

Я.О. Груша, Э.Ф. Ризопулу,
А.А. Федоров, И.А. Новиков

МЕЙБОГРАФИЯ

ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ВЕК



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	5
Глава 1. Нормальная анатомия век.	8
Глава 2. Диагностика злокачественных новообразований век.	30
2.1. Общая характеристика диагностических подходов.	30
2.1.1. Классификация злокачественных опухолей век эпителиального происхождения.	30
2.1.2. Общие статистические сведения.	35
2.1.3. Существующие диагностические методики.	37
Мейбография	38
Оценка функционального состояния мейбомиевых желез. . .	43
2.2. Разработка и модификация диагностических методик.	46
2.2.1. Материал исследования	46
2.2.2. Методы диагностики.	47
Осмиевый тест	47
Физические основы инфракрасной мейбографии и принцип применения мейбографа на базе щелевой лампы. . .	48
Выбор оптимальных спектральных характеристик инфракрасного мейбографа	50
Выбор оптимальных линейных оптических характеристик детектора.	52
Возможность использования поляризованного инфракрасного излучения	54
Модифицированная мейбография. Практическое применение	55
Гистологическое исследование удаленных фрагментов века с новообразованием.	60
2.3. Результаты диагностических исследований при новообразованиях края века	61
2.3.1. Результаты обследования пациентов с новообразованиями век с применением осмиевого теста	62
2.3.2. Результаты обследования пациентов с новообразованиями век с применением модифицированной мейбографии	65
2.3.3. Результаты гистологического исследования удаленных новообразований век	72
Клинический случай № 1	75
Клинический случай № 2	78
Глава 3. Заключение	81
Список литературы	87

ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ВЕК

2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

2.1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЕК ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В настоящее время наиболее полной является классификация новообразований по системе TNM 2009 г. (табл. 2.1), которая учитывает анатомическое распространение опухоли, наличие или отсутствие регионарных и отдаленных метастазов [111].

Классификация злокачественных опухолей век основывается на различных параметрах: определении локализации, стадии и глубины распространения опухолевого процесса, наличия метастазов (в том числе отдаленных), анализа гистогенеза рака, который позволяет определить тип опухоли, степень дифференцировки и др. Оценка состояния лимфатических узлов для установления стадии проводят при помощи клинического осмотра и инструментальных исследований [1, 9].

Согласно классификации по TNM 2007 г., к гистологическим типам рака века относят: БКР, плоскоклеточный рак, рак слюнных желез, рак из клеток Меркеля, рак придатков кожи, саркому [31].

Выделяют следующие степени дифференцировки рака век по TNM, 2007 г. [31]:

- Gx — оценка степени дифференцировки невозможна.
- G1 — высокодифференцированная опухоль.
- G2 — умеренно дифференцированная опухоль.
- G3 — низкодифференцированная опухоль.
- G4 — недифференцированная опухоль.

Таблица 2.1

Классификация рака век по TNM (2009) [111]

Распространенность первичной опухоли (Т)	Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (N)	Отдаленные метастазы (M)
<p>Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли (включая случаи спонтанной регрессии опухоли, а также ошибки при хирургическом удалении опухоли); T0 — отсутствие первичной опухоли; Tis — карцинома <i>in situ</i>; T1 — опухоль 5 мм или менее в наибольшем измерении, не врастает в хрящевую пластину века или край века;</p>	<p>Nx — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов; N0 — поражения регионарных лимфатических узлов нет; N1 — наличие метастазов в регионарных лимфоузлах</p>	<p>Mx — наличие отдаленных метастазов оценить невозможно; M0 — отдаленных метастазов нет; M1 — наличие отдаленных метастазов</p>
<p>T2a — опухоль более 5 мм, но не более 10 мм в наибольшем измерении, или любого размера опухоль, врастающая в хрящевую пластину либо в край века; T2b — опухоль более 10 мм, но не более 20 мм в наибольшем измерении, или любого размера опухоль, прорастающая веко на всю толщину; T3a — опухоль более 20 мм в наибольшем измерении, или любого размера опухоль, врастающая в прилежащие структуры глаза либо глазницы, или любого размера опухоль с периневральной инвазией; T3b — опухоль, полное удаление которой требует энуклеации глаза, экзентерации орбиты или резекции кости; T4 — опухоль нерезектабельна из-за массивного вовлечения структур глаза, глазницы, лицевого черепа или головного мозга</p>		

В международной гистологической классификации опухолей кожи Всемирная организация здравоохранения 2006 г. выделяет следующие морфологические формы БКР [75]:

- поверхностную;
- узловую (солидную);
- микроузловую;
- инфильтративную;
- фиброэпителиальную;
- с придатковой дифференцировкой;
- базальноплоскоклеточную карциному с ороговением.

В международной гистологической классификации опухолей кожи Всемирная организация здравоохранения 2006 г. выделяет следующие морфологические формы плоскоклеточного рака [75]:

- акантолитическую;
- веретенклеточную;
- веррукозную;
- псевдососудистую;
- аденоплоскоклеточную.

Существуют определенные сложности, связанные с отсутствием до настоящего времени единой клинической классификации БКР века. Ниже приведены классификации разных авторов.

Согласно классификации Greiter и Tritsch (1957), выделяется четыре формы БКР: узелковая; язвенная; разрушающая; поверхностная [34].

Классификация БКР по Т. Венкеи и Я. Шугар 1962 г. [8] включает следующее.

1. Опухолевый тип:
 - а) крупноузелковая форма;
 - б) конглобированная форма;
 - в) бородавчатая форма;
 - г) мелкоузелковая (цирцинатная) форма;
 - д) опухолево-язвенная форма.
2. Язвенный тип:
 - а) разъедающая язва Джекоба (*ulcus rodens*);
 - б) прободающая базалиома (*basalioma terebrans*).
3. Поверхностный тип:
 - а) экземоподобная форма;
 - б) рубцовая атрофическая форма;
 - в) пигментная форма.

L.H. Goldberg отдельно выделяет инфильтративную форму, для которой характерны более агрессивный рост и высокая частота рециди-

вов, а также базосквамозную форму, имеющую клинические и гистологические особенности, характерные как для базальноклеточного, так и для плоскоклеточного рака кожи [59].

Классификация БКР по Л.Н. Goldberg, 1996 г. [59] такова.

1. Поверхностная форма.
2. Узловая форма.
3. Инфильтративная форма:
 - а) морфеаподобная;
 - б) неморфеаподобная.
4. Базосквамозная форма.
5. Рецидивирующая форма.

В иностранной литературе, как правило, выделяют несколько форм БКР кожи: нодулярную; поверхностную; морфеаподобную; пигментированную [47, 126]. Клинически выделяемая нодулярная форма БКР является наиболее часто диагностируемой (60–75% всех форм базалиом) [126]. Принято считать, что из нее образуются все остальные формы БКР. Рост нодулярной формы часто сопровождается образованием эрозий и язв. Новообразование обладает преимущественно местноразрушающим ростом с предельно низким уровнем метастазирования [47].

- Нодулярная (узловая) форма БКР характеризуется формированием восковидного, полупрозрачного, твердого на ощупь округлого узелка диаметром 2–5 мм и более, цвета неизменной кожи (микроузловая разновидность базалиомы). В течение нескольких лет за счет периферического роста, как правило, опухоль приобретает плоскую форму, достигая в диаметре 20 мм и более. Поверхность такой базалиомы гладкая, через полупрозрачную или жемчужную бляшку различного размера просвечивают расширенные полнокровные капилляры (телеангиэктазии) [84]. В результате слияния нескольких узлов базалиомы может сформироваться фестончатый опухолевый очаг с валикообразным краем и бугристой поверхностью. Центральная часть узла базалиомы часто изъязвляется и покрывается корочкой, после удаления которой появляется точечное кровотечение, затем корочка нарастает снова, маскируя язвенный дефект (язвенная форма базалиомы). В ряде случаев изъязвление становится более значительным, переходя в инфильтративную форму базалиомы. В большинстве случаев образование растет медленно, по некоторым данным — 0,5 мм в течение 70 дней [47]. Многие авторы не выделяют язвенный и узловый тип, а объединяют их в одну узловую форму, считая, что

заболевание начинается с образования узла, который в дальнейшем увеличивается в размере и распадается с образованием язвы [47, 113, 119, 126].

- Гистологически нодулярная форма БКР определяется как ограниченная зона раковых клеток, так называемая «мяч для гольфа», внутри которой находятся солидные дольки атипичных базалоидных клеток, ограниченных по периферии клетками палисадной структуры. Клетки БКР компактно расположены, напоминают ядра базального слоя эпидермиса, но, в отличие от последних, лишены межклеточных мостиков, как правило, мономорфны и не подвержены анаплазии, склонны инфильтрировать окружающие ткани в различных направлениях. Клетки нодулярной формы БКР характеризуются большими овальными ядрами и состоят в основном из органелл с небольшим количеством цитоплазмы. В сравнении со здоровыми клетками в злокачественных клетках опухоли ядерно-цитоплазматическое соотношение выше [16, 17, 22, 26].
- Поверхностная форма БКР состоит из мелких солидных очагов, связанных с базальным слоем эпидермиса, словно «сползающих» с него в дерму. Распространяется она только по поверхности кожи в виде эритематозных возвышений. Поверхностная форма БКР наименее злокачественная, может существовать десятилетиями, лишь медленно увеличиваясь в размерах [48, 81].
- Пигментированная форма БКР отличается диффузной пигментацией в связи с наличием в ее клетках меланина. Между клетками опухоли наблюдается большое число меланоцитов с высоким содержанием гранул меланина. Этот подтип опухоли редко встречается среди представителей европеоидной расы [47, 83].
- Морфеаподобная форма БКР составляет около 6% всех случаев данного вида рака. Клинически проявляется как рубец или маленькое пятно. Эти зоны изредка могут кровоточить или изъязвляться. Данная форма является агрессивным вариантом опухоли с особой клинической и гистологической картиной. Отличается мощным разрастанием стромы, иногда с глубокой инфильтрацией мышечной ткани [47, 120].

В настоящее время принято выделять две группы БКР: хорошо дифференцированные (низкий риск) и умеренно, плохо дифференцированные и недифференцированные (высокий риск) [47]. Так, большая часть БКР кожи тела — опухоли низкого риска. БКР высокого риска характеризуется локализацией в анатомических зонах высокого риска (зона середины лица, Н-зона — периокулярная зона, области носа,

ушей, бровей и висков; зоны эмбрионального слияния на лице); размером новообразования более 20 мм в диаметре; нечеткостью краев новообразования; морфеаподобной, инфильтративной или агрессивной формой БКР; перинеуральной или периваскулярной инвазией; рецидивом или нерадикально удаленным БКР [47, 91].

Современными исследованиями доказано, что гистологический подтип БКР является предиктором риска рецидива [67, 105]. Подтипы базалиом, описываемые термином «агрессивный характер роста» (микронодулярный, инфильтративный, склерозирующий и склеродермоподобный, или десмопластический), рецидивируют чаще, чем узловые и поверхностные БКР. К неагрессивным подтипам также относятся кератолитический, инфундибулокистозный варианты и фиброэпителиома Пинкуса. По последним данным, базосквамозные (базально-плоскоклеточные) карциномы включены в категорию «плоскоклеточный рак», а не БКР, как это было ранее. Базосквамозные карциномы — опухоли, одна часть которых гистологически выглядит как БКР, а другая — как плоскоклеточный рак [88, 108]. Некоторые базосквамозные опухоли развиваются в результате наложения БКР и прилегающего плоскоклеточного рака; однако могут встречаться истинно бифенотипические новообразования, многие из них начинали свое развитие как БКР, а впоследствии подверглись выраженной частичной плоскоклеточной метаплазии. Тем не менее риск метастазирования таких опухолей определяется плоскоклеточным компонентом. По этой причине для получения более точных данных такие карциномы рекомендуется рассматривать как плоскоклеточный рак [89].

2.1.2. ОБЩИЕ СТАТИСТИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Диагностика злокачественных новообразований век эпителиального происхождения основана на клиническом, инструментальном и морфологическом подходах.

Наиболее частым раком кожи является БКР, который встречается, по разным данным, в 75–80% случаев [2, 23, 32, 72, 104]. Причем частота поражения БКР кожи головы и шеи достигает 85%, другая часть немеланомных опухолей, как правило, представлена плоскоклеточным раком [52]. БКР — это злокачественное новообразование, происходящее из неороговевающих клеток базального слоя эпидермиса, являющееся наиболее частым типом рака кожи у людей. БКР определяется Всемирной организацией здравоохранения как «местно инвазивная, медленно распространяющаяся опухоль, редко метастазирующая, воз-

никающая из эпидермиса или волосяных фолликулов» [67]. Чаще всего БКР появляется на участках кожи, подверженных прямому воздействию ультрафиолетовых лучей, и возникает в основном на веках и носу [47, 103, 107, 112, 119].

Периокулярная область требует особого внимания, в связи с тем что 90–95% всех злокачественных опухолей кожи представлено БКР. При этом 5–10% всех раковых опухолей кожи располагается на веках. По разным данным, БКР периокулярной области чаще поражает нижнее веко (43–57,5%), медиальный кантус (22,1–26%), верхнее веко (12%) и латеральный кантус (4,2–8%), а также в 4,2% случаев отмечают сочетанное поражение нижнего, верхнего век, кантусов, глазного яблока и параорбитальных структур [11–13, 34, 47, 51, 68, 85]. Около 20–40% базалиом в периокулярной области оказываются недиагностированными, что диктует необходимость более тщательного обследования этой зоны [47]. По данным отечественных авторов, рак кожи век в стадии T1 и T2 выявляют в Москве только в 65,7% случаев, БКР в стадии T3 и T4 определяют у 34,2% больных [6]. Пик заболеваемости БКР приходится на возраст 70–79 лет (35,85%) [6, 7, 12, 13, 15, 60].

При отсутствии лечения опухоль может прорасти в орбиту, глазное яблоко, что приводит к необходимости экзентерации орбиты. В среднем от первых симптомов БКР до распространения в орбиту в случае первичного поражения проходит 3,5 года [76]. Прорастание в орбиту происходит, как правило, по надкостнице, и интракраниальное распространение может привести к фатальному исходу [67]. Периневральная инвазия обнаруживается в 19% случаев у пациентов с орбитальным вовлечением при БКР век [114, 126]. Факторами риска развития орбитальной инвазии БКР являются: локализация и предшествующие рецидивы опухоли, ее большой размер, агрессивный гистологический подтип БКР, предшествующая периневральная инвазия [85]. Орбитальная инвазия возникает при расположении первичного очага опухоли в области медиального кантуса в 53,6–56,2%, нижнего века — в 20,3–35,7%, верхнего века — в 4,7–7,1% и латерального кантуса — в 3,6–18,7% случаев при отсутствии своевременного лечения [17, 104].

Более агрессивные типы БКР описаны у мужчин. Орбитальная инвазия опухоли встречается в 77% случаев у представителей этого пола [62, 76, 78, 109, 124]. Такая высокая частота инвазии опухоли в орбиту отчасти связана с более поздней диагностикой БКР у мужчин [82].

Наименее агрессивными гистологическими подтипами БКР являются нодулярный и поверхностный типы, наиболее агрессивными —

инфильтративный, морфеоподобный/склерозирующий и базосквамозный типы, которые составляют 5–7% всех случаев БКР кожи. Показано, что в 80% случаев орбитальной инвазии при БКР этому грозному осложнению предшествовала инфильтративная форма БКР [103, 104].

2.1.3. СУЩЕСТВУЮЩИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ

В настоящее время основным методом диагностики злокачественных опухолей век в практике офтальмолога является биомикроскопическое исследование с помощью щелевой лампы. Клинические особенности различных типов БКР подробно описаны в предыдущем разделе.

Помимо клинической диагностики, применяется цитологическое исследование мазка-скарификата с эрозированных участков, что в некоторых случаях позволяет верифицировать диагноз. Для цитограмм базалиом характерны небольшие гиперхромные клетки с нерезко выраженными признаками атипичности, которые располагаются в виде плотных тканевых клочков, комплексов, тяжей или отдельных групп (плотная сцементированность клеток). Фон препаратов может быть представлен межучточным веществом, бесструктурными массами клеточного распада, а также ороговевающими чешуйками и роговыми массами. Однако при его очевидном удобстве данные этого диагностического метода зачастую оказываются недостоверными.

Используют также дерматоскопию для дифференциальной диагностики меланомы и пигментных типов БКР [29, 35, 36, 38]. В настоящее время метод используется и при беспигментных новообразованиях кожи [129, 130]. Несмотря на то, что именно беспигментные базалиомы преобладают у пациентов со светлой кожей [14, 74, 102], критерии ее идентификации изучены недостаточно хорошо [58, 106].

Ультразвуковая биомикроскопия — метод высокоточного ультразвукового исследования переднего отрезка глаза, в частности роговицы и конъюнктивы. Методика нашла применение также и в диагностике новообразований век. Ультразвуковая биомикроскопия позволяет измерить размер опухоли, получить информацию о структурных особенностях новообразования, оценить степень инвазивного роста угла передней камеры глаза, цилиарного тела, склеры, что имеет важное значение как для планирования объема хирургического вмешательства, так и для анализа результатов лечения. Ультразвуковое исследование с использованием доплерографии с цветовым доплеровским кодированием — новая неинвазивная высокоинформативная технология дуплексного сканирования со спектральным доплеровским анализом,

которая позволяет выявить структуру злокачественных опухолей век, инвазию окружающих тканей и распространенность в глубжележащие ткани (в орбиту, внутрь глаза), а также степень васкуляризации опухолевой ткани [5]. По нашим данным, размеры БКР при стандартном измерении и при ультразвуковой биомикроскопии сопоставимы. Однако ультразвуковая биомикроскопия позволяет измерять глубину инвазии новообразования в толщу века при нодулярной форме БКР, что особенно важно при больших новообразованиях.

Также ультразвуковая биомикроскопия показала высокую эффективность при диагностике нодулярных форм БКР, в частности в выявлении крупных кист, расположенных внутри узла опухоли. По нашему мнению, ультразвуковую биомикроскопию целесообразно использовать при язвенных формах БКР.

Мейбография

Мейбография представляет собой метод визуализации МЖ *in vivo*. Впервые исследование МЖ в инфракрасном (ИК) свете было описано R. Tapie в 1977 г. [115]. Метод визуализации МЖ осуществлялся путем трансиллюминации (подсвечивания) века белым светом со стороны кожи. Традиционная мейбография основана на кожной трансиллюминации века с регистрацией изображений МЖ на черно-белой пленке, на ИК-пленке, с использованием ближних инфракрасных камер (NIR charge-couple device), ИК-камер (charge-couple device). В то время методика была дорогостоящей и времязатратной, могла сопровождаться болевыми ощущениями у пациентов, так как была контактной. Из-за описанных сложностей метод контактной мейбографии (трансиллюминации) представлял интерес лишь в научном плане, а в клинической практике его использование было ограничено. Со временем стали проводить видеосъемку мейбографии, процедура ее выполнения упростилась, стоимость снизилась. Сравнительно недавно, около 10 лет назад появилась методика бесконтактной мейбографии, основанная на использовании осветительных ИК-фильтров и регистрирующей ИК-лучи камеры при освещении века со стороны конъюнктивы при его выворачивании [41, 127]. Делались неоднократные попытки использовать мейбографию в качестве бесконтактного метода визуализации МЖ. Однако не удавалось получить достаточно контрастного изображения.

В последнее время все чаще появляются сообщения о клиническом применении бесконтактной мейбографии в офтальмологической прак-

тике [41, 43, 97]. Мейбография — многообещающая современная неинвазивная методика морфологической оценки состояния МЖ. Принцип бесконтактной мейбографии заключается в следующем: предполагается, что здоровые интактные МЖ обладают свойством аутофлуоресценции и выглядят белесоватыми полосками на темном фоне. И наоборот, темные зоны в проекции МЖ предположительно указывают на их «выпадение» (потерю), повреждения МЖ с накоплением особых субстанций или поражения МЖ, связанные с дефицитом или отсутствием мейбума.

Существуют различные подходы к регистрации изменений МЖ методом мейбографии: при бесконтактной мейбографии после выворота века исследуют его внутреннюю поверхность при освещении ИК-светом с длиной волны 720 нм и более (в этом случае МЖ имеют белый цвет) на аппаратах Торсон, Japan [41, 69]. При контактной мейбографии (трансиллюминации) исследование проводят со стороны наружной поверхности века без его выворачивания (в этом случае МЖ имеют темный цвет) при использовании ИК-света более короткой длины волны, в частности это исследование можно осуществить на аппарате LipiView II Ocular Surface Interferometer, TearScience, Inc., USA, а также на аппарате для витрэктомии с оптико-волоконным источником света, снабженным устройством для трансиллюминации (Millenium system, Bausch & Lomb, San Leandro, CA, USA) [55, 87, 121].

При помощи конфокального микроскопа HRT (Heidelberg Retina Tomograph II — Rostock Cornea Module, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany) также пытались исследовать структуру МЖ, однако качество изображения тоже оказывается невысоким [79]. Предпринимаются попытки визуализировать МЖ на аппаратах ОСТ (Optical Coherent Tomograph) высокого разрешения когерентного ИК-света длиной волны 1060 нм, при этом изображения, полученные в 2D-режиме, показывали протоки МЖ и ацинусы МЖ, но 3D-картина протоков МЖ больше напоминала сосуды [49]. Существуют публикации, в которых исследователи сумели визуализировать 3D-картину МЖ у пациентов на приборе оптической когерентной томографии FD-ОСТ (Fourier-Domain Optical Coherent Tomograph) с использованием FDML лазерного луча с длиной волны 1310 нм. В сравнении с ИК-мейбографом прибор имеет более высокую разрешающую способность и позволяет детально увидеть МЖ и оценить диаметр и объем ацинусов МЖ, диаметр центрального протока, объем МЖ, процентное отношение МЖ к общему объему тарзальной пластинки века [65].

Наряду с положительными особенностями метод имеет ряд неудобств, связанных с тем, что для осуществления ОСТ-исследования МЖ необходимо два исследователя: один из них держит веко пациента в вывернутом состоянии, а второй проводит исследование.

При этом очень важно, чтобы исследователь выполнял процедуру, стараясь не двигаться сам и не смещать вывернутое веко, поскольку даже минимальные колебания дают множественные артефакты. Длительность процедуры на FD-ОСТ составляет 4,2 с, в то время как в предыдущих попытках оценки МЖ на ОСТ длительность исследования занимала 166,4 с (AS-ОСТ). При оценке желез на FD-ОСТ используется цифровая обработка данных с отсечением ненужных структур, таких как конъюнктива, а также других артефактов (воздух, блики), разрешение изображения остается низким и зона визуализации железы в режиме 3D очень невелика. В связи с этим, если МЖ верхних век еще удастся визуализировать (их больше по количеству и они длиннее), оценить МЖ нижних век либо крайне затруднительно, либо невозможно, что связано с очень небольшим размером исследуемого поля — 5×2 мм, которое располагается в центральной части верхнего века. По мнению авторов исследования, данная методика может быть применима при ранних стадиях дисфункции МЖ, развитии атрофических изменений в железах [65].

В других работах исследователи регистрировали несколько изображений МЖ для создания более целостной картины бесконтактной мейбографии на аппарате SD-ОСТ, длина волны ИК-части которого составляет 840 нм (OCT device, Cirrus™ HD-OCT 4000, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, California, USA) [87]. В приведенном исследовании были проанализированы такие виды изменений МЖ, как их укорочение, искривленность, расширение протоков, прерывистость или истончение стенок. Вероятно, описанные выше особенности МЖ позволят на ранних стадиях выявлять непереносимость контактных линз, вероятность развития аллергических реакций, непереносимость антиглаукомных препаратов, неудовлетворительные результаты рефракционной хирургии и др. [87, 117]. Очень привлекательно выглядит возможность оценивать структуру МЖ на уже ставшем рутинным аппарате оптической когерентной томографии. Особую ценность в этом случае представляет бесконтактность метода проведения исследования, которая лишена вероятности раздражения глазной поверхности, что свойственно контактной мейбографии. Наряду с этим, качество изображений также остается недостаточно высоким, целостной картины МЖ

всего века получить не удастся, кроме того, в подавляющем большинстве случаев требуется времязатратная и трудоемкая дополнительная обработка изображений.

Отечественные исследователи использовали ИК-бесконтактную мейбографию для оценки дисфункции МЖ в следующей модификации: изображение желез получали на экране немидриатической фундус-камеры, оснащенной ИК-камерой (TOPCON TRC-NW 300, Tokyo, Japan), предназначенной для фоторегистрации глазного дна. Фиксацию изображения желез проводили камерой, встроенной в мобильный телефон, однако такой подход также не позволил получить достаточно четкие снимки [33].

В другом исследовании использовалась ИК-мейбография для визуализации новообразований века и дифференциальной диагностики между халазионом и карциномой слезных желез века [90]. Обследование осуществляли с помощью щелевой лампы, снабженной камерой (Sony) и системой для проведения ИК-бесконтактной мейбографии (TOPCON Corporation, Tokyo, Japan). Так, было показано, что при халазионе (5 пациентов) отмечается низкая рефлективность новообразования при мейбографии с участками высокой рефлективности и обычным свечением нормальных тканей по периферии; при карциноме слезных желез (3 пациента) рефлективность новообразования повышена, в то время как рефлективность окружающих тканей снижена. В двух случаях была проведена резекция новообразования века по поводу карциномы слезных желез на основании данных мейбографии, показывающих более обширное поражение МЖ, в отличие от биомикроскопии. Гистологическое исследование подтвердило чистоту краев резецированного образования в обоих случаях карцином. В третьем случае резекцию века произвели по границам здоровых тканей по данным биомикроскопии и без учета данных мейбографии, которая показывала более обширную, чем при биомикроскопии, зону поражения. Поскольку гистологическое исследование выявило остаточные опухолевые клетки в краях резецированного образования, удаленного только по данным биомикроскопии, резекцию проводили повторно с последующим подтверждением чистоты краев удаленного фрагмента века от опухолевых клеток. Методика была использована для проведения дифференциальной диагностики образований века и предоперационной оценки зон скрытого роста опухоли [90].

Мы полагаем, что внимания заслуживает подход авторов с целью проведения дифференциальной диагностики между халазионом и аде-

нокарциномой сальной железы, однако считаем, что выборка в данной публикации была нерепрезентативна, а качество полученных изображений недостаточно для их объективной оценки. В сущности, описанные изменения больше напоминают бесструктурную массу МЖ, липидного секрета и нормальных тканей. К примеру, при аденокарциноме сальной железы на фотографиях отмечается не просто низкая рефлективность здоровых желез, они практически неразличимы. Это может быть связано как с недостаточной четкостью изображений, так и с плохо подобранным фокусом.

Наиболее часто мейбографию используют для оценки состояний глазной поверхности [96, 97, 125]. Существует определенная классификация МЖ по данным мейбографии на интактные и пораженные. Интактные железы имеют зеброподобный паттерн, равномерную длину и наполняемость секретом, располагаются на определенном расстоянии друг от друга и распределяются по всему веку. Кроме того, используются и другие морфологические критерии, такие как форма, контур и кривизна желез века [96, 98]. Наиболее часто пораженные железы характеризуются «выпадением» (их отсутствием или неразличимостью) в зоне исследования [70]. По общему мнению, сложности в обработке снимков мейбографии объясняются низкой контрастностью, неодинаковой освещенностью, отсутствием резкости изображения и др. [70]. Так, для получения изображения удовлетворительного качества делаются попытки использовать компьютерные программы и сложные математические уравнения для устранения вышеперечисленных артефактов.

В настоящее время создаются новые авторские алгоритмы для более точной оценки МЖ с четким различением здоровых и пораженных век, основанные на средней длине изгибов желез и среднем показателе энтропии [70, 99]. В другой методике используются такие параметры, как длина центрально расположенной МЖ и расстояние между соседними железами, однако изменение этих показателей не всегда ассоциируется с дисфункцией МЖ [43].

Сводные данные различных методик оценки «выпадения» МЖ при дисфункции МЖ представлены в табл. 2.2.

Полной автоматизации в определении степени «выпадения» желез век добиться не удастся, поэтому на определенных этапах оценки возникает необходимость в ручной корректировке изображений [43, 57, 121]. Основными параметрами оценки состояния МЖ являются «выпадение» (потеря) МЖ, укорочение и частичная потеря их визуализа-

ции, расширение протоков, их искривление. Выявление этих изменений может свидетельствовать о прогрессирующей дисфункции МЖ [39, 96, 98].

Таблица 2.2

Способы оценки степени «выпадения» мейбомиевой железы по разным данным [97]

Степень 0	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Источник
Нет потери МЖ	33% потери МЖ	34–66% потери МЖ	Более 66% потери МЖ		[96]
Нет частичных МЖ	Менее 25% изображения содержат частичные МЖ	25–75% изображения содержат частичные МЖ	Более 75% изображения содержат частичные МЖ		[92]
Нет потери МЖ	Зона потери МЖ менее 1/3 всей зоны МЖ	Зона потери МЖ от 1/3 до 2/3 всей зоны МЖ	Зона потери МЖ более 2/3 от всей зоны МЖ		[42]
Нет потери МЖ	Зона потери МЖ менее 25%	Зона потери МЖ 25–50%	Зона потери МЖ 51–75%	Зона потери МЖ более 75%	[98]

Другие авторы считают, что возможно сосуществование различных морфологических изменений желез, таких как расширение протоков МЖ, их атрофия, сужение, искривление, отсеченность, укорочение и «выпадение» (потеря) желез у пациентов с дисфункцией МЖ [43]. Цитированные выше авторы применяли бесконтактную ИК-мейбографию у пациентов с дисфункцией МЖ, синдромом сухого глаза, эндокринной офтальмопатией и др. Однако лишь в одной научной публикации сообщается о применении мейбографии при карциноме слезных желез как в трех случаях, причем полученные результаты неоднозначны.

Оценка функционального состояния мейбомиевых желез

Кроме визуализации МЖ, перспективной методикой является определение их функционального состояния. Впервые мейбометр был пред-

ложен С.К. Chew и соавт. в 1993 г. [50]. Для этого кольцо пластиковой ленты шириной 8 мм осторожно накладывали на край нижнего века с силой 15 г. Фиксацию осуществляли в средней трети нижнего века в течение 10 с. Отпечатанные липиды создали прозрачную полосу на поверхности ленты. Затем ленту сканировали через фотосенсор мейбометра и проводили количественную оценку секрета МЖ.

Описанный способ усовершенствован: кольцо из пластиковой ленты помещают в считывающую головку мейбометра, которую устанавливают на нулевую отметку. Корпусом аппланационного тонометра Гольдмана, установленного на щелевой лампе, зажимают рукоятку мейбометра. При взгляде пациента вверх аккуратно оттягивают нижнее веко и снимают отпечаток пленкой мейбометра со средней трети края века; время соприкосновения составляет 3 с. После этого ленту держат на воздухе 3 мин для испарения излишней слезы. Далее кольцо помещают в считывающую головку мейбометра. Отпечаток липидного секрета воспроизводится в виде черных полос, после чего проводят сканирование результатов, данные сохраняются в компьютере для денситометрического анализа [128].

В недавних публикациях все чаще встречается описание методики оценки качества секрета МЖ в аппарате (TearScience, Inc.), в котором создается стабильное давление, имитирующее сокращение круговой мышцы глаза во время обычного акта мигания. При давлении в течение 10–15 с на область средней трети века оценивают качество секрета МЖ по шкале от 0 до 3. Согласно данной шкале:

- 0 — чистый жидкостный секрет МЖ;
- 1 — непрозрачный, мутный жидкостный секрет МЖ;
- 2 — мутный секрет с примесью уплотненных элементов;
- 3 — плотный пастообразный секрет.

Выраженность функционирования МЖ оценивается по количеству активных желез как минимум из 8 в центральной части нижнего века по шкале:

- 0 — активны 5 МЖ или более;
- 1 — активны 3–4 МЖ;
- 2 — активны 1–2 МЖ;
- 3 — нет активных МЖ [54, 69, 71, 117, 121].

Другим способом оценки функциональной активности МЖ является измерение толщины липидного слоя слезной пленки на роговице и конъюнктиве (LipiView II Ocular Surface Interferometer, TearScience, Inc.). Метод основан на явлении интерференции белого света, отраженного от липидной пленки. В результате интерференции на приборе реги-

стрируются зоны разных цветов. Интенсивность цветовой гаммы оценивается визуально по специальной шкале интерферометра. Преимуществом данного способа является возможность количественной регистрации толщины липидного слоя на разных участках глазной поверхности [55]. Так, в группе пациентов с дисфункцией МЖ показатель качества липидного слоя слезы оказался достоверно ниже, чем в группе нормы [40, 55, 69, 117]. Помимо количественной оценки липидного слоя слезной пленки, некоторые исследователи с помощью цветowych паттернов при интерферометрии оценивали качество секрета МЖ по шкале от 1 до 5 [55, 69]. С учетом того что толщина липидного слоя слезной пленки зависит от активности секреции множества МЖ, расположенных на верхнем и нижнем веках, практически невозможно определить локализацию пораженных МЖ, в частности при опухолевой инвазии.

Принято считать, что структурные нарушения МЖ должны приводить к снижению продукции липидного секрета. Однако в некоторых работах делается вывод об отсутствии связи между этими явлениями. Например, при дисфункции МЖ на ранних стадиях развития процесса при обструкции выводных протоков МЖ показано снижение секреции липидного секрета при отсутствии каких-либо структурных изменений по данным мейбографии. При этом на более продвинутой стадии обструкции протоков МЖ с развитием их атрофии отмечается снижение секреции мейбомиевых желез (СМЖ) при соответствующих структурных изменениях по данным мейбографии. В определенных случаях отмечается обструкция нескольких МЖ с развитием их атрофии при нормальном и даже повышенном уровне секреции желез [69].

В НИИ глазных болезней А.А. Федоров и соавт. разработали метод оценки функционального состояния МЖ по наличию липидов в маск-отпечатке интермаргинального пространства век на миллипоровом фильтре после окрашивания в парах осмиевой кислоты, обладающей липотропными свойствами [25, 28]. Применение осмиевого теста описано в диссертационной работе М.К. Пимениди (2011), в которой осмиевый тест использовали для диагностики компьютерного зрительного синдрома при оценке функциональной активности МЖ век в баллах [27]. В литературе отсутствуют сведения о применении данной методики в диагностике злокачественных новообразований век.

Наряду с различными видами диагностики наиболее точной и общепризнанной является биопсия новообразования века с последующей гистологической оценкой типа опухоли, на основании чего решается вопрос об объемах резекции века. Послеоперационное гистологическое

исследование удаленных фрагментов век с опухолью позволяет наиболее точно определить тип опухоли и радикальность ее резекции.

Расположение новообразования на веках выводит тактику лечения за пределы общепринятых методов лечения, так как стандартные методики малоприменимы. Это связано с анатомическими особенностями и близостью глазного яблока. Описано применение химио-, криотерапии, облучения, лазерной эксцизии для лечения этих новообразований. Однако при локализации опухоли на крае века использование таких подходов, как правило, невозможно и сопряжено с тяжелыми осложнениями: выраженными рубцовыми изменениями, сложностями в дифференциальной диагностике с рецидивом опухоли; нарушениями структуры века, неопределенностью трактовки гистологической картины; развитием грубой деформации края века, лагофтальма, роговичного синдрома.

2.2. РАЗРАБОТКА И МОДИФИКАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

2.2.1. МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» с 2011 по 2016 г. и охватывает период наблюдения за больными с 2006 по 2016 гг. Всего в настоящее исследование вошли 109 человек (из них 92 пациента с новообразованиями век и 17 — без патологии век, составивших контрольную группу).

Исследование включало диагностический и хирургический аспекты. Все пациенты прошли стандартное офтальмологическое обследование: измерение остроты зрения, внутриглазного давления, полей зрения, биомикроскопию в поликлиническом отделении ФГБНУ «НИИ глазных болезней». Во время подготовки к оперативному лечению всем пациентам проводили пальпацию регионарных лимфатических узлов (с целью выявления распространения опухолевого процесса), общее клиническое обследование, исследование крови на свертываемость, уточняли наличие инфекций, оценивали изменения уровня глюкозы крови; в обязательном порядке все пациенты проходили рентгенографию или флюорографию грудной клетки, выявляли также наличие сопутствующих патологий с консультацией профильных специалистов в случае необходимости.