



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-11-17>

Клинико-морфологические аспекты развития вторичной офтальмогипертензии при увеальной меланоме

Е.Е. Гришина[✉], Г.Р. Сетдикова, И.Д. Ким, А.М. Богатырев, И.А. Лоскутов, Е.Р. Еремеева

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, д. 61/2-11, Москва, 129110, Россия

Как правило, офтальмогипертензией осложняются средние или большие по размерам меланомы. Патогенез стойкого повышения внутриглазного давления (ВГД) при увеальной меланоме (УМ) в настоящее время остается не до конца изученным. **Цель работы** — проанализировать механизмы развития вторичной офтальмогипертензии у пациентов с УМ. **Материал и методы.** Ретроспективно с 2015 по 2019 г. проанализированы истории болезни 26 пациентов с УМ T3N0M0-T4N0M0. Основная группа — 18 пациентов — имела вторичное монолатеральное повышение ВГД, в группу сравнения включили 8 пациентов с нормальным ВГД. Опухоли в обеих группах были сопоставимы по размеру. Пациентам проведено ликвидационное лечение (энуклеация/экзентерация) и выполнено гистологическое исследование энуклеированных глаз. **Результаты.** Морфологически во всех глазах с повышенным ВГД обнаружены выраженные патологические изменения угла передней камеры (УПК), радужки, цилиарного тела. Выделены доминирующие механизмы развития офтальмогипертензии: неоваскуляризация радужки и УПК; опухоль-ассоциированный хронический увеит; обструкция трабекулярной сети клеточными элементами (макрофагами, богатыми пигментом, форменными элементами крови, клетками воспалительного ряда); фиброзирование и деформация трабекулярной сети и шлеммова канала; смещение иридо-хрусталиковой диафрагмы с закрытием УПК; инвазия опухоли в УПК. **Заключение.** Изучение морфологических изменений у пациентов с УМ и проведение параллелей с уже известными неопухолевыми формами глаукомы могут помочь в поиске ранее не определявшихся рецепторов для разработки таргетных противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: патогенез; вторичная офтальмогипертензия; внутриглазное давление; увеальная меланوما; неоваскуляризация

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Гришина Е.Е., Сетдикова Г.Р., Ким И.Д., Богатырев А.М., Лоскутов И.А., Еремеева Е.Р. Клинико-морфологические аспекты развития вторичной офтальмогипертензии при увеальной меланоме. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (2): 11-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-11-17>

Clinical and morphological aspects of the development of secondary ophthalmic hypertension in uveal melanoma

Elena E. Grishina[✉], Galia R. Setdikova, Igor D. Kim, Alexander M. Bogatyrev, Igor A. Loskutov, Elizaveta R. Eremeeva

Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), 61/2 Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia
eyelena@mail.ru

Ophthalmic hypertension is mostly associated with medium- or large-sized melanomas. The pathogenesis of persistent IOP elevation in uveal melanoma is not fully understood at present. **Purpose.** To analyze the clinical and morphological mechanisms of the development of secondary ophthalmic hypertension in patients with uveal melanoma. **Material and methods.** The case histories of 26 patients with T3N0M0-T4N0M0 uveal melanoma were analyzed retrospectively from 2015 to 2019. The main group included 18 patients with secondary

monolateral IOP elevation while the control group was composed of 8 patients with normal IOP. Tumors in both groups were comparable in size. All patients underwent eradication treatment (enucleation/exenteration). Enucleated eyes were histologically examined. **Results.** Pronounced pathological changes of the iridocorneal angle, iris and ciliary body were found morphologically in all specimens with elevated IOP. The following dominating mechanisms of ophthalmic hypertension were detected: iris and anterior chamber angle neovascularization; tumor-associated chronic uveitis; obstruction of trabecular meshwork by cellular elements (pigment-rich macrophages, blood cells, inflammatory cells); fibrosis and deformation of trabecular meshwork and Schlemm's canal; closed angle glaucoma with lens-iris diaphragm shift; tumor invasion into the angle. **Conclusions.** Investigation of morphological changes in patients with UM and found resemblances with already studied non-tumor forms of glaucoma may help find previously undetectable receptors for the development of targeted anti-tumor drugs.

Keywords: secondary ophthalmic hypertension; pathogenesis; intraocular pressure; uveal melanoma; neovascularization

Conflict of interests: there is no conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Grishina E.E., Setdikova G.R., Kim I.D., Bogatyrev A.M., Loskutov I.A., Ereemeeva E.R. Clinical and morphological aspects of the development of secondary ophthalmic hypertension in uveal melanoma. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (2): 11-7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-11-17>

Меланома увеального тракта в Москве встречается с частотой 0,9 на 100 тыс. населения [1], при этом 90 % всех случаев приходится на долю хориоидальной меланомы [2, 3]. Вторичная глаукома развивается как в ходе развития увеальной меланомы (УМф), так и в качестве осложнения лучевой терапии опухоли. По данным С. Shields и соавт. [4], распространенность вторичной глаукомы у пациентов с УМ без проведенной ранее брахитерапии составляет 3 %. Однако, по данным Е.Е. Гришиной и соавт. [5], при больших размерах опухоли (стадия Т3N0M0-Т4N0M0) значительное повышение внутриглазного давления (ВГД) у больных УМ при первичном обращении к офтальмологу выявляется более чем в 20 % случаев.

УМ, при которой не проводилась лучевая терапия, осложняется вторичной глаукомой в результате разнообразных и сочетанных механизмов, всегда включающих несколько гипертензивных факторов [6]. Исключением является лишь редкая анулярная меланома радужки, приводящая к развитию вторичной офтальмогипертензии в 100 % случаев за счет опухолевой инфильтрации зоны основного пути оттока внутриглазной жидкости [7].

На практике механизмы развития вторичной глаукомы не всегда очевидны. Наблюдения показывают, что в подавляющем большинстве случаев офтальмогипертензией осложняются средние или большие по размерам меланомы. Но в то же время некоторые опухоли, схожие по размерам и локализации, не осложняются стойким повышением ВГД.

ЦЕЛЬ работы — клинико-морфологический анализ механизмов развития вторичной офтальмогипертензии у пациентов с УМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы истории болезни и операционный материал 26 пациентов (26 глаз) с диагнозом УМ в стадии IIIA–IIIC после проведенного радикального (ликвидационного) хирургического лечения (энуклеация или экзентерация) в офтальмологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. С.В. Владимирского с 2015 по 2019 г. Из них у 18 пациентов диагностировано монолатеральное повышение ВГД, обусловленное развитием внутриглазной опухоли (основная группа). В данной группе средний возраст больных составил 65,9 года (медиана — 68,9 года).

В группу сравнения было включено 8 пациентов с УМ и нормальным ВГД. В этой группе средний возраст больных составил 65,5 года (медиана — 64,5 года). Данные группы были сопоставимы по размеру опухоли, показатель первичной опухоли был не ниже стадии pT3.

Перед операцией помимо рутинного офтальмологического обследования всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование глаза с определением локализации и размеров опухоли, диафаноскопия и трансиллюминация. При отсутствии отека роговицы, обусловленного высоким ВГД, выполнялась гониоскопия. Пациентам с УМ в стадии Т4 проводили компьютерную томографию (КТ) и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) орбит. Для исключения метастазов УМ всем больным выполнены МРТ органов брюшной полости с контрастированием Гадоксетовой кислотой и КТ органов грудной клетки.

Стадирование УМ проведено согласно UICC TNM (8-й пересмотр, 2017) и Клиническим рекомендациям МЗ РФ от 2020 г. У 4 пациентов из основной группы имелся экстрасклеральный рост опухоли, 3 из них имели поражение всей полости орбиты (стадия Т4eN0M0), в связи с чем была выполнена экзентерация орбиты. У одного пациента имелась экстрасклеральная инвазия зрительного нерва размером до 5 мм (стадия Т4eN0M0), у остальных пациентов основной группы не выявлялся экстрасклеральный рост опухоли (стадия Т3N0M0). Таким образом, 15 пациентам была выполнена энуклеация пораженного глаза.

У 3 пациентов группы сравнения установлена стадия опухоли Т4aN0M0, у 5 пациентов — Т3a-bN0M0. Всем больным в данной группе произведена энуклеация пораженного глаза.

Энуклеированные глаза подвергались гистологическому исследованию. Материал фиксировали в 10 % забуференном растворе формалина, затем заливали в парафин по обычной методике. Серийные парафиновые срезы толщиной 3 мкм депарафинировали по стандартной схеме, затем окрашивали гематоксилином и эозином. Для оценки степени ретикулинового и коллагенового фиброза образцы окрашивали по Массону и проводили импрегнацию серебром.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что в основной группе материал распределен следующим образом: стадия pT3 выявлена у 12 пациентов, стадия pT4 — у 6 пациентов, при этом средний диаметр опухоли составил 15,8 мм (12,3–20,2 мм), а средняя толщина — 12,5 мм (7,1–17,4 мм). В основной группе у преобладающего большинства (13 больных) была меланома хориоидеи, далее в убывающем порядке диагностированы цилиохориоидальная (3 пациента) и иридоцилиохориоидальная (2 пациента) локализация. Меланома радужки выявлена у одного пациента. При микроскопическом исследовании в основной группе у 10 пациентов диагностирована верете-

ноклеточная меланома (G1) и у 7 — эпителиоидно-клеточная (G3). В одном случае определить гистологический тип не представлялось возможным из-за тотального некроза опухоли.

При первичном обращении к офтальмологу у пациентов основной группы было выявлено повышение ВГД от 27 до 60 мм рт. ст. (в среднем 40,4 мм рт. ст.). Болевые ощущения в глазу и снижение остроты зрения являлись основными жалобами пациентов.

В группе сравнения стадия pT3 диагностирована у 5 пациентов, стадия pT4 — у 3 пациентов. Средний диаметр опухоли составил 15,7 мм (13,1–23,0 мм), средняя толщина — 11,6 мм (7,3–18,2 мм). В данную группу вошло 7 пациентов с меланомой хориоидеи и один — с цилиохориоидальной локализацией опухоли. Гистологически G1 определен у 3 пациентов и G3 — у 5 больных.

Морфологически во всех глазах с повышенным ВГД обнаружено изменение как состояния радужно-роговичного угла, так и самой радужной оболочки. Патология УПК гистологически проявлялась либо изменением его профиля, либо наличием фиброзных изменений в данной области. При закрытом УПК обнаружены передние синехии, плотные сращения радужной оболочки и склеры (рис. 1, А, Б).

У большинства пациентов основной группы выявлены фиброзные изменения в цилиарном теле, носившие неравномерный характер и зачастую распространявшиеся на юкстаканаликулярную часть шлеммова канала в виде ретикулинового и/или коллагенового фиброза. Во всех таких случаях отмечена атрофия отростков цилиарного тела в виде их укорочения с исчезновением или уплощением эпителия и фиброзом стромы. Инвазия опухоли в цилиарное тело выявлена у 3 пациентов основной группы, при этом у 2 — с тотальным замещением цилиарного тела и выраженными признаками дистрофических изменений. Именно у этих пациентов выявлены некротические изменения радужной оболочки. В 20 % обнаружена обструкция УПК эритроцитами, лейкоцитами или макрофагами, богатыми пигментом, что также затрудняло отток водянистой влаги. Шлеммов канал был также изменен, отмечался люминальный фиброз, уплощение эндотелиоцитов и частичное их исчезновение, в отличие от образцов из группы сравнения. Кроме того, обнаружены изменения в юкстаканаликулярной части, изменялась форма пор, их размер, выявлено также утолщение септ между порами. Оценка строения радужки в основной группе выявила значимые изменения. Радужка была значи-

тельно тоньше. Обнаружена выраженная коллагенизация стромы (рис. 1, В). Рыхлая волокнистая соединительная ткань была полностью замещена ретикулиновыми волокнами или плотной коллагеновой сетью. Кроме того, морфологически значимые изменения затрагивали сосудистый слой радужки, выявлялся также неоангиогенез в переднем эпителии. Сосудистый слой был представлен плотной сетью из толстостенных разнокалиберных сосудов, без просвета между ними. При большем увеличении обнаруживались также многочисленные «зачатки» сосудов, просвет которых был сужен до точечного. Просматривались единичные пигментные рассеянные клетки, элементы хронического воспаления. В переднем эпителии обнаруживались многочисленные разнокалиберные сосуды без мышечной стенки (капилляры), в просвете которых просматривались эритроциты (рис. 2, А, Б).

В группе сравнения во всех случаях радужно-роговичный угол был открыт (рис. 3, А).

Морфологическая оценка состояния радужной оболочки пациентов из данной группы патологических изменений не выявила. Строма радужки состояла из рыхлой волокнистой соединительной ткани с рассеянными неизменными меланоцитами. Здесь располагались гладкие миоциты, образующие мышцы, суживающие или расширяющие зрачок. Сосудистый слой был представлен тонкостенными едва заметными сосудами, пространство между которыми заполнено рыхлой волокнистой соединительной тканью с единичными рассеянными пигментными клетками (рис. 3, Б). Патологических изменений цилиарного тела у пациентов с меланомой хориоидеи не наблюдалось.

Оценка морфологических изменений позволила выделить признаки доминирующих механизмов развития вторичной глаукомы (таблица, рис. 4, А–Ж): неоваскуляризация радужки и угла передней камеры; опухоль-ассоциированный хронический увеит; обструкция трабекулярной сети клеточными элементами (макрофагами, богатыми пигментом, форменными элементами крови, клетками воспалительного ряда); фиброзирование и деформация трабекулярной сети и шлеммова канала; смещение иридо-хрусталиковой диафрагмы с закрытием УПК; инвазия опухоли в УПК.

Как показывает таблица, инвазия опухоли в структуры УПК определена как единственная причина повышения ВГД у 4 пациентов с соответствующим иридоцилиарным расположением меланомы. Однако у одного пациента с иридоцилиохориоидальной меланомой УПК оставался интактным, и офтальмогипертензия развивалась исключительно вследствие

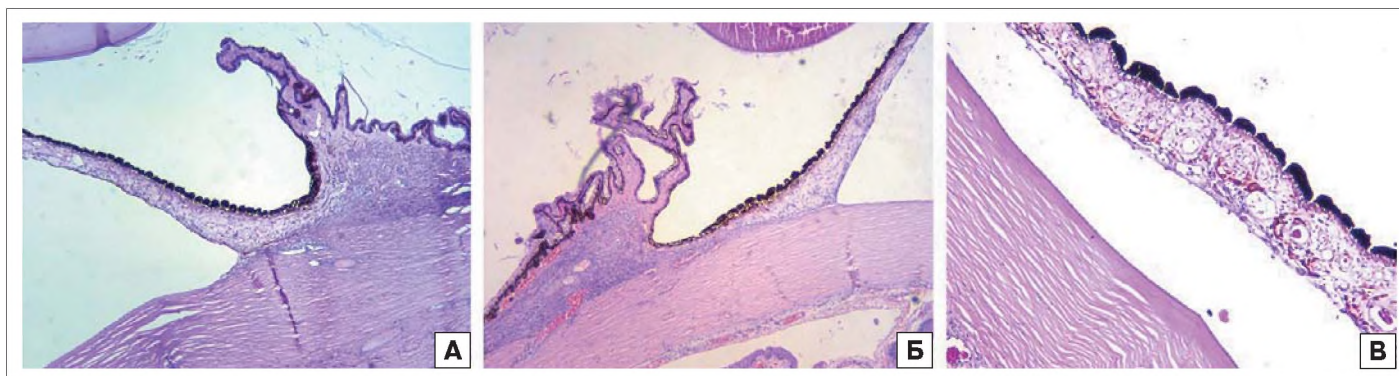


Рис. 1. Микропрепарат энуклеированного глаза пациента основной группы. А — передние синехии в области радужно-цилиарного угла. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$. Б — плотное сращение в области радужно-цилиарного угла. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$. В — строение радужки в основной группе, коллагенизация стромы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 1. Histopathology of the enucleated eye of the main group patient. А — anterior synechiae in the area of the angle. H and E staining, $\times 200$. Б — dense junction in area of anterior chamber angle. H and E staining, $\times 200$. В — iris structure in the main group, stroma collagenization. H and E staining, $\times 200$

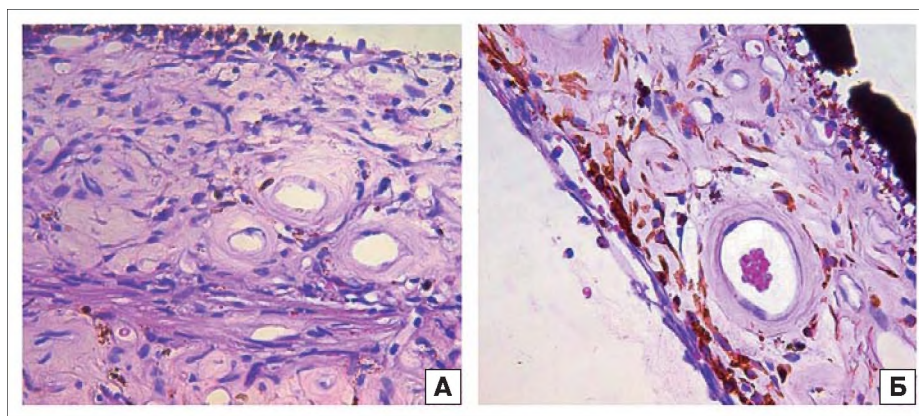


Рис. 2. Микропрепарат радужки пациента основной группы. А — строение радужной оболочки в основной группе. Сосудистый слой был представлен плотной сетью из толстостенных разнокалиберных сосудов, без просвета между ними. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$. Б — строение радужной оболочки в основной группе. В переднем эпителии обнаружены многочисленные разнокалиберные сосуды без мышечной стенки (капилляры), в просвете которых просматривались эритроциты. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Fig. 2. Histopathology of iris in the main group patient. A — the vascular layer was represented by a dense network of thick-walled multifarious vessels, without a lumen between them. H and E staining, $\times 400$. Б — in the anterior epithelium numerous multicaliber vessels without a muscular wall (capillaries) were found, in the lumen of which erythrocytes were seen. H and E staining, $\times 400$

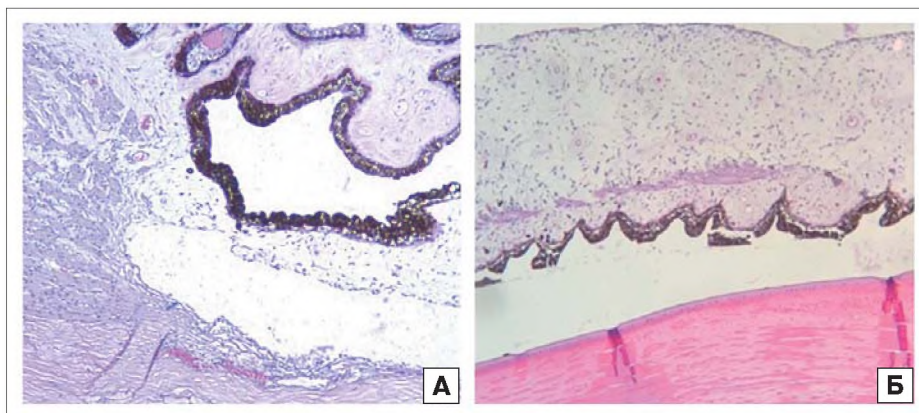


Рис. 3. Микропрепарат энуклеированного глаза пациента группы сравнения. А — угол передней камеры открыт. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$. Б — неизмененное строение радужки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 3. Histopathology of the enucleated eye of the control group patient. A — anterior chamber angle is open. H and E staining, $\times 200$. Б — unchanged iris structure. H and E staining, $\times 200$

Таблица. Характеристика пациентов с УМ и вторичной офтальмогипертензией
Table. Characteristic of the patients with uveal melanoma and secondary ophthalmohypertension

Пациент Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Возраст, лет Age, years	81	71	62	58	44	71	40	79	79	38	54	79	38	68	82	73	87	68
Локализация опухоли Tumor location	Хориоида Choroid								Иридоци- хориоидаль- ная Iridociliochoroidal	Цилиохориоидальная Ciliochoroidal	Радужка Iris	Цилиохориоидальная Ciliochoroidal	Хориоида Choroid					
Базальный диаметр опухоли, мм Basal diameter of the tumor, mm	20	17	15	16	15	18	15	18	17	15	18	15	Ангулярная Anular	16	16	12	15	19
Толщина опухоли, мм Tumor thickness, mm	7	10	13	13	12	12	14	16	11	12	17	13		10	11	10	15	15
Гистологический тип опухолевых клеток Histological type of tumor cells	G1	G3	G1	G1	G1	G1	G3	G1	G1	G1	G3	G1	G3	G3	G1	G3	GX	G3
Внутриопухолевые очаги некрозов Intratatumoral necrosis	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	—	—	—	+	+	—
Внутриопухолевые кровоизлияния Intratatumoral hemorrhage	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	+	+
Элементы микро- окружения опухоли Components of the tumor microenvironment	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Преобладающий механизм офтальмо- гипертензии Dominant mechanism of ocular hypertension	1							5			6			4		3	2	

Дополнительные механизмы офтальмо-гипертензии Additional mechanism of ocular hypertension	4						1						3				3	1
Внутриглазное давление, мм рт. ст. Intraocular pressure, mm Hg	32	48	38	60	42	27	60	46	36	30	60	46	43	32	29	33	30	35

Примечание. 1 — неоваскуляризация радужки и УПК, 2 — опухоль-ассоциированный хронический увеит, 3 — обструкция трабекулярной сети клеточными элементами, 4 — фиброзирование и деформация трабекулярной сети и шлеммова канала, 5 — смещение иридо-хрусталиковой диафрагмы с закрытием УПК, 6 — инвазия опухоли в УПК.

Note. 1 — neovascularization of the iris and anterior chamber angle, 2 — tumor-associated chronic uveitis, 3 — obstruction of trabecular meshwork by cellular elements, 4 — fibrosis and deformation of trabecular meshwork and Schlemm's canal, 5 — lens-iris diaphragm shift with anterior chamber angle closure, 6 — tumor invasion into anterior chamber angle.

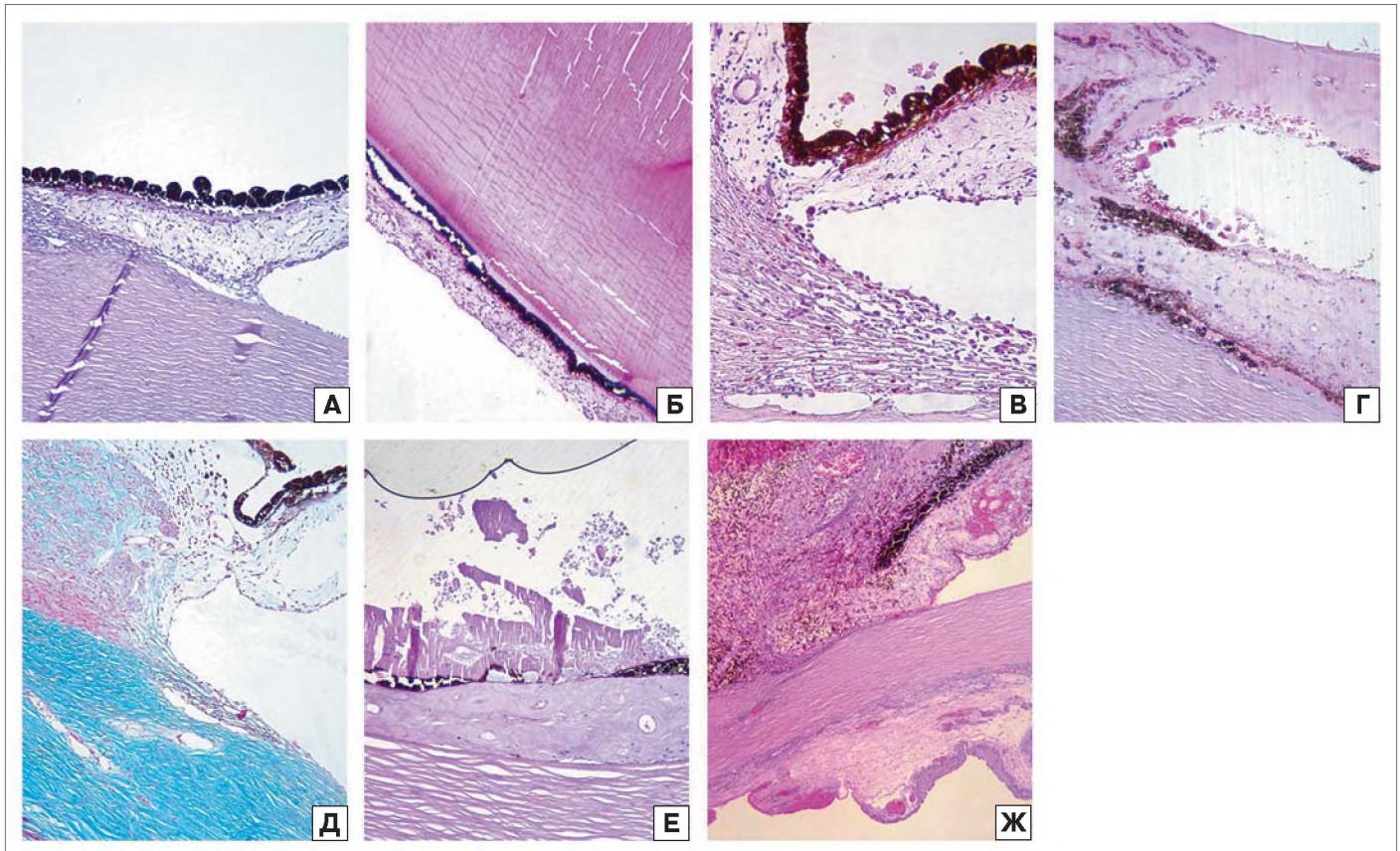


Рис. 4. Механизмы развития вторичной глаукомы, ассоциированной с УМ. А — неоваскуляризация радужки и угла передней камеры. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$. Б — опухоль-ассоциированный хронический увеит. Плотное сращение хрусталика с пигментным эпителием радужки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$. В, Г — обструкция трабекулярной сети клеточными элементами. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$. Д — смещение иридо-хрусталиковой диафрагмы с закрытием УПК. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$. Е — инвазия опухоли в УПК. Окр. гематоксилином и эозином. $\times 200$. Ж — фиброзирование и деформация трабекулярной сети и шлеммова канала. Окр. по Маллори. $\times 200$

Fig. 4. Mechanisms of secondary glaucoma associated with uveal melanoma. A — neovascularization of the iris and anterior chamber angle. H and E staining, $\times 200$. B — tumor-associated uveitis. H and E staining, $\times 200$. B, Г — obstruction of trabecular network by cells; H and E staining, $\times 200$. Д — closed angle glaucoma with lens-iris diaphragm shift; H and E staining, $\times 200$. E — tumor invasion into the angle. H and E staining, $\times 200$. Ж — fibrosis and deformation of trabecular network and Schlemm's canal; Mallory's trichrome stain, $\times 200$

смещения иридо-хрусталиковой диафрагмы опухолевыми массами. При цилиохориоидальной локализации у одного больного с открытым УПК выявлены фиброзирование и деформация трабекулярной сети и шлеммова канала, а также частичная обструкция трабекулы форменными элементами крови. У пациентов с меланомой хориоидеи наблюдались все указанные механизмы развития вторичной офтальмогипертензии, за исключением опухолевой инвазии в УПК.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных хотелось бы отметить, что выделение первичного механизма офтальмогипертензии у больных УМ на поздних этапах зачастую затруднительно. Повышение ВГД, ассоциированное с увеальной меланомой, развивается в результате многих, связанных друг с другом, процессов [6]. С увеличением размеров УМ в водянистой влаге чаще обнаруживают высокие концентрации воспалительных медиаторов (хемокинов, интерлейкинов и др.) [8].

Они продуцируются как самими опухолевыми клетками, так и их микроокружением, способствуя росту, инвазии, метастазированию опухоли, а также ингибированию противоопухолевой активности [9]. Кроме того, сталкиваясь с гипоксией и дефицитом питательных веществ, быстрорастущая меланома подвергается очаговому некрозу. Цитоплазматическое содержимое разрушенных клеток действует как провоспалительный и способствующий развитию опухоли цитокин [10]. В отличие от внутриглазной жидкости (ВГЖ), которая возобновляется, стекловидное тело может аккумулировать провоспалительные факторы благодаря своим застойным свойствам. Результатом действия подобных биологически активных агентов может стать привлечение лейкоцитов, частично оседающих в УПК, а также опухоль-ассоциированный увеит, характерным признаком которого является образование передних и задних синехий. Таким образом, источниками вторичной офтальмогипертензии воспалительного генеза могут стать обструкция трабекулярного аппарата форменными элементами и зрачковый блок соответственно. Кроме того, уменьшение оттока ВГЖ приводит к изменению ее реологических свойств и нарастанию концентрации цитокинов, что замыкает «порочный круг» офтальмогипертензии.

Повышение ВГД при неоваскуляризации радужки и УПК связано с формированием фиброваскулярной мембраны, создающей барьер перед трабекулярной сетью в виде передних синехий. В патогенезе неоваскулярной глаукомы неопухолового генеза первичным звеном является гипоксия и ишемия сетчатки, которая стимулирует продукцию проангиогенных факторов (VEGF, IGF, FGF, PDGF, IL-6 и др.) окружающими тканями и формирование фиброваскулярной мембраны радужки и УПК [11]. УМ в процессе своего роста также сталкивается с недостатком кислорода и питательных веществ и, кроме того, создает подобный дефицит в окружающих здоровых тканях. Исследования ВГЖ, а также иммуногистохимический анализ опухоли у пациентов с УМ показывают высокие концентрации проангиогенных факторов в ВГЖ, а также их непосредственную продукцию опухолью [12, 13].

Морфологические изменения области трабекулярной сети и шлеммова канала у пациентов основной группы с открытым радужно-роговичным углом напоминают первичную открытоугольную глаукому (ПОУГ). Одной из центральных гипотез развития ПОУГ является повышение ригидности эндотелия, выстилающего внутреннюю стенку шлеммова канала, что влечет за собой снижение транспорта жидкости по основному пути [14]. Доказано, что данные изменения напрямую связаны с фибрированием трабекулярного аппарата, в частности юкстаканаликулярной сети, являющейся физиологическим субстратом эндотелия шлеммова канала [14]. Однако в условиях наличия морфологически значимых фиброзных изменений у нескольких пациентов основной группы (2 из 18) следует отметить не только выраженную коллагенизацию в области юкстаканаликулярной сети и шлеммова канала, но и обтурацию трабекулы форменными элементами крови. Повышение ВГД также определено при «меланоматической глаукоме», описанной еще в 1970 г. М. Yanoff, Н. Scheie [15], что обусловлено скоплением в трабекуле макрофагов, насыщенных меланином [16].

Наблюдаемые нами явления опухоль-ассоциированного увеита, неоваскуляризация радужки и УПК, а также фибрирование и деформация трабекулярной сети и шлеммова канала, вероятно, связаны с продукцией в УМ плейотропных цитокинов (например, TGF), а также матриксных металлопротеиназ (ММР) и их тканевых ингибиторов (ТИМР). Лабораторные иммунологические исследования УМ демон-

стрируют сверхэкспрессию опухолевыми клетками, а также их микроокружением различных биоактивных пептидов, обладающих мощными провоспалительными, ангиогенными и фиброгенными свойствами [17–22]. Более того, исследования, посвященные оценке роли TGF β , ММР, TIMP и других агентов в развитии первичной и различных типов вторичной открытоугольной глаукомы неопухолового генеза, подтверждают их существенное значение в молекулярных механизмах нарушения оттока ВГЖ [23–25].

Интересно, что у 4 больных при назначении комбинированной гипотензивной местной терапии (ингибиторы карбоангидразы — дорзоламид, бринзоламид; бета-блокаторы — тимолол; альфа-2-адреномиметики — бримонидин) удалось снизить ВГД без полной его компенсации и временно уменьшить болевой синдром. Необходимо подчеркнуть, что гипотензивный эффект достигается лишь у небольшого количества пациентов с УМ, однако в такой ситуации временное уменьшение выраженного болевого синдрома позволяет провести весь комплекс необходимых обследований для подготовки пациента с тяжелыми соматическими заболеваниями к ликвидационному хирургическому лечению опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы развития вторичной офтальмогипертензии при УМ, имитирующие самые разные типы глаукомы неопухолового генеза, так или иначе связаны с множеством растормаживающих факторов, высвобождающихся в ответ на рост опухоли. Детальное исследование морфологических изменений у пациентов с УМ и проведение параллелей с уже изученными неопуховыми формами глаукомы могут помочь в поиске ранее не определявшихся рецепторов для разработки таргетных противоопухолевых препаратов. В свою очередь, дальнейшее изучение молекулярных механизмов прогрессирования УМ поможет внести ясность в патогенез этого многоликого заболевания с целью поиска точек приложения таргетных препаратов.

Литература/References

1. Гришина Е.Е., Лернер М.Ю., Гемдзян Э.Г. Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве. Альманах клинической медицины. 2017; 45 (4): 321–5. [Grishina E.E., Lerner M.Yu., Gemdzian E.G. Epidemiology of uveal melanomas in Moscow. Almanac of Clinical Medicine. 2017; 45 (4): 321–5 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325>
2. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment and survival. Ophthalmology. 2011; 118 (9): 1881–5. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040>
3. Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., et al. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. Retina 2012; 32 (7): 1363–72. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e31824d09a8>
4. Shields C.L., Shields J.A., Shields M.B., Augsburger J.J. Prevalence and mechanisms of secondary intraocular pressure elevation in eyes with intraocular tumors. Ophthalmology. 1987; 94 (7): 839–46. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(87\)33537-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(87)33537-7)
5. Гришина Е.Е., Богатырев А.М., Лоскутов И.А. Офтальмогипертензия, ассоциированная с увеальной меланомой. Причины диагностических ошибок. Национальный журнал глаукома. 2021; 20 (4): 45–9. [Grishina E.E., Bogatirev A.M., Loskutov I.A. Ophthalmic hypertension associated with uveal melanoma. Causes of diagnostic errors. Natsional'nyi zhurnal glaukoma. 2021; 20 (4): 45–9 (in Russian)]. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-4-45-49>
6. Бровкина А.Ф. Вторичная глаукома при внутриглазных опухолях. РМЖ. Клиническая Офтальмология. 2003; 4 (2): 49. [Brovkina A.F. Secondary glaucoma in intraocular tumors. Russian journal of clinical ophthalmology. 2003; 4 (2): 49 (in Russian)].
7. Demirci H., Shields C.L., Shields J.A., Eagle Jr R.C., Honavar S. Ring melanoma of the anterior chamber angle: a report of fourteen cases. Am. J. Ophthalmol. 2001; 132 (3): 336–42. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)01051-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)01051-0)
8. Castella A.P., Bercher L., Zografos L., Egger E., Herbert C.P. Study of the blood-aqueous barrier in choroidal melanoma. Br. J. Ophthalmol. 1995; 79 (4): 354–7. <https://doi.org/10.1136/bjo.79.4.354>

9. Lin W.W., Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (5): 1175–83. <https://doi.org/10.1172/jci31537>
10. Lee S.Y., Ju M.K., Jeon H.M., et al. Regulation of Tumor Progression by Programmed Necrosis. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2018; 2018: 3537471. <https://doi.org/10.1155/2018/3537471>
11. Senthil S., Dada T., Das T., et al. Neovascular glaucoma - a review. *Indian J. Ophthalmol.* 2021; 69 (3): 525–34. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1591_20
12. Dunavoelgyi R., Funk M., Sacu S., et al. Intraocular activation of angiogenic and inflammatory pathways in uveal melanoma. *Retina.* 2012; 32 (7): 1373–84. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e318239e299>
13. Boyd S.R., Tan D.S., de Souza L., et al. Uveal melanomas express vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor and support endothelial cell growth. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86 (4): 440–7. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.4.440>
14. Stamer W.D., Braakman S.T., Zhou E.H., et al. Biomechanics of Schlemm's canal endothelium and intraocular pressure reduction. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2015; 44: 86–98. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.08.002>
15. Yanoff M., Scheie H.G. Melanomalytic glaucoma. Report of a case. *Arch. Ophthalmol.* 1970; 84 (4): 471–3. <https://doi.org/10.1001/archophth.1970.00990040473013>
16. Van Buskirk E.M., Leure Du Pree A.E. Pathophysiology and electron microscopy of melanomalytic glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1978; 85 (2): 160–6. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)75942-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)75942-2)
17. Lai K., Conway R.M., Crouch R., Jager M.J., Madigan M.C. Expression and distribution of MMPs and TIMPs in human uveal melanoma. *Exp. Eye Res.* 2008; 86 (6): 936–41. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2008.03.010>
18. Esser P., Grisanti S., Bartz-Schmidt K. TGF-beta in uveal melanoma. *Microsc. Res. Tech.* 2001; 52 (4): 396–400. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20010215\)52:4%3C396::aid-jemt1024%3E3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20010215)52:4%3C396::aid-jemt1024%3E3.0.co;2-v)
19. Usui Y., Tsubota K., Agawa T., et al. Aqueous immune mediators in malignant uveal melanomas in comparison to benign pigmented intraocular tumors. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017; 255 (2): 393–9. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3541-5>
20. Nagarkatti-Gude N., Bronkhorst I.H., van Duinen S.G., Luyten G.P., Jager M.J. Cytokines and chemokines in the vitreous fluid of eyes with uveal melanoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (11): 6748–55. <https://doi.org/10.1167/iov.12-10123>
21. Мякошина Е.Б., Куликова И.Г., Балацкая Н.В., Катаргина Л.А., Саакян С.В. Роль хемокинов классов CXC и CC у больных с увеальной меланомой. *Вестник офтальмологии.* 2021; 137 (4): 31–7. [Myakoshina E.B., Kulikova I.G., Balatskaya N.V., Katargina L.A., Saakyan S.V. The role of CXC and CC chemokines in patients with uveal melanoma. *Vestnik Oftalmologii.* 2021; 137 (4): 31–7 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113704131>
22. Саакян С.В., Захарова Г.П., Мякошина Е.Б. Клеточное микроокружение увеальной меланомы: клинико-морфологические корреляции и предикторы неблагоприятного прогноза. Молекулярная медицина, 2020; 18 (3): 27–33. [Saakyan S.V., Zakharova G.P., Myakoshina E.B. Cellular microenvironment of uveal melanoma: clinical and morphological correlations and predictors of bad prognosis. *Molecular medicine* 2020; 18 (3): 27–33 (in Russian)]. <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-03-04>
23. Свинаярева Д.И., Чурносоев М.И. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2020; 136 (4): 146–50. [Svinareva D.I., Churnosov M.I. The role of metalloproteinases in the development of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftalmologii.* 2020; 136 (4): 146–50 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136041146>
24. Ronkko S., Rekonen P., Kaarniranta K., et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the chamber angle of normal eyes and patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2007; 245 (5): 697–704. <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0440-1>
25. Igarashi N., Honjo M., Yamagishi R., et al. Crosstalk between transforming growth factor β -2 and Autotaxin in trabecular meshwork and different subtypes of glaucoma. *J. Biomed. Sci.* 2021; 28 (1): 47. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00745-3>

Вклад авторов в работу: Е.Е. Гришнина, Г.Р. Сетдикова — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи и значимая переработка ее содержательной части; И.Д. Ким — сбор данных и их интерпретация, значимая переработка содержательной части статьи; А.М. Богатырев, Е.Р. Еремеева — сбор данных и их интерпретация; И.А. Лоскутов — редактирование, финальная подготовка проекта статьи к публикации.

Author's contribution: E.E. Grishina, G.R. Setdikova — concept and design of the study, writing and of the article and significant revision of the content; I.D. Kim — data collection and interpretation of the results, significant revision of the content of the article; A.M. Bogatyrev, E.R. Ereemeeva — data collection, analysis and interpretation; I.A. Loskutov — editing and final preparation of the article.

Поступила: 24.12.2021. Переработана: 18.01.2022. Принята к печати: 28.01.2022

Originally received: 24.12.2021. Final revision: 18.01.2022. Accepted: 28.01.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, д. 61/2-11, Москва, 129110, Россия

Елена Евгеньевна Гришнина — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник офтальмологического отделения, ORCID 0000-0003-2668-9136

Галия Равилевна Сетдикова — д-р мед. наук, заведующая отделением морфологической диагностики отдела онкологии, ORCID 0000-0002-5262-4953

Игорь Дмитриевич Ким — врач-ординатор кафедры офтальмологии и оптометрии, ORCID 0000-0001-7575-5043

Александр Михайлович Богатырев — младший научный сотрудник офтальмологического отделения, ORCID 0000-0002-6877-0023

Игорь Анатольевич Лоскутов — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии и оптометрии, руководитель офтальмологического отделения, ORCID 0000-0003-0057-3338

Елизавета Романовна Еремеева — младший научный сотрудник отделения морфологической диагностики отдела онкологии, ORCID 0000-0003-0635-8743

Для контактов: Елена Евгеньевна Гришнина, eyelena@mail.ru

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 61/2, Schepkina St., Moscow, 129110, Russia

Elena E. Grishina — Dr. of Med. Sci., professor, principal chief researcher, ophthalmology department, ORCID 0000-0003-2668-9136

Galia R. Setdikova — Dr. of Med. Sci., head of the morphology diagnostics unit, department of oncology, ORCID 0000-0002-5262-4953

Igor D. Kim — resident, ophthalmology department, ORCID 0000-0001-7575-5043

Alexander M. Bogatyrev — junior researcher, ophthalmology department, ORCID 0000-0002-6877-0023

Igor A. Loskutov — Dr. of Med. Sci., professor, chair of ophthalmology and optometry, head of the ophthalmology department, ORCID 0000-0003-0057-3338

Elizaveta R. Ereemeeva — pathologist, morphology diagnostics unit, department of oncology, ORCID 0000-0003-0635-8743

Contact information: Elena E. Grishina, eyelena@mail.ru