк // Офтальмология. – 2005. – №2. – С.29-33.
- Лелюк В.Г. Комплексное ультразвуковое исследование при увеальной меланоме / В.Г.Лелюк, А.Ф.Бровкина, А.Г.Амирян // Эхография. – 2004. – №2. – С.166.
- Катькова Е.А. Ультразвуковая диагностика объемных процессов органа зрения / Е.А.Катькова. – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2011. – 384 с.
- Семенова А.Л. Диагностические возможности иммунологического анализа слезной жидкости при кератоконусе / А.Л. Семенова, О.С.Слепова, М.Н.Коледицев // Офтальмология. – 2008. – №1. – С.46-50.
- Keppler D. Towards novel anti-cancer strategies based on cystatin function / D.Keppler // Cancer Lett. – 2006. – Vol. 235. – P.159-176.
- Короленко Т.А. Цистатины – биологическая роль и нарушения в патологии / Т.А.Короленко // Вест. РАМН. – 2008. – №4. – С.43-47.
- Короленко Т.А. Возрастные изменения содержания цистатина С и С-реактивного белка у здоровых лиц / Т.А.Короленко, М.С.Черканова, Т.Г.Филатова, И.Ю.Бравве // TERRA MEDICA nova. – 2007. – №1. – С.12-14.
- Мошетова Л.К., Волков О.А. Современное представление о слезной жидкости, значение её в диагностике / Л.К.Мошетова, О.А.Волков // Клинич. офтальмол.: РМЖ. – 2004. – №4. – С.138-139.
- Mussap M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C / M.Mussap, M.Plebani // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2004. – Vol. 41; №5-6. – P.467-550.
- Kos J, Lah TT. Cysteine proteinases and their endogenous inhibitors: target proteins for prognosis, diagnosis and therapy in cancer (review) / J.Kos, T.T.Lah // Oncol Rep. – 1998. – Vol.5; №6. – P.1349-1361.
- Barka T. Cystatins in human tear fluid / T. Barka, P.A.Asbell, H.Noen, A.Prasad // Curr Eye Res. – 1991. – Vol.10; №1. – P.25-34.

Сведения об авторах:

**Диковская Мария Андреевна**, заведующая офтальмологическим отделением  
Новосибирского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза»  
имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России

**Кулешова Ольга Николаевна**, профессор кафедры офтальмологии НГМУ, врач-офтальмолог  
Новосибирского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза»  
имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России, доктор медицинских наук

**Лукша Елена Борисовна**, врач ультразвуковой диагностики  
ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»  
Минздрава России, кандидат медицинских наук  
630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

**Короленко Татьяна Александровна**, заведующая лабораторией клеточной физиологии и биохимии,  
профессор, доктор медицинских наук, ФГБУ «НИИ физиологии» СО РАМН  
630000, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова 4

**UDC: 617.7 – 006**

**Dikovskaya M.A., Kuleshova O.N., Luksha E.B., Korolenko T.A.**

E-mail: dikovskayam@mail.ru

**SEARCH FOR ADDITIONAL MARKERS FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INTRAOCULAR TUMORS AND DISEASES, THEIR SIMULATED**

Analysis of the ultrasound results of 198 patients with acoustic symptom «plus» – tissue in the eye showed that the most common reason for it was uveal melanoma. The estimation of tumor blood flow was held depending on the size of uveal melanoma. Concentration study of protease inhibitor cystatin C in the tear showed an increase in its level in patients with the eye tumors compared to the control.

Key words: uveal melanoma, intraocular tumor, cystatin C, duplex scanning.

**Bibliography:**

1. Ophthalmooncology: A Guide for Physicians / A.F. Brovkina, V. Valsky, G.A. Gusev [et al]; ed. A.F. Brovkina. – Moscow: Medicine, 2002. – 424 p.
2. Amiryani A.G. The characteristics of uveal mushroom like melanoma / A.G. Amiryani, A.F. Brovkina, V.G. Lelyuk // Ophthalmology. – 2005. – Vol.2, N 2. – P.29-33.
3. Lelyuk V.G. Integrated ultrasound study in uveal melanoma / V.G. Lelyuk, A.F. Brovkina, A.G. Amiryani // Sonography. – 2004. – Vol. 5. – N 2. – P. 166.
4. Katkova E.A. Ultrasound diagnostics of tumor processes of the eye / E.A. Katkova. – M.: «Firm STROM», 2011. – 384 p.
5. Semenov A.L. Diagnostic capabilities of tears immunological analysis in cases of keratokonus / A.L. Semenov, O.S. Slepova, M.N. Koledintsev // Ophthalmology. – 2008. -Vol.5. – P. 46-50.
6. Keppler D. Towards novel anti-cancer strategies based on cystatin function / D. Keppler // Cancer Lett. – 2006. – Vol. 235. – P. 159-176.
7. Korolenko T.A. Cystatins: biological role and changes in pathology / T.A. Korolenko // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2008. – N 4. – P.43-47.
8. Korolenko T.A. Age changes of the cystatin C and C-reactive protein concentration in healthy individuals / T.A. Korolenko, M.S. Cherkanova, T.G. Filatova, I.Y. Bravve // TERRA MEDICA nova. – 2007. – №1. – P.12-14.
9. Moshetova L.K. Modern concept of tears, its value in diagnostics / L.K. Moshetova, O.A. Volkov // Clinical Ophthalmol.: RMG. – 2004. – N4. – P.138-139.
10. Mussap M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C / M. Mussap, M. Plebani // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2004. – Vol. 41; N 5-6. – P. 467-550.
11. Kos J. Cysteine proteinases and their endogenous inhibitors: target proteins for prognosis, diagnosis and therapy in cancer (review) / J. Kos, T.T. Lah // Oncol Rep. – 1998. – Vol.5; N.6. – P. 1349-1361.
12. Barka T. Cystatins in human tear fluid / T. Barka, P.A. Asbell, H. Noen, A. Prasad // Curr Eye Res. – 1991. – Vol.10; №1. – P.25-34.