

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

САМКОВИЧ

Елена Владиславовна

**КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ
МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ**

3.1.5 – офтальмология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Панова Ирина Евгеньевна
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Эпидемиологические аспекты, классификация, особенности развития и клинического течения меланомы хориоидеи.....	15
1.1.1 Эпидемиология меланомы хориоидеи.....	15
1.1.2 Развитие и динамика роста меланомы хориоидеи	16
1.1.3 Особенности и роль ангиогенеза в развитии меланомы хориоидеи	17
1.1.4 Клиническая картина и классификация меланомы хориоидеи ...	28
1.2 Мультимодальный диагностический подход в изучении кровоснабжения меланомы хориоидеи.....	34
1.2.1 Комплексное ультразвуковое исследование в диагностике и изучении сосудистой сети меланомы хориоидеи	35
1.2.2 Ангиография с индоцианином зеленым в диагностике и изучении сосудистой сети меланомы хориоидеи	39
1.2.3 Оптическая когерентная томография – ангиография в диагностике и изучении сосудистой сети меланомы хориоидеи	42
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Общая характеристика клинического материала	46
2.2 Клинические методы обследования органа зрения.....	48
2.3 Инструментальные методы обследования	49
2.3.1 Методика ультразвукового исследования.....	49
2.3.2 Методика ангиографии с индоцианином зеленым	54
2.3.3 Методика оптической когерентной томографии – ангиографии	56
2.4 Статистическая обработка полученных результатов	58

Глава 3 МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ОЦЕНКЕ КРОВОСНАБЖЕНИЯ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ	59
3.1 Ангиография с индоцианином зеленым в выявлении сосудистой сети и в оценке ангиоархитектоники меланомы хориоидеи	59
3.2 Диагностические возможности оптической когерентной томографии – ангиографии в идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи малых и средних размеров в сопоставлении с данными ангиографии с индоцианином зеленым	77
3.2.1 Оптическая когерентная томография – ангиография в идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи малых и средних размеров.....	77
3.2.2 Оптическая когерентная томография – ангиография в сопоставлении с данными ангиографии с индоцианином зеленым в идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи малых и средних размеров.....	80
3.3 Изучение особенностей кровоснабжения меланомы хориоидеи на основе применения ультразвукового исследования с цветовым доплеровским картированием в сопоставлении с данными ангиографии с индоцианином зеленым при различных биометрических характеристиках опухоли	84
3.3.1 Ультразвуковое исследование в режиме цветового доплеровского картирования в оценке кровоснабжения меланомы хориоидеи.....	85
3.3.2 Ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием в сопоставлении с данными ангиографии с индоцианином зеленым в изучении особенностей кровоснабжения меланомы хориоидеи	91
3.4 Ультразвуковая гистография в определении характера вакуляризации опухоли	97

3.5 Алгоритм оценки кровоснабжения опухоли в диагностике меланомы хориоидеи.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Меланома хориоидеи (МХ) является одной из самых злокачественных опухолей органа зрения и характеризуется возможностью развития метастазов, летального исхода в различные сроки от начала лечения (Бровкина А.Ф., 2002; Саакян С.В. с соавт., 2012; Яровой А.А. с соавт., 2017; Гришина Е.Е. с соавт., 2018; Virgili G., 2007; Singh A., 2011; Damato V. et al., 2014; Nathan P., 2016). Данная категория злокачественных новообразований относится к солидным опухолям, развитие которых возможно как *de novo*, так и вследствие злокачественной трансформации невусных клеток (Бровкина А.Ф., 2002; Зиангирова Г.Г. с соавт., 2003, Shields C.L. et al., 2009). Поздняя диагностика МХ (III-IV Стадия – 2/3 больных) определяет необходимость разработки новых современных методов уточнённой инструментальной диагностики на ранних стадиях ее развития (Катькова Е.А., 2002, Ручко Т.А. с соавт., 2007; Бровкина А.Ф. с соавт., 2018; Амирян А.Г., 2018; Mueller A.J., Freeman W.R., 1999; Shields C.L., 2009; Ghasse I.F. et al., 2018; Pelligrini M. et al., 2019).

Доказано, что рост всех солидных опухолей зависит от процесса неоангиогенеза и формирование неоваскулярной сети в злокачественной опухоли является критическим шагом в прогрессии заболевания (Зиангирова Г.Г. с соавт., 2003; Пальцев М.А., 2005; Folberg R., 2000). Ещё более 100 лет назад Рудольфом Вирховым было установлено, что в области растущих солидных опухолей наблюдается пролиферация кровеносных сосудов. В 1974 г. J. Folkman с соавторами констатировал, что солидная опухоль не может вырасти более чем на 2 мм в высоту, не построив собственную сосудистую сеть, так как её вертикальный рост непосредственно зависит от ангиогенеза. В процессе неоангиогенеза при МХ установлена значительная роль эндотелиальных клеток, которые могут перемещаться из стенки существующего сосуда через

периваскулярную соединительную ткань и паренхиму по направлению к опухоли, где образуют анастомозы с близлежащими кровеносными сосудами, после чего происходит инициация кровотока по вновь сформированному капилляру (Мертвцов Н.П., 1997; Владимирская Е.Б., 2001; Folkman J. et al., 1974).

Вместе с тем, существует принципиально иной, альтернативный механизм развития сосудов без участия эндотелиальных клеток и молекулярных факторов ангиогенеза – васкулогенной мимикрии (ВМ), при которой опухолевые клетки МХ формируют ограниченные базальной мембраной сосудисто-подобные каналы без участия эндотелиальных клеток и фибробластов (Folberg R. et al., 2000). Патоморфологические исследования МХ позволили установить два основных типа ангиоархитектоники опухоли – первый, так называемый неусоподобный, представленный прямыми и параллельными сосудами и второй тип, в котором сосудистая сеть опухоли организована петлями, сетями и арками (Folberg R. et al., 1993). Важность детализации типа ангиоархитектоники определяется не только его высокой диагностической значимостью, но и возможностью прогнозирования ответа на проводимое лечение, а также рисков развития метастатического процесса, так как гистологическое присутствие петель или сетей в МХ ассоциировано с риском смерти от метастатического процесса (Maniotis A.J. et al., 1999; Folberg R., 2019).

Диагностика МХ, как и любой другой опухоли, основывается на данных анамнеза, клинической картины и результатах инструментального обследования. Прогресс в области диагностических технологий обусловил появление новых высокотехнологичных методов исследования для определения кровоснабжения МХ: помимо ангиографии с контрастом (флуоресцеином, индоцианином зеленым), в арсенале офтальмологов появились ультразвуковая доплерография и гистография, оптическая когерентная томография-ангиография (Харлап С.И., 2007; Бровкина А.Ф. с соавт., 2014; Саакян С.В. с соавт., 2020; Shields C.L et al., 2016; Valverde-Megías A. et al., 2016; Pellegrini M. et al., 2019). Каждый из данных методов имеет свои преимущества и ограничения, что определяет целесообразность изучения их значимости в комплексном диагностическом

подходе для идентификации сосудов, оценке ангиоархитектоники, гемодинамических характеристик кровотока и структурных особенностей опухоли.

Перспективность применения ангиографии с индоцианином зеленым (ИАГ), в отличие от флуоресцентной ангиографии (ФАГ), определяется характеристиками данного контраста (высокая молекулярная масса, пик поглощения), что позволяет детально визуализировать новообразованные сосуды в опухоли (Mueller A.J. et al., 1998; Atmaca L.S. et al., 1999; Shiraki K. et al., 2001; Kubicka-Trzaska A. et al., 2002). Несмотря на то, что данный метод исследования по праву является «золотым» стандартом визуализации патологических изменений в сосудистой оболочке, результаты данного исследования при МХ с различными биометрическими характеристиками отдельному изучению не подвергались. Кроме того, применение контрастной ангиографии ограничено инвазивностью и малой доступностью методики в нашей стране.

Новым альтернативным методом в изучении ангиоархитектоники сосудистой сети опухоли является оптическая когерентная томография в ангио-режиме, позволяющая исследовать сосудистую сеть МХ с определением не только их структуры и формы, но и уровня залегания сосудов. Значительное количество работ посвящено изучению информативности данной методики в дифференциальной диагностике МХ, оценке постлучевых осложнений в ходе лечения МХ (Shields C.L. et al., 2016; Cennamo G. et al., 2018; Lim L. et al., 2020; Say E.A. et al., 2020; Preziosa C. et al., 2021). В клинической практике трактовка полученных результатов ОКТ-ангиографии в оценке сосудистой сети МХ представляет определенные сложности (Chalam K.V. et al., 2016; Valverde-Megías A., et al., 2016; Pellegrini M. et al., 2019). Это определяет необходимость изучения данных, полученных при проведении ОКТ-ангиографии в сопоставлении с результатами ангиографии с индоцианином зеленым.

Изучению развития сосудистой сети МХ посвящено значительное количество патоморфологических исследований, при этом, инструментально-диагностическое исследование ангиоархитектоники при различных

биометрических характеристиках опухоли не проводилось. Перспективность данного исследования определяется возможностью оценки типов ангиоархитектоники *in vivo*, что позволит определить возможные этапы развития сосудистой сети МХ по мере ее роста.

Усовершенствование ультразвуковых методов исследования, развитие аппаратуры экспертного класса многофункционального назначения, внедрение цифровых методов анализа изображения и доплеровских технологий значительно повысило качество диагностики внутриглазных опухолей. Метод ультразвукового исследования (УЗИ) с использованием режимов цветового (ЦДК) и энергетического (ЭДК) доплеровского картирования (УЗДГ) даёт возможность не инвазивно оценить не только размеры, структуру, контуры, форму опухоли, но и исследовать её гемодинамические характеристики. Работы различных авторов демонстрируют различные диагностические возможности применения УЗДГ и его важность в оценке эффективности лечения и прогнозе риска генерализации (Катькова Е.А., 2002; Бровкина А.Ф. с соавт., 2004; Амирян А.Г. с соавт., 2005; Харлап С.И., 2007; Киселева Т.Н. с соавт., 2019). Ультразвуковая гистография, в отличие от УЗДГ, позволяет оценить акустическую плотность опухолевой ткани, что приближает данный метод к стандартизованной эхографии (Харлап С.И., Ручко Т.А. 2007). Представляется перспективным изучение зависимости акустической плотности опухоли от степени васкуляризации и гемодинамических характеристик кровотока МХ.

Таким образом, до сегодняшнего времени остаются нерешенными ряд вопросов. Так, данные об информативности ОКТ-А в оценке сосудистой сети МХ противоречивы, ангиоархитектоника в опухоли на основе сопоставления ИАГ и ОКТ-А не изучена. Не исследованы характеристики кровотока по данным УЗДГ в сопоставлении с вариантами ангиоархитектоники МХ, а также роль УЗ-гистографии в оценке характера васкуляризации в опухоли. Возможности и ограничения каждого инструментального метода диагностики не позволяют оценить весь диапазон их возможностей, что обосновывает целесообразность

применения мультимодального диагностического подхода в оценке кровоснабжения МХ с различными биометрическими характеристиками.

Цель исследования

Разработка технологии комплексной диагностической оценки кровоснабжения меланомы хориоидеи с различными биометрическими характеристиками опухоли.

Задачи исследования

1. Изучить диагностическую значимость метода ангиографии с индоцианином зеленым в выявлении сосудистой сети и оценке ангиоархитектоники меланомы хориоидеи с различными биометрическими характеристиками.
2. Определить диагностические возможности ОКТ-ангиографии в идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи малых и средних размеров в сопоставлении с данными ангиографии с индоцианином зеленым.
3. Исследовать особенности кровоснабжения меланомы хориоидеи на основе применения ультразвукового исследования с цветовым доплеровским картированием в сопоставлении с данными ангиографии при различных биометрических характеристиках опухоли.
4. Установить возможности ультразвуковой гистографии в определении характера васкуляризации меланомы хориоидеи различных размеров.
5. На основе комплексного диагностического подхода в оценке кровоснабжения опухоли разработать алгоритм инструментальной диагностики меланомы хориоидеи.

Научная новизна исследования

1. Впервые, на основе мультимодального диагностического подхода с использованием современных методов изучения сосудистой сети меланомы хориоидеи (ангиографии с индоцианином зеленым, ОКТ-ангиографии,

ультразвуковой доплерографии, ультразвуковой гистографии) разработана комплексная диагностическая технология оценки кровоснабжения меланомы хориоидеи с учетом ее различных биометрических характеристик.

2. Впервые на основе применения ангиографии с индоцианином зеленым установлены особенности ангиоархитектоники меланомы хориоидеи различных размеров.
3. Впервые на основе сопоставления результатов ангиографии с индоцианином зеленым и ОКТ-ангиографии в оценке сосудистой сети меланомы хориоидеи малых и средних размеров установлена высокая диагностическая информативность ОКТ-ангиографии и представлена сопоставимость идентификации сосудистых паттернов в оценке ангиоархитектоники опухоли.
4. Впервые установлены различия кровоснабжения «малых» и «средних» меланом хориоидеи – отличительными особенностями меланомы хориоидеи средних размеров являются развитие более неблагоприятного типа ангиоархитектоники опухоли, большего диаметра сосудов и преобладание гиперваскулярного характера кровотока.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Теоретическую значимость диссертационного исследования определяют выявленные закономерности изменений характера кровоснабжения меланомы хориоидеи: по мере роста опухоли происходит трансформация типа ангиоархитектоники, увеличение диаметра новообразованных сосудов, увеличение скоростных показателей кровотока и индекса резистентности, что сопровождается уменьшением акустической плотности образования.
2. Установленная высокая диагностическая значимость метода ОКТ-ангиографии для идентификации патологической сосудистой сети меланомы хориоидеи начальных стадий определяет возможности его широкого применения в оценке патологических сосудов в опухоли.

3. Предложенный способ оценки васкуляризации меланомы хориоидеи по её акустической плотности на основе применения метода ультразвуковой гистографии позволяет косвенно оценивать гипо- и гипervasкулярный тип строения сосудистой сети без выполнения доплерографии.
4. Применение разработанного алгоритма диагностики кровоснабжения опухоли в диагностике меланомы хориоидеи обеспечивает его широкое использование в клинической практике офтальмологов, специалистов по ультразвуковой диагностике.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная технология комплексной диагностической оценки кровоснабжения меланомы хориоидеи, основанная на последовательном применении методов диагностики: для «малых» МХ – ОКТ-ангиографии (как альтернативы – ангиографии с индоцианином зеленым) с определением типа ангиоархитектоники, для «средних» и «больших» МХ – ультразвуковой гистографии с последующей ультразвуковой доплерографией обеспечивает высокую информативность идентификации сосудистой сети опухоли при ее различных биометрических характеристиках.
2. Ангиография с индоцианином зеленым и ОКТ-ангиография характеризуются высокой информативностью в идентификации сосудистой сети опухоли и в оценке ее ангиоархитектоники, представленной превалированием I типа при «малых» и II типа – при «средних» и «больших» меланомах хориоидеи.
3. В диагностике меланомы хориоидеи средних и больших размеров ультразвуковая гистография и доплерография позволяют оценить характеристики и особенности кровоснабжения опухоли, при этом, гипо- и гипervasкулярные образования отличаются параметрами акустической плотности.

Внедрение в клиническую практику

Разработанные рекомендации внедрены в лечебную деятельность Санкт-Петербургского, Чебоксарского, Тамбовского, Новосибирского, Краснодарского филиалов ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». (поменять лучше весь абзац

Материалы используются на занятиях по первичной специализации врачей, при обучении интернов и клинических ординаторов кафедры офтальмологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, кафедры онкологии и офтальмологии ФГБОУ ВО Южно-Уральского Медицинского Университета.

Получен патент на изобретение за № 2020125755 от 11 февраля 2021 г. «Способ оценки васкуляризации меланомы хориоидеи по ее акустической плотности». Авторы: Э.В. Бойко, И.Е. Панова, Е.В. Самкович. Получен приоритет на патент – заявка № 201119433 на изобретение «Способ идентификации сосудистой сети малых меланом хориоидеи на основе оптической когерентной томографии – ангиографии», авторы: Е.В. Самкович, И.Е. Панова, Э.В. Бойко, дата приоритета 02.07.2021 г.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Академические чтения: фундаментальные науки и клиническая медицина» (диплом I степени в секции «Клиническая медицина») (20 марта 2018 г., Челябинск); Офтальмологической конференции – 2019 (22 февраля 2019 г., Калининград); Республиканской научно-практической конференции врачей офтальмологов, посвященной 115-летию офтальмологии Республики Карелия и 50-летию стационарной офтальмологической службы ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» (26 апреля 2019 г., Петрозаводск);

XXVI Международном Офтальмологическом Конгрессе «Белые ночи», (27-31 мая 2019 г., Санкт-Петербург); XIV Всероссийской научной-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (диплом III степени в секции устных докладов) (26 июня 2019 г. Москва); XVI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения – 2019 (27-28 июня 2019 г., Москва); Конференции «Euretina 2019» (05-08 сентября 2019, Париж (Франция)); Международном конгрессе «Ophthalmic Imaging: from theory to current practice» 04 октября 2019 г., Париж (Франция)); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Лазерная интраокулярная и рефракционная хирургия» (13-14 декабря 2019 г., Санкт-Петербург); Научно-практическом вебинаре «Ретина-калейдоскоп» из Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (07 августа 2020, Санкт-Петербург); Межрегиональной научно-практической конференции «Инновационные технологии диагностики и хирургического лечения патологии заднего отдела глазного яблока и зрительного нерва» Конференции «Euretina 2020 VIRTUAL (02-04 октября 2020 г.); (14-15 октября 2020 г., Краснодар); XII съезде Общероссийской общественной организации «Общество офтальмологов России» с международным участием (02-05 декабря 2020 г., Москва); XIII Российском общенациональном офтальмологическом форуме. Научно-практической конференции с международным участием (14-16 декабря 2020 г., Москва); Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (12-13 февраля 2021 г., Москва); Первом московском международном онкологическом форуме (20-21 мая 2021 г., Москва); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» 07-08 июня 2021 г., Москва); 18-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии (25-26 июня 2021 г., Ростов на Дону);

Международном онкологическом форуме «Белые ночи» (21-27 июня 2021 г., Санкт-Петербург).

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в клинико-инструментальном обследовании всех пациентов: все исследования ОКТ-ангиографии и УЗИ методы, интерпретация снимков ИАГ проводились лично автором. Автором выполнен поиск и анализ литературы, создана базы данных исследования, проанализированы полученные данные, проведена их статистическая обработка, подготовлен текст диссертационной работы и автореферата.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 работы в рецензируемых ВАК изданиях, получен 1 патент на изобретение, получен 1 приоритет на изобретение.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель включает 242 источников, из них 75 отечественных и 169 зарубежных. Работа содержит 22 таблицы и иллюстрирована 38 рисунками.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологические аспекты, классификация, особенности развития и клинического течения меланомы хориоидеи

1.1.1 Эпидемиология меланомы хориоидеи

Меланома хориоидеи является одной из самых злокачественных опухолей органа зрения, поражающей сосудистую оболочку глаза в 85-90,1% случаев [13, 16]. Заболеваемость варьирует в диапазоне от 0,7 до 1,1 на 100 000 населения, вместе с тем, не смотря на относительно редкую частоту возникновения данной опухоли, в структуре всех меланом, диагностируемых онкологами, она занимает до 15% [16, 122]. Пик заболеваемости приходится на возраст 55-60 лет, однако в исследованиях С.L. Shields et al. (1991) было показано, что приблизительно 1% всех МХ возникает в возрасте до 20 лет [234].

МХ несколько чаще поражает лиц мужского пола [28, 122, 127, 166, 194]. Данная патология характеризуется преимущественно, монолатеральным поражением, но бывает и двусторонней, что многими авторами объясняется генетической предрасположенностью [28, 83, 84, 171, 182, 216].

Особая злокачественность МХ определяется склонностью к метастазированию с возможным летальным исходом. По данным различных авторов, частота метастазирования варьирует в диапазоне 12-50%, риски метастатической болезни зависят от размеров опухоли, клинико-морфологических характеристик МХ и генетических факторов [11, 24, 25, 35, 64, 66, 76, 99, 123, 146, 173]. Исследования последних десятилетий в области изучения молекулярно-генетических характеристик МХ свидетельствуют об ее значительных, отличных от меланомы кожи особенностях, что в том числе

определяет характер ее биологического поведения, а именно, более позднее метастазирование (в ряде случаев – спустя 10-15 и более лет) [22, 37, 51, 52, 59, 71, 74, 173, 199, 214, 180].

1.1.2 Развитие и динамика роста меланомы хориоидеи

Развитие МХ может происходить как *de novo*, так и вследствие злокачественной трансформации из невусных клеток [13, 28, 70]. Критической точкой является толщина опухоли более 2 мм, при которой запускается процесс неоангиогенеза [12, 27, 60, 133]. Средний ежегодный прирост массы опухоли составляет 10% от её исходного объёма. Растёт МХ, как правило, в виде солитарного узла. По данным литературы описаны три типа опухолевого роста: десмопластический, поверхностный и диффузный, при этом, чаще встречаются узловые (75-85%), реже – диффузные формы (5-15%) [234].

Не вызывает сомнения, что рост всех солидных опухолей зависит от процесса неоангиогенеза и формирования неоваскулярной сети в злокачественной опухоли является критическим шагом в прогрессии заболевания. Г.Г. Зиангировой (2003) были выделены и описаны шесть стадий динамики роста опухолей сосудистого тракта глаза [28]:

I стадия. Опухоль ограничена пределами сосудистой оболочки, стекловидное тело и склера интактны; толщина опухолевого узла не более 3 мм, наибольший диаметр – 10 мм. Сосудистая сеть в опухоли в этот период развивается слабо.

II стадия. На этой стадии в результате размножения опухолевых клеток происходит нарастание толщины и площади новообразования. Толщина опухолевого узла не превышает 5 мм, диаметр – 15 мм. Начинается развитие новой порочной сосудистой внутриопухолевой сети и инфильтрация внутренних слоёв склеры.

III стадия. Характеризуется формированием «гриба» без прорыва мембраны Бруха, инфильтрацией склеры на всю толщину без выхода опухоли за пределы фиброзной оболочки глаза. Высота опухоли не превышает 10 мм. Отставание скорости неоангиогенеза от скорости пролиферации выражается в частых очагах апоптоза и сопутствующего некроза.

IV стадия. Характеризуется выраженным инфильтративным ростом с разрывом мембраны Бруха и диссеминацией клеток в пределах глаза, а также прорастанием склеры с выходом опухоли за его пределы. На вершине опухоли визуализируются деформированные новообразованные сосуды.

V стадия. Выделяется лишь при развитии обширных синхронных очагов некроза. Клинически проявляется симптомами вторичной гипертензии.

VI стадия. Может иметь симптоматику любой из описанных выше стадий, но главным её отличительным признаком служит наличие отдалённых метастазов.

При этом, первые три стадии Г.Г. Зиангирова (2003) рассматривает, как подготовительные этапы к метастазированию.

Развитие опухоли сопровождается развитием кровеносной системы, что обусловлено необходимостью поддержания высокого уровня метаболизма опухолевых клеток. С другой стороны, кровеносная система новообразования играет первостепенную роль и в гематогенном распространении опухолевых клеток в организме больного. Именно по этой причине в последнее время пристальное внимание обращено на механизмы формирования сети кровеносных сосудов в опухолях различной локализации и гистогенеза [19, 28, 60, 108, 132, 133].

1.1.3 Особенности и роль ангиогенеза в развитии меланомы хориоидеи

Поиску факторов прогноза течения опухолевого процесса при МХ в последние годы уделяется особое значение, это позволяет оптимизировать лечебный процесс и лежит в основе диспансеризации [13, 16, 28, 37, 51, 59, 71].

Доказана важность для прогнозирования течения опухолевого процесса таких показателей как возраст пациента, локализация и размеры МХ, генетические факторы. Однако на сегодняшний день наряду с данными показателями существенное значение отводится изучению аспектов неоангиогенеза и васкуляризации МХ, что является важным критерием для разработки адекватной лечебной тактики и определения прогноза дальнейшего течения заболевания [28, 32, 44, 99, 216].

Ангиогенез – многоступенчатый процесс формирования кровеносных сосудов, связанный с серией координированных биохимических реакций, которые в целом ещё не до конца изучены. Данный процесс может быть индуцирован множеством эндогенных и экзогенных факторов, причём каждый из них занимает своё место в сложном каскаде ангиогенных реакций. Термин «ангиогенез» был предложен Рудольфом Вирховым в 1935 году при описании образования новых кровеносных сосудов в плаценте [27, 32, 44, 60].

Различают два вида ангиогенеза: физиологический и патологический, т.е. неоангиогенез (в том числе опухолевый). Ещё более 100 лет назад Рудольф Вирхов обнаружил, что в области растущих солидных опухолей наблюдается пролиферация кровеносных сосудов. В 1907 г. им была выявлена взаимосвязь между развитием опухоли и состоянием сосудистой системы и доказано, что вертикальный рост опухоли зависит от ангиогенеза, который индуцируется самими опухолевыми клетками [39].

Ангиогенез регулирует ряд процессов жизнедеятельности опухоли и именно с развитием собственной сосудистой сети опухоль приобретает метастатический потенциал. Кроме того, ангиогенез регулирует процессы пролиферации и влияет как на прогрессию, так и на регрессию опухолевых клеток. С учетом чрезвычайной важности влияния васкуляризации на процессы жизнедеятельности опухоли ее изучение приобретает высокую значимость и, на сегодняшний день, является одной из наиболее важных сфер исследования в онкологии [28].

Большой вклад в изучение ангиогенеза внес J. Folkman (1971), который писал, что солидная опухоль не может вырасти более, чем на 2 мм в высоту,

не построив собственную сосудистую сеть. Поэтому в развитии любого новообразования он выделял две фазы: бессосудистую (аваскулярную) и сосудистую. В первой фазе опухолевые клетки обеспечиваются необходимыми питательными веществами за счёт имеющейся в подлежащей и прилежащей ткани сосудистой сети, получая всё необходимое путём диффузии. При дальнейшем росте опухоли возникает дефицит питательных веществ, восполнить который существующая сосудистая сеть уже не в состоянии. Последующий рост и развитие новообразования зависят от врастания кровеносных сосудов в опухоль и развития неоангиогенеза [44, 69, 136, 139, 140].

Согласно новейшим представлениям, опухолевый ангиогенез протекает путём ветвления новых микрокапилляров от уже существующих. Механизм этого процесса характеризуется тремя основными этапами – ферментативной деградацией мембраны, передвижением эндотелиальных клеток и их пролиферацией. Эндотелиальные клетки начинают перемещаться из стенки существующего сосуда через периваскулярную соединительную ткань и паренхиму по направлению к опухоли, где образуют анастомозы с близлежащими кровеносными сосудами, после чего происходит инициация кровотока по вновь сформированному капилляру [21, 39, 49, 139].

К настоящему времени по характеру ангиогенеза официально выделено два типа меланинсинтезирующих опухолей. Первый – меланомы с невусоподобным характером ангиогенеза, характеризующиеся ограниченной склонностью к метастазированию, высокой выживаемостью и большей продолжительностью жизни пациента. Второй – высокоангиогенные меланомы, склонные к метастазированию и быстрому росту [28].

Дальнейшее изучение васкуляризации МХ привело к обнаружению принципиально иного механизма развития сосудов без участия эндотелиальных клеток и молекулярных факторов ангиогенеза – васкулогенной мимикрии [224].

Васкулогенная мимикрия – это способность опухолевых клеток формировать ограниченные базальной мембраной сосуdistоподобные каналы без участия эндотелиальных клеток и фибробластов [224].

Впервые васкулогенная мимикрия была обнаружена R. Folberg et al. (1992) в патогистологическом материале больных МХ и впоследствии была подтверждена *in vitro* при культивировании опухолевых клеток на внеклеточных матриксах [224].

Однако, еще до открытия данного феномена, в 1940-х гг. были обнаружены структуры, отличные от кровеносных сосудов, выстланных эндотелиальными клетками. Первоначально были выявлены петли и арки, окружающие скопления опухолевых клеток на моделях опухолей мышей и на срезах высокоагрессивной меланомы. Обнаруженные на срезах петли и арки формировали сети, также выстланные опухолевыми клетками и богатые ламинином. Исследования срезов опухолей, в которых встречались такие структуры показали, что скопления опухолевых клеток сферической формы могли содержать небольшое пространство между собой, в котором были видны форменные элементы крови [215].

J. Folkman et al. (1980) проводил эксперименты *in vitro*, результатом которых было создание сосудистоподобных и тубулярных структур при культивировании опухолевых клеток на внеклеточных матриксах. В ходе исследования было обнаружено, что высокоагрессивные клетки меланомы при инкубации на матриксе (компоненте базальных мембран) способны формировать сосудистоподобные (при культивировании опухолевых клеток в низкой плотности в течение 8-24 часов) и тубулярные структуры (при культивировании клеток в высокой плотности в течение 2-3 недель). Эти структуры были сходны с опухолевыми каналами, которые находили при морфологическом исследовании образцов меланомы кожи человека. При окрашивании гистологических срезов опухолей человека и животных на ламинин с использованием метода иммуногистохимии или реактивом Шиффа (PAS-окрашивание) определялись PAS-положительные и ламинин-положительные структуры, часть из которых представляла собой так называемую васкулогенную мимикрию [135].

R. Folberg et al. при сравнении результатов PAS-реакции и окрашивания на маркеры васкуляризации, следуя протоколу, описанному N. Weidner et al. (1991),

пришли к выводу, что каждый участок, окрашенный маркером эндотелиальных клеток, представляет собой отдельный кровеносный сосуд, а соединения между ними – структуры васкулогенной мимикрии [144, 203, 228]. В дальнейшем, для выявления каналов, состоящих только из опухолевых клеток, был разработан специальный метод исследования, включающий в себя проведение окрашивания на маркеры эндотелиальных клеток и последующей PAS-реакции [133]. Поскольку эндотелиальные сосуды также окрашиваются положительно при проведении PAS-реакции, то этот метод является альтернативой при дифференцировании сосудов, образованных эндотелиальными и опухолевыми клетками. Было проведено исследование, посвященное сравнительной эффективности использования таких маркеров васкуляризации, как von Willebrand factor (VIII as.ag), CD34 и CD31 для определения ангиогенных сосудов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что более четкое определение сосудов достигается при использовании CD34. Сосуды, состоящие только из эндотелиальных клеток, обладают двойным CD34+/PAS+ окрашиванием. В то время как структуры ВМ являются CD34-/PAS+ каналами [238].

Васкулогенная мимикрия была определена, как компонент экстравакулярной сети, представленная каналами, содержащими эритроциты и плазму крови между опухолевыми клетками, которые не окрашивались антителами к маркерам эндотелиальных клеток CD31 и CD34 и были PAS-положительными [135, 229].

Начиная с 1984 г. R. Folberg провел серию исследований ангиогенеза в УМ с использованием PAS-окрашивания. Первоначально им было выделено и описано 9 типов сосудистых структур, найденных на гистологических срезах первичной меланомы глаза:

- нормальный паттерн: опухолевые клетки растут вокруг нормальных сосудов сосудистой оболочки глаза, не сжимая их;
- «немые», скрытые паттерны, представляющие собой зону относительной аваскулярности с наличием «нормальных» сосудов, которые отличаются от патологических диаметром и структурой;

- прямые каналы, представляющие собой структуры, случайным образом распределенные в опухолевой ткани с отсутствием ответвлений и не соединенные между собой;
- параллельные прямые каналы, представляющие собой каналы, идущие параллельно друг другу без ответвлений и пересечений;
- прямые параллельные каналы с пересечением, связанные между собой;
- арки, представляющие собой не полностью замкнутые петли;
- арки с ветвлением, по типу ветвления деревьев;
- петли, представляющие собой полностью замкнутые, округлые каналы (наличие хотя бы одной такой замкнутой петли позволяет считать эти структуры присутствующими в ткани опухоли);
- сети, которые представляют собой как минимум три замкнутые петли, прилегающие одна к другой [224].

По виду преобладающих PAS+ структур в последующем опухоли были условно разделены на 2 иерархические группы:

1. Опухоли, которые содержат параллельные с пересечением каналы, параллельные и изолированные прямые каналы.
2. Опухоли, которые содержат сети, петли, арки с ветвлениями или арки без ветвления [223].

По мнению авторов, учет наличия подобных структур должен иметь прогностическое значение. С целью проверки своей гипотезы R. Folberg et al. исследовали 20 пар больных УМ со сходной длительностью наблюдения (20 пар больных умерли от метастазов и 20 выжили в течении 15 лет и более) и близкими морфологическими характеристиками (размер, локализация, клеточный тип, митотическая активность и пр.). При этом регистрировалось наличие или отсутствие PAS-положительных петлеподобных структур, заполненных эритроцитами. Полученные данные позволили заключить авторам, что наличие PAS-положительных структур ухудшает прогноз для жизни больных [131].

Прогностическое значение учета подобных структур было доказано и последующими исследованиями на большом материале и с использованием многофакторного анализа и кривых выживания Каплан-Майер. Было показано, что выживаемость пациентов с УМ за 10 лет наблюдений выше у пациентов, в опухолях у которых отмечено минимальное количество сосудов в виде арок, петель и сетей (соответственно 91,7%, 91,1%, 88,3%), и ниже у пациентов, в чьих опухолях эти структуры содержались (56,9%, 55,4% и 50,7%) Так называемая невосоподобная ангиоархитектоника встречалась лишь в 20,9% УМ. Сравнительный анализ смертности пациентов по Каплан-Мейеру в группе пациентов с невосоподобной ангиоархитектоникой и злокачественным вариантом ангиогенеза выявил достоверную разницу: 14,3% против 32,4%; 15-летняя выживаемость в этих группах составила соответственно 84,8% и 60,4%. Медиана продолжительности жизни между энуклеацией и смертью от метастатической болезни оказалась достоверно выше в первой группе [223].

PAS-положительные петли и сети были обнаружены не только в меланоммах увеального тракта, но и в меланоммах кожи и в метастазах УМ, что свидетельствует о способности формировать подобные структуры, присущей опухолевым клеткам, а не микроокружению новообразования [179, 235].

Необходимо отметить, что ряд исследователей считали, что PAS-положительные структуры УМ являются проявлением формирования обычной сосудистой сети и подвергали сомнению факт участия PAS-структур в васкуляризации. Так, например, A.J.E. Foss et al. (1997) считали, что петлевые структуры, определяемые PAS-окрашиванием в ткани меланомы глаза, не могут участвовать в васкуляризации из-за их топологического разнообразия. Их аргументом было наблюдение, что кровеносные сосуды практически не формируют петлевые структуры на двухслойных гистологических срезах. Несмотря на это, предположение о том, что анастомозы или соединения между сетями, окруженными опухолевыми клетками, и кровеносными сосудами из эндотелиальных клеток могут играть роль в сохранении эритроцитов в микроциркуляторном русле не отвергалось, однако, дифференцировать

ангиогенные сосуды от структур VM представлялось возможным только при проведении окрашивания на маркеры эндотелиальных клеток [144, 181, 203].

Превалирующей ранее гипотезой было предположение, что данные каналы являлись результатом слабости стенок кровеносных сосудов. Однако некоторые ученые предположили возможную взаимосвязь этих структур с доставкой крови в растущую опухоль.

M.J. Hendrix et al. (2001) сделали и другое предположение: возможно, эти каналы участвуют в диссеминации опухоли [128].

На сегодняшний день остаётся актуальным и нерешенным вопрос о роли этих васкулярных каналов в развитии кровоснабжения опухоли. В литературе встречаются противоречивые мнения. Так, D.M. McDonald et al. (2000) не рассматривали данные структуры, как имеющие функциональное значение в качестве каналов, участвующих в кровотоке. Появление в этих каналах эритроцитов они объясняли выходом форменных элементов крови в соединительную ткань [176].

Поскольку феномен васкулогенной мимикрии является прогностическим фактором, внимание ученых было сосредоточено на разработке или использовании инструментальных методов прижизненного выявления признаков «ангиогенной мимикрии». Для этого исследовали возможности ангиографии, а также специальных методов эхографии. Исследования, проведённые A.J. Mueller, D.U. Bartsch, R. Folberg et al. (1998) и U. Schneider et al. (1996) свидетельствуют о возможном участии петлевых структур в кровоснабжении опухолей. Так, в ходе проведения ангиографических исследований кровотока в ткани МХ с использованием красителей флуоресцеина и индоцианина зелёного были найдены петлевые структуры, которые в последующем были подтверждены исследованием гистологических срезов опухолей с помощью PAS-реакции [125, 157, 160]. О результатах данных исследований детально будет изложено далее в соответствующем разделе данного обзора литературы.

Отдельного внимания заслуживает работа A.J. Maniotis, R. Folberg et al. (1999), которые на основе 234 энуклеированных глаз проводили изучение

прогностической значимости PAS-положительных паттернов УМ в корреляции с ИАГ (18 пациентов). Помимо клеточного субстрата УМ в данном исследовании были изучены очаги метастатической УМ в печени, а также клетки метастатической меланомы кожи. Из 234 глаз, удаленных по поводу УМ у 106 пациентов (45%) опухоли содержали сети взаимосвязанных PAS-позитивных петель. Так как УМ имеет тенденцию распространяться в печень, данные авторы обнаружили, что метастазы в печень из УМ также содержали данные образцы, как и очаги метастатической УМ в других участках органов. Также были обнаружены PAS-положительные петли и сети в метастатической меланоме кожи. Гистологическое присутствие петель или сетей имело более сильную статистическую связь со смертью от метастатической меланомы, чем все другие изученные традиционные гистологические характеристики, включая размер опухоли, тип клеток и митотическую активность. Существовало сильное статистическое разделение выживаемости между пациентами, в опухолях которых отсутствовали петли и сети, и теми, чьи опухоли содержали эти паттерны. Статистическая связь между гистологическим наличием петель и сетей микроциркуляции и смертью от метастатической меланомы подтверждена независимыми лабораториями [235].

Косвенно об отсутствии формирования обычных сосудов в УМ свидетельствуют и следующие факты:

1. Меньшая частота некрозов в УМ большого размера, в сравнении ретинобластомой, содержащей большее количество сосудов [206].
2. Очень быстрое заполнение петлеподобных структур индоцианином зеленым после его внутривенного введения, что свидетельствует об отсутствии эндотелиального барьера на пути красителя [125, 132, 157, 223, 235].

К. Alitalo, P. Carmeliet et al. (2002) опубликовали результаты своих исследований, в которых они полагали, что формирование опухолевыми клетками высокоструктурированных васкулярных каналов, ограниченных базальной

мембраной, происходит при гипоксических условиях и при недостатке питательных веществ [77].

Wolfram Ruf и Elisabeth A. Seftor et al. (2003) при изучении механизмов развития васкулогенной мимикрии, в своём исследовании *in vivo*, на мышинной модели человеческой меланомы кожи показали, что доплеровское ультразвуковое исследование демонстрировало функциональную связь и перфузию крови между мышинными сосудами с эндотелием и участками ВМ в меланоме человека [112].

Становление васкулогенной мимикрии – сложный биологический процесс, в котором задействовано несколько сигнальных путей. Тот факт, что ВМ встречается в различных типах агрессивных опухолей (при меланоме, раке молочной железы, простаты, яичника, легкого, почки, саркоме мягких тканей), свидетельствует о том, что мы имеем дело с новой характеристикой агрессивной опухоли. Накапливается все больше экспериментальных данных, указывающих на высокую статистическую корреляцию между способностью опухоли к ВМ и частотой метастазирования. Так, у пациентов с кожной и увеальной меланомой с участками ВМ прогноз хуже, чем у пациентов без ВМ в опухоли [29, 147, 180, 198, 200, 225, 231]. В данном контексте отдельного внимания заслуживает работа, проведённая группой авторов E.A. Seftor, P.S. Meltzer et al. (2002) в области изучения молекулярных детерминант инвазии и метастазирования УМ. Стратегия исследования заключалась в выделении клеток из метастатического очага УМ в печени, после чего проведено их клонирование, в ходе которого образовались две клональные клеточные линии: MUM-2B и MUM-2C. Дальнейшие исследования показали, что клетки MUM-2B относились к эпителиоидным, высокоинвазивным и демонстрировали васкулогенную мимикрию, клетки MUM-2C – к веретенообразным, низкоинвазивным и неспособным к васкулогенной мимикрии. Данное исследование подтверждает существование феномена ВМ, связанного с молекулярным генетическим профилем, который, возможно, приведет к разработке новых молекулярных мишеней для разработки тактики лечения и диагностических маркеров в прогнозировании клинического исхода у пациентов

с МХ [183]. Установленная зависимость двух клеточных линий с различными генами позволяет предполагать важность молекулярных детерминант в метастатическом процессе.

R. Folberg, J. Pe'er (2019) подытожили имеющиеся данные о ВМ в контексте прогностического значения данного феномена. Авторами были сформулированы патологические параметры прогноза течения УМ (8 пунктов), в числе которых были выделены васкулогенные паттерны мимикрии в виде сетей [132].

Данный факт подтверждается и исследованием G. Stalhammar, T.R. See et al. (2019), которые для оценки риска метастатического процесса УМ провели корреляционный анализ между PAS-положительными сосудистыми каналами и экспрессией белка VAP-1 (ген – супрессор опухолевого роста) на основе 32 энуклеированных глаз с УМ. Препараты были окрашены иммуногистохимически (VAP-1, ламинин, CD31 и CD68) и PAS без контрастного окрашивания гематоксилином. Кумулятивная 5-летняя выживаемость без метастазов уменьшалась для каждого квартиля повышенной плотности PAS. Повышенная плотность положительных паттернов PAS коррелировала с классом экспрессии генов и метастазами и располагалась в областях опухоли с инфильтрацией макрофагов и низкой экспрессией VAP-1 [108].

Таким образом, можно утверждать, что в МХ процесс неоваскуляризации происходит, как путем неоангиогенеза (из предшествующих сосудов), так и неангиогенным способом (т.н. «васкулогенная мимикрия»). Опухоль и её сосудистая сеть составляют единую систему, в которой опухолевые клетки стимулируют неоангиогенез, а новообразованная капиллярная сеть, в свою очередь, питает опухоль и экспрессирует факторы, способствующие дальнейшему её росту. Г.Г. Зиангирова (2003) предположила, что разрыв этого порочного круга может являться одним из направлений к противоопухолевой терапии [28]. Это определяет тот факт, что изучение васкуляризации МХ имеет существенное значение не только для понимания некоторых аспектов неоангиогенеза, определения прогноза дальнейшего течения заболевания и аспектов гематогенного метастазирования, но и для разработки лечебной тактики.

1.1.4 Клиническая картина и классификация меланомы хориоидеи

Клиническая симптоматика начальной стадии МХ, как правило, стерта и зависит от места расположения опухоли в сосудистой оболочке [16, 167]. Опухоль может локализоваться в центральных (юкстапапиллярных) отделах глазного дна, на экваторе и периферии. По данным С.L. Shields et al. (1991) меланома в заднем полюсе локализуется в 51 % случаев [212].

При парацентральной и центральной локализации процесса (особенно в макулярной зоне) наблюдается короткий латентный период, больные, как правило, обращаются в кратчайшие сроки [26, 212]. Для опухолей центральной локализации достоверно чаще характерно низкое зрение, искажение предметов и цвета [13, 16]. Основными жалобами больных являются: «затуманивание» зрения, «мерцание», «блики» перед больным глазом, неправильное восприятие цвета, искривление предметов и снижение зрения [103, 143, 207].

Как правило, МХ представлена солитарным узлом, крайне редко наблюдается мультицентричный рост [85, 237]. Клинически узловатая форма МХ выглядит как проминирующий очаг тёмно-серого или серо-коричневого цвета. В случае разрушения мембраны Бруха опухоль проникает под сетчатку, прорастая её слои. При грибовидной форме различают основание, узкую шейку, головку с бугристым рельефом [103, 118, 166].

Для меланомы с плоскостным (диффузным, инфильтративным) ростом характерно отсутствие нарушения целостности мембраны Бруха, раннее прорастание за пределы глазного яблока по эмиссариям, плоская отслойка сетчатки, что объясняется спайками на большом протяжении между опухолью и сетчаткой, частое некротизирование и более раннее метастазирование [143]. При прорыве МХ через мембрану Бруха опухолевые клетки в виде местных метастазов оседают вдали от места прорыва на отслоенной сетчатке. Диссеминация клеток в стекловидное тело является одной из причин его помутнения [26, 30, 93, 117].

По степени пигментации различают слабо-, умеренно-, густопигментированные опухоли. Частоты встречаемости беспигментного варианта по данным различных авторов составляет от 11,5 до 44% [13, 28, 41, 212]. При МХ цвет опухоли варьирует от тёмно-коричневого, почти чёрного, до сероватого. Пигментация может быть равномерной и неравномерной, расположение пигмента по периферии придает опухоли крапчатый вид. Надо отметить, что пигментация периферической зоны опухоли обычно более насыщена, в отличие от центральной части, которая пигментирована слабее или вовсе лишена пигмента. В зоне некроза пигментация, напротив, особенно выражена, что обусловлено дисперсией гранул меланина, вышедших из распадающихся клеток [28, 165, 210, 212]. Амеланотический вариант в зависимости от степени васкуляризации имеет розовато-голубоватый, белый или светло-желтый цвет [26, 62, 117, 196, 212].

По мере роста МХ происходит ее прорастание за пределы глазного яблока, что определяется ее близостью к эмиссариям и типом роста. Из орбиты меланома, разрушая костные стенки, в редких случаях может распространяться в придаточные пазухи носа, головной мозг [28, 98, 188, 189].

Диссеминация опухолевых клеток при МХ, в отличии от меланомы кожи, происходит гематогенным путем, ее специфической особенностью является избирательное поражение печени. Данный факт определяется различными гипотезами (гемодинамической, молекулярного распознавания, экспрессией клетками МХ пептидов, в частности, FHO-альфа1, рецепторы к которым находятся в печени) [8, 10, 11, 13, 66, 76, 87, 91, 113, 120, 130, 146, 150, 197, 212, 221, 226].

По данным E. Kujala et al. (2003) метастазирование УМ является причиной смерти 31% больных, при этом риск смерти возрастает с увеличением размера новообразования [169].

В ряде работ зарубежных исследователей было показано, что по мере увеличения размеров УМ появляется особая популяция клеток, способных открепиться от опухолевой массы, циркулировать в кровотоке и поражать

различные органы и ткани [95, 96, 236]. В данном контексте особого внимания заслуживает исследование А. Ulmer et al. (2008), которые при изучении циркулирующих клеток меланомы в периферической крови у больных с УМ установили, что у 19% больных с УМ в периферическом кровотоке выявляются опухолевые клетки, при этом авторы показали увеличение количества этих клеток у пациентов с большими меланомами преэкваториальной локализации [236]. Дальнейшее изучение зависимости выявления опухолевых клеток УМ в периферической крови от применения различных видов лечения не обнаружило достоверных закономерностей, однако были получены результаты, свидетельствующие о том, что проведение лечения УМ способствовало уменьшению количества циркулирующих в периферическом кровотоке опухолевых клеток [95].

Согласно рапорту COMS (2001), у 95% умерших больных, с установленным диагнозом УМ были обнаружены метастазы. Наиболее часто метастазы определяются в печени (93%), легких (24%), костях (16%), 87% пациентов имели множественные метастазы [11, 81, 119, 162, 174, 205]. Описаны также случаи изолированных метастазов в мозг [164]. По мнению ряда исследователей, частота выявления метастазов при первичном обращении варьирует в диапазоне 0,5-6,5% случаев и прогрессивно увеличивается по мере длительности наблюдения. В ходе данных исследований было отмечено, что у 2/3 пациентов с МХ метастазы диагностируются в первые 3 года от начала лечения, у 9-12% больных метастазы появляются через 5-10 лет. Однако, в ряде случаев, метастазы могут выявляться и спустя 15-20 лет от начала лечения [13, 64, 105, 146, 227]. В литературе описаны случаи возникновения метастазов в печень и контралатеральную орбиту через 25 и 40 лет после лечения [13, 100, 109, 153].

На сегодняшний день для разработки лечебной тактики и определения прогноза течения злокачественной меланомы сосудистой оболочки глаза официально принята и используется классификация, разработанная International Union Against в 2010 году Cancer/TNM Staging System (7th edition) и AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual (7th edition), которая

в 2017 году была несколько изменена и дополнена (8th Edition). В данной классификации использована универсальная для злокачественных опухолей TNM – система (T-tumor, N-node, M-metastases). Она включает как меланомы радужки, так и меланомы цилиарного тела и хориоидеи. Классификация меланом цилиарного тела и хориоидеи включает категоризацию (по TNM системе), так и стадирование (от 1 до 4) (таблицы 1-4) [79, 86, 175].

Таблица 1 – Классификация меланомы хориоидеи и цилиарного тела AJCC (8th Edition)*

Т Категория	Т Критерии
T1	Размеры опухоли категории 1
T1a	Размер опухоли категории 1 без вовлечения ЦТ и ЭБР
T1b	Размер опухоли категории 1 с вовлечением ЦТ
T1c	Размер опухоли категории 1 без вовлечения ЦТ, но с ЭБР \leq 5мм в максимальном размере
T1d	Размер опухоли категории 1 с вовлечением ЦТ и ЭБР \leq 5мм в максимальном размере
T2	Размер опухоли категории 2
T2a	Размер опухоли категории 2 без вовлечения ЦТ и ЭБР
T2b	Размер опухоли категории 2 с вовлечением ЦТ
T2c	Размер опухоли категории 2 без вовлечения ЦТ, но с ЭБР \leq 5мм в максимальном размере
T2d	Размер опухоли категории 2 с вовлечением ЦТ и ЭБР \leq 5мм в максимальном размере
T3	Размеры опухоли категории 3
T3a	Размер опухоли категории 3 без вовлечения ЦТ и ЭБР
T3b	Размер опухоли категории 3 с вовлечением ЦТ
T3c	Размер опухоли категории 3 без вовлечения ЦТ, но с ЭБР \leq 5мм в максимальном размере

Продолжение таблицы 1

T Категория	T Критерии
T3d	Размер опухоли категории 3 с вовлечением ЦТ и ЭБР \leq 5мм в максимальном размере
T4	Размеры опухоли категории 4
T4a	Размер опухоли категории 3 без вовлечения ЦТ и ЭБР
T4b	Размер опухоли категории 4 с вовлечением ЦТ
T4c	Размер опухоли категории 4 без вовлечения ЦТ, но с ЭБР \leq 5мм в максимальном размере
T4d	Размер опухоли категории 4 с вовлечением ЦТ и ЭБР \leq 5мм в максимальном размере
T4e	Размер опухоли любой категории с ЭБР $>$ 5мм в максимальной размере
Примечание – * – Source: Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., et al., eds. Malignant melanoma of the uvea. In: AJCC Cancer Staging Manual. 7 th ed. New York, NY: Springer, 2010. P. 547e59. Amin M.B., et al (eds.), AJCC Cancer Staging Manual Edition, Eights Edition. Springer, 2017.	

Таблица 2 – Система стадирования меланомы хориоидеи и цилиарного тела с учетом проминенции и диаметра основания опухоли (1-4 категории)

Толщина, мм	Наибольший диаметр основания опухоли, мм						
>15	4	4	4	4	4	4	4
12,1-15	3	3	3	3	3	4	4
9,1-12	3	3	3	3	3	3	4
6,1-9	2	2	2	2	3	3	4
3,1-6	1	1	1	2	2	3	4
\leq 3	1	1	1	1	2	2	4
	\leq 3	3,1-6	6,1-9	9,1-12	12,1-15	15,1-18	>18

Группировка по клиническим стадиям процесса представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Группировка по клиническим стадиями [86]

T	N	M	Группировка по стадиям
T1a	N0	M0	IA
T1b-d, T2a	N0	M0	IIA
T2b, T3a	N0	M0	IIB
T2c-d	N0	M0	IIIA
T3b-c	N0	M0	IIIA
T4a	N0	M0	IIIA
T3d	N0	M0	IIIB
T4b-c	N0	M0	IIIB
T4d-e	N0	M0	IIIC
Любая T	N1	M0	IV
Любая T	Любая категория N	M1	IV

Таблица 4 – Классификация УМ по гистологическому типу опухоли

G	Гистологический тип опухоли
Gx	Тип опухоли не может быть оценен
G1	Веретенноклеточная меланома (>90% веретенообразных клеток)
G2	Смешанноклеточная меланома (>10% эпителиоидных клеток и <90% веретенообразных клеток)
G3	Эпителиоидноклеточная меланома (>90% эпителиоидных клеток)

Вместе с тем, в ряде исследований анализ полученных данных нередко проводится в соответствии с классификацией J. Shields (таблица 5), предложенной в 1983 году, в основе которой лежит определение большего диаметра основания опухоли и ее толщины с помощью ультразвукового исследования [213].

Таблица 5 – Классификация J. Shields (1983)

Категория размера	Диаметр основания, мм	Толщина, мм
Малые	5-10	<3
Средние	>10-15	>3-5
Крупные	>15-20	>5-10
Гигантские	>20	>10

1.2 Мультимодальный диагностический подход в изучении кровоснабжения меланомы хориоидеи

Диагноз МХ, как правило, основывается на данных клинической картины и дополнительных методов инструментального обследования, позволяющих оценить размеры, локализацию, структуру, распространённость, кровоснабжение опухоли [1, 2, 12, 48, 34, 53, 54, 56, 58, 65, 72, 156, 184, 185, 222]. В отдельных случаях применяется ТИАБ [71]. Для диагностики и визуализации сосудистой сети различных новообразований хориоидеи используются различные инструментальные методы исследования: УЗИ в режиме цветового и энергетического доплеровского картирования, ангиография с применением красителей флюоресцеина и индоцианина зелёного, спектральная оптическая когерентная томография – ангиография, каждый из которых имеет свои преимущества и ограничения.

1.2.1 Комплексное ультразвуковое исследование в диагностике и изучении сосудистой сети меланомы хориоидеи

Ультразвуковые методы исследования в настоящее время признаны наиболее доступными и безопасными среди инструментальных методик. За счет использования цифровых диагностических технологий существенно улучшилось качество изображения анализируемых объектов и тканей глаза, появилась возможность визуализировать мелкие структуры глаза при одновременной фиксации статических анатомических элементов и движения крови по магистральным сосудам. Благодаря контрастированию отдельных структурных элементов глазного яблока и орбиты при помощи цветового и энергетического доплеровского картирования, удалось дифференцировать строение оболочек глазного яблока, оценить топографию структур, а также идентифицировать зоны патологической сосудистой сети.

Одними из первых, кто применил дуплексное сканирование в офтальмоонкологии, были R. Guthoff et al. (1989) и W. Iieb et al. (1990). Им удалось исследовать гемодинамику в новообразованных сосудах УМ, впервые неинвазивно подтвердить обильную васкуляризацию опухоли. Исследования проведенные отечественными и зарубежными авторами позволили установить что УЗДГ позволяет идентифицировать внутриопухолевый кровоток при высоте опухоли от 1,8 мм [1, 34, 38, 47, 55, 65, 73, 116, 170, 201, 232].

Так, по данным Е.А. Катковой (2002) внутриопухолевый кровоток с применением метода УЗДГ возможно визуализировать при высоте опухоли от 1,8 мм [34].

По данным А.Ф. Бровкиной, А.Г. Амирян, В.Г. Лелюк (2004) минимальная проминенция УМ, при которой были получены убедительные признаки наличия внутриопухолевого кровотока составила 2,2 мм. В ходе изучения ангиоархитектоники УМ данными авторами было выделено две основные формы кровоснабжения опухолей: опухоли, кровоснабжающиеся из системы задних

цилиарных артерий и опухоли, получающие «двойное» кровоснабжение (из системы задних цилиарных артерий и центральной артерии сетчатки). Также авторами были выделены два типа эхографической васкуляризации (распределения цветовых картограмм потоков). Тип I. Основная масса (количество) сосудов расположена у основания опухоли и в зоне перешейка «гриба», в то время как «шапочка» эхографически аваскулярна или имеются единичные мелкокалиберные сосуды. Тип II. Определяется равномерное распределение опухолевых сосудов (цветовых картограмм потоков) в толще опухоли [1, 38].

Современная методика проведения УЗДГ позволяет также определить скорость кровотока в опухоли. Опухоли с высокоскоростным кровотоком чаще встречаются при высокоактивных пролиферативных процессах, сопровождающихся массивным ангиогенезом, а также наличием участков экстравазальной компрессии. Низкая скорость кровотока чаще определяется при быстром росте новообразования, которое сопряжено с «недоразвитостью» сосудистой стенки, наличием артериовенозных шунтов. Также одним из важных критериев в оценке спектральных характеристик кровотока является изучение сопротивления сосудистой стенки (резистивность кровотока), которая отражает соответствие процессов роста опухоли и развития сосудистой сети [34, 38]. По данным Е.А. Катковой (2002) в ходе анализа характеристик сосудов и гемодинамики у пациентов с МХ не было обнаружено прямой зависимости между размерами опухоли и характером распределения сосудов, а также степенью её васкуляризации. Однако было замечено, что высокорезистентный кровоток встречается обычно в крупных новообразованиях, когда в МХ, вероятно, начинаются деструктивные процессы, эмболообразование и т.д. [34].

Необходимо отметить, что ультразвуковые доплеровские методы исследования не позволяют дифференцировать новообразованные сосуды, сформированные путем неоангиогенеза от сосудов, образованных путем «васкулогенной мимикрии». Данный метод исследования позволяет детектировать наличие кровотока в конкретной зоне независимо от механизма образования

сосуда и позволяет судить лишь о качественной характеристике васкуляризации исследуемой зоны (наличие сосуда и направление движения крови оценивается по цветовой карте в проекции опухоли). Тем не менее, с его помощью раскрываются определенные возможности для неинвазивного и прижизненного (без энуклеации глазного яблока) изучения васкуляризации и ангиоархитектоники МХ. Это необходимо для понимания патогенетических процессов, имеющих место в злокачественной внутриглазной опухоли, и определения течения опухолевого процесса [2].

Многие работы, посвященные анализу обнаруженных при УЗИ изменений, базируются на субъективном, недоказанном, восприятии главного ультразвукового признака – эхогенности, а количественная оценка производится только путем подсчета субъективно оцененных изо-, гипо- или гиперэхогенных ультразвуковых структур. Современные многофункциональные ультразвуковые аппараты содержат функцию «гистограмма», которая позволяет оценивать денситометрические характеристики опухоли, путём построения амплитудных гистограмм после очерчивания зоны интереса в условиях стандартных предустановок УЗ прибора (яркости, контрастности, усиления по глубине и пр.) [195]. С помощью данной функции возможно проводить объективную оценку эхооднородности и степени эхогенности обнаруженных при проведении ультразвукового исследования изменений и образований, что приводит к повышению точности диагностики, определению тактики дальнейшего лечения, а также представляет интерес для проведения морфоультразвуковых корреляций. Безусловно, ультразвуковая гистография лишь косвенно отражает морфологические процессы, происходящие в опухоли, тем не менее, в последние годы, возникла тенденция оценивать морфологические изменения новообразований именно косвенно и неинвазивно, используя различные цифровые показатели на основе результатов УЗИ, магнитно-резонансной томографии и др. Такие показатели позволяют прижизненно, без морфологического исследования, судить о состоянии опухолевой ткани [2, 34, 42, 72, 73, 114]. Данная методика является приближенной к стандартизированной

А-эхографии в основе которой лежит оценка затухания эхосигнала на экране монитора до полного их гашения с помощью встроенных аттенуаторов.

В работах Т.А. Ручко, С.И. Харлап (2007) была оценена информативность и диагностическая значимость денситометрических показателей с использованием функции «гистограмма» в дифференциальной диагностике внутриглазных образований опухолевого и неопухолевого генеза. Так для псевдотумора были характерны денситометрически плотная верхушка ($M_{cp}=127\pm 5,9$ усл. ед.) и средние показатели в центре ($M_{cp}=85,9\pm 3,4$ усл. ед.), гемангиома, напротив, отличалась высокими денситометрическими показателями в центре опухоли ($M_{cp}=138,3\pm 3,8$ усл. ед.) и низкими на вершине ($M_{cp}=79,7\pm 1,2$ усл. ед.), метастаз имел однородную денситометрическую структуру ($M_{cp}=105,3\pm 10,5$ усл. ед.), для меланомы были характерны средние денситометрические показатели, достигавшие максимума на вершине опухоли ($90,2\pm 6,8$ усл. ед.). Денситометрическая структура меланомы хориоидеи была неоднородна и имела тенденцию к повышению плотности на вершине. Значения денситометрической плотности в центре опухоли обратно коррелировали со стадией опухолевого процесса: чем больше был размер МХ, тем меньше была акустическая плотность в центре опухоли [72, 73]. Важно отметить, что в данной работе изучение денситометрических показателей проводилось в условных единицах цифрового анализа УЗ-изображения (значение оттенков серого цвета от 0 до 255) и не во всем объеме опухоли, а в ее выборочных участках (вершина/основание), что соотносилось с возможностями УЗ-сканера данного поколения.

Современные ультразвуковые технологии позволяют проводить неинвазивные диагностические исследования, направленные на оценку структурных и гемодинамических изменений в объекте исследования. Анализ строения опухоли в комбинированных режимах дает возможность не только уточнить размеры образования, но и изучить ряд дополнительных эхографических признаков: денситометрическую плотность ткани в ее объеме и характер васкуляризации новообразования.

1.2.2 Ангиография с индоцианином зелёным в диагностике и изучении сосудистой сети меланомы хориоидеи

Ангиография с флюоресцеином позволяет идентифицировать признаки, свидетельствующие о наличии новообразованных сосудов, определить проницаемость последних, однако не дает возможности судить об ангиоархитектонике опухоли вследствие экранирующего действия пигментного эпителия сетчатки [13, 82].

Для большинства МХ характерна пятнистая флуоресценция – по данным А.Ф. Бровкиной с соавт. (2002) до 65% МХ имеют пятнистое окрашивание [13]. Флуоресценция начинается в ранней артериальной фазе, пятнистое окрашивание достигает пика к концу венозной фазы и приобретает сливной характер. Для МХ характерно длительное накопление флуоресцеина в тканях (до 1 ч и более). При этом, гиперфлуоресценция обусловлена диффузией контраста через порочные стенки новообразованных сосудов, а гипофлуоресценция создаётся за счёт блокады контраста пигментацией опухоли, отложениями липофусцина и/или экссудата. Выявление данных признаков опосредовано свидетельствует о наличии сосудистой сети, однако при беспигментной МХ центральной локализации данная методика позволяет более детально визуализировать новообразованные внутриопухолевые сосуды [13].

Перспективность применения конфокальной ангиографии с индоцианином зелёным (ИАГ) в диагностике различных патологических процессов в собственной сосудистой оболочке (новообразований, полипоидной хориоидальной васкулопатии, увеитов и пр.), в отличие от флуоресцентной ангиографии, определяется отличительными характеристиками индоцианина зелёного, а именно, более высокой молекулярной массой, пиком поглощения (835 нм – инфракрасный диапазон), краситель легко проникает через большинство глазных тканей, включая пигментный эпителий, а также связывается с белками плазмы и не проникает через фенестрированные хориокапилляры, что позволяет детально

визуализировать как собственные, так и новообразованные сосуды хориоидеи [80, 82, 157, 158, 168, 184, 211, 241]. Кроме того, применение данного метода при МХ, в отличие от УЗДГ, позволяет в определенной мере судить об ангиоархитектонике патологической сосудистой сети опухоли, в том числе в выявлении ВМ, что может лежать в основе прогнозирования метастатического процесса [107, 133, 235].

Следует отметить, что возможности данного метода лимитированы степенью пигментации опухоли – общеизвестно, что с увеличением степени пигментации МХ снижается степень ее флуоресценции вплоть до полного блока [107, 168, 241]. Поэтому, в высокопигментированных опухолях сосуды хориоидеи зачастую не визуализируются.

Как показывает ряд исследований, применение ангиографии с индоцианином зеленым вкупе с УЗДГ является информативным при различных новообразованиях хориоидеи, в том числе при МХ [80, 82, 94, 211].

A.J. Mueller, W.R. Freeman, R. Folberg в статьях, опубликованных в 1998-1999 гг. описали микроваскуляризацию опухоли с помощью ИАГ и показали, что частота выявления сосудистой сети в МХ высотой до 8 мм опухоли достигает 94% [125, 157]. Высокая информативность этого метода, вероятно, обусловлена тем, что исследуемую выборку составляли в том числе пациенты с большими опухолями.

В более раннем исследовании, G. Sallet et al. (1995) обнаружили патологические сосуды в 93% случаев. Сосуды показали неровности, извитость, дилатацию и петли [159].

Перспективность изучения применения ангиографии с индоцианином зеленым в настоящее время определяется возможностью идентификации васкулогенной мимикрии. Так, в исследованиях A.J. Mueller, D.U. Bartsch, R. Folberg et al. (1998) у 16 из 18 пациентов (89%) при помощи ИАГ были идентифицированы опухолевые сосуды (петлевые структуры), которые в последующем были подтверждены исследованием гистологических срезов опухолей с помощью PAS-реакции [157].

S. Frenkel et al. (2008) показали, что петлевые паттерны васкулогенной мимикрии, идентифицированные методом ангиографии с индоцианином зеленым, в гистологических срезах увеальной меланомы соединяются с кровеносными сосудами, выстланными эндотелиальными клетками, представляя альтернативный путь для питания опухоли [107].

Фундаментальное исследование, проведенное A.J. Maniotis, R. Folberg et al. (1999) *in vivo* и *in vitro* дополнительно подтверждают прогностическую значимость идентификации данного феномена. Данными авторами, помимо изучения клеточного субстрата 234 энуклеированных глаз, проводились корреляции с ИАГ (18 случаев). Двум пациентам из этой серии, у которых УМ была визуализирована клинически и с помощью ИАГ, удалили глаза после ангиографии. Были получены ангиографические доказательства петель, образующих сети внутри опухоли с PAS-положительными сетевыми каналами в гистологических срезах, взятых из этой области опухоли. Это исследование подтвердило тот факт, что данный тип сосудов формируется путем васкулогенной мимикрии [235].

Таким образом, способность офтальмологов визуализировать прогностически значимые паттерны микроциркуляции клинически у пациентов с помощью ИАГ обеспечивает неинвазивную замену биопсии. Однако, на сегодняшний день в литературе не представлено данных об изучении сосудистой сети МХ с использованием данной технологии при различных биометрических характеристиках опухоли. Учитывая, что выявление ангиографических паттернов в виде петлевых структур, анастомозов и сетей определяют риски развития метастатического процесса [107, 133], представляется перспективным дальнейшее изучение роли данного метода исследования не только в диагностике, но и в прогнозировании течения процесса.

1.2.3 Оптическая когерентная томография – ангиография в диагностике и изучении сосудистой сети меланомы хориоидеи

Оптическая когерентная томография – неинвазивный и высокоточный метод обследования, позволяющий получать изображение поперечного среза исследуемых тканей *in vivo* и измерять статическую плотность тканей в онлайн-режиме [48, 68, 115]. Появлению ОКТ-А способствовали разработки Y. Jia et al. (2012) алгоритма декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра (*split-spectrum amplitude decorrelation angiography – SSADA*), предоставившему возможность без введения красителя получать изображения микрососудистой сети сетчатки и хориоидеи с высоким разрешением и позволяющий неинвазивно определять форму, калибр, структуру и локализацию новообразованных сосудов, движение крови по ним [53, 56, 58, 102, 193, 202, 219].

В современной литературе существуют отдельные работы по применению ОКТ-А в офтальмоонкологии. Большинство публикаций касается применения данного метода исследования для оценки изменений в макулярной зоне, развивающихся при радиационной ретинопатии после брахитерапии МХ. Использование данной методики позволяет определить ишемизацию макулярной области до и после лучевого лечения [126, 129, 155, 192, 208, 239, 240].

Однако, на сегодняшний день отмечается тенденция к поиску неинвазивных методов исследования в идентификации сосудистой сети МХ, о чем свидетельствует ряд публикации в мировой литературе [78, 156, 185, 191, 242].

B. Lumbroso et al. (2014) описали наличие васкуляризации при МХ и отсутствие ее при невусах хориоидеи (НХ) на примере нескольких пациентов [97].

A. Valverde-Megías et al. (2016) проводилось исследование макулярной зоны у больных с МХ и НХ: измерение толщины сетчатки фовеа, площади поверхностной и глубокой аваскулярной зоны макулы, плотности поверхностной и глубокой васкуляризации парамакулярных зон в больном и здоровом глазу. Работа доказала, что у пациентов с НХ показатели не различались в здоровом

и больном глазу. В то же время, при МХ отмечали утолщение сетчатки макулы, увеличение поверхностной аваскулярной зоны и плотности поверхностной васкуляризации парамакулярных зон, связанных с увеличением проминенции меланомы [111].

Одним из первых исследований, в котором была выполнена оценка сосудистой сети различных новообразований хориоидеи при проведении ОКТ-А явилась работа G. Cennamo, M.R. Romano, M.A. Breve et al. (2017). В данное исследование вошло 116 пациентов с новообразованиями хориоидеи (60 глаз с НХ, 40 с МХ, 6 с гемангиомой хориоидеи, 2 с меланоцитомой диска зрительного нерва, 6 с остеомой хориоидеи и 2 с метастатическим поражением увеального тракта). Исследование осуществлялось с помощью системы Optovue Avanti RTVue XR. Средняя толщина опухоли у пациентов с МХ составила $2,75 \pm 0,83$ мм. ОКТ-ангиография МХ, хориоидальных гемангиом и хориоидальных остеоидов показала плотную нерегулярную сосудистую сеть в наружных слоях хориоидеи, в то время как НХ, меланоцитома ДЗН и метастатическое поражение увеального тракта были аваскулярными по данным ОКТ-А [144].

В.В. Нероевым, С.В. Сааякян с соавт. (2018) были изучены особенности васкуляризации начальной МХ с помощью ОКТ-А у 23 пациентов. В ходе данного исследования было показано, что ОКТ-А позволяет диагностировать наличие собственных сосудов в опухоли при начальной МХ (высота опухоли до 2 мм) у 13 из 23 обследованных больных. ОКТ-А показала наличие под ретинальным пигментным эпителием неоваскулярного компонента с ограничивающей аваскулярной зоной, соответствующей склону опухоли. По данным ОКТ-А отмечали петлевидную форму сосудов опухоли с многочисленными изгибами и переплетениями, расположенных под сосудами сетчатки [57].

F. Ghassemi et al. (2018) были опубликованы результаты исследования применения ОКТ-А в дифференциальной диагностике НХ и МХ и было показано, что данные патологические состояния имеют принципиальные различия по данным ОКТ-А. Так для невусов была характерна гипорефлексивная «масса» без значительной деформации сосудистой сети хориоидеи и интактного ПЭС –

мембранного комплекса Бруха. Данный участок был окружён интенсивным сосудистым ободком, названным поверхностным микроциркуляторным руслом. В случае же с МХ при помощи ОКТ-А удалось обнаружить скрытый, повреждённый мембранный комплекс Бруха – ПЭС и наружных слоёв сетчатки. Осевые и периферические питательные сосуды были более расширенными и извилистыми по сравнению с НХ. Таким образом, авторами был сделан вывод, что обнаружение характерных особенностей МХ с помощью ОКТ-А может сделать ОКТ-А диагностическим методом для дифференциации злокачественных поражений [190].

Отдельного внимания, заслуживает работа М. Pellegrini et al. (2018) в которой они изучили возможности визуализации внутренней сосудистой сети МХ с помощью оптической когерентной томографии (SS-ОКТ-А). Данными авторами было выполнено мультимодальное исследование с применением методов: фоторегистрации глазного дна, УЗИ глаза, ФАГ, ИАГ и ОКТ-А и было показано, что ФАГ и ИАГ выявили собственную сосудистую сеть опухоли соответственно в 4 (20%) и 22 (100%) случаях, ОКТ-А позволила выявить микрососудистую патологическую сеть в 22 (100%) случаях. В ходе данного исследования авторами было продемонстрировано, что ОКТ-А представляет собой достоверную методику визуализации для оценки внутренней микрососудистой сети опухоли, несмотря на различный размер опухоли, локализацию и историю предшествующего лечения [222].

В исследовании проведенном С. Garcia-Arumi Fuste, F. Peralta Iturburu et al. (2020) в оценке эффективности ОКТ-А для дифференциальной диагностики НХ и МХ на основе исследования 36 пациентов (18 случаев НХ и 18 случаев МХ). На ангиографии с оптической когерентной томографией НХ показал четко очерченные границы (78%), гиперрефлективную сосудистую сеть сосудистых капилляров (83%), меньшее количество бессосудистых областей (17%) и неоваскулярную мембрану в одном случае (6%). МХ показала нечеткие границы (72%), гипорефлективную сосудистую сеть хориоидальных капилляров (72%), множественные бессосудистые области (78%) и сосудистые изменения хориоидеи

(например, толстые сосудистые сети или сосудистые петли – 45%). Авторы установили, что ОКТ-А может предоставлять полезную информацию для дифференциальной диагностики НХ и небольших МХ [149].

Общеизвестно, что ограничением ОКТ-А являются технические особенности прибора, а именно глубина сканирования, что не позволяет проводить оценку сосудистой сети опухоли во всей толще новообразования. Вместе с тем, представляется перспективным изучение информативности данного метода при опухолях небольшой элевации (малых и средних меланом), а так же поиск глубины идентификации патологических сосудов МХ. Сложности интерпретации результатов неинвазивной ангиографии определяют целесообразность изучения полученных данных в сопоставлении с результатами ИАГ.

Таким образом, прогресс современных диагностических технологий привел к появлению принципиально новых методов исследования, позволяющих неинвазивно оценивать характер, структуру сосудистой сети опухоли, изучать ее гемодинамические характеристики и структурные особенности. Однако, каждый из этих методов имеет свои преимущества и ограничения, что не позволяет оценить весь диапазон их возможностей. Это обосновывает целесообразность применения мультимодального диагностического подхода с сопоставлением данных ИАГ, ОКТ-А и комплексного УЗИ в оценке кровоснабжения МХ с различными биометрическими характеристиками опухоли, что позволит определить значимость каждого из методов и разработать алгоритм диагностики.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика клинического материала

Клиническое исследование выполнено в Санкт-Петербургском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в период с 2017 по 2021 гг. Перед обследованием все пациенты подписывали информированное согласие на диагностическое вмешательство.

В исследование вошло 135 пациентов (135 глаз) с меланомой хориоидеи: 78 (58%) женщин и 57 (42%) мужчин в возрасте от 21 до 90 (средний $60,19 \pm 14,15$). Основным критерием включения пациентов с ту или иную исследуемую группу являлся размер опухоли, установленный по данным УЗ-сканирования (элевация образования) на момент первичного обследования. Исходная проминенция МХ варьировала от 0,6 до 15,2 мм (в среднем $5,07 \pm 3,58$ мм), диаметр основания опухоли – от 4,1 до 22 мм (в среднем $10,97 \pm 3,62$ мм).

В соответствии с поставленными задачами, в данном исследовании все пациенты с учетом биометрических характеристик опухоли были разделены на 3 группы (таблица 6). Основанием для данной градации явились: клинические рекомендации по УМ (2020) [86] и стадийность развития МХ по данным Г.Г. Зиангировой (2003) [28].

1 группа – в данную группу вошли 49 пациентов (49 глаз) с МХ малого размера (проминенция до 3 мм, диаметр основания до 10 мм), из них 27 (55%) женщин и 22 (45%) мужчины в возрасте от 21 до 83 лет (средний $59,32 \pm 15,57$).

2 группа – в данную группу вошёл 34 пациент (34 глаза) с МХ среднего размера (проминенция до 5 мм, диаметр основания до 15 мм), из них 20 (59%) женщины и 14 (41%) мужчины в возрасте от 32 до 84 (средний $59,05 \pm 12,74$).

3 группа – в данную группу вошли 49 пациентов (49 глаз) с МХ большого размера (проминенция более 5 мм, диаметр основания более 15 мм), из них

31 (60%) женщина и 21 (40%) мужчина в возрасте от 26 до 90 (средний $61,75 \pm 13,76$)

Распределение пациентов в клинических группах представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение пациентов в клинических группах

Группа	1 группа «Малые» МХ	2 группа «Средние» МХ	3 группа «Большие» МХ	Всего
Количество глаз	49	34	52	135
Средний возраст, лет ($M \pm \sigma$)	$59,32 \pm 15,57$	$59,05 \pm 12,74$	$61,75 \pm 13,76$	$60,19 \pm 14,15$
Мужчины/женщины	22/27	14/20	21/31	57/78

В соответствии с общепринятой градацией онкологического заболевания по системе TNM, предложенной AJCC (TNM 8th Edition, 2017 г.) [79, 175] распределение пациентов с МХ было следующим: $T_1N_0M_0$ – 44 больных (32,59%), $T_2N_0M_0$ – 28 (20,74%), $T_3N_0M_0$ – 58 (42,96%), $T_4N_0M_0$ – 5 (3,7%).

Распределение больных с МХ в зависимости от клинической стадии опухолевого процесса показано на рисунке 1.

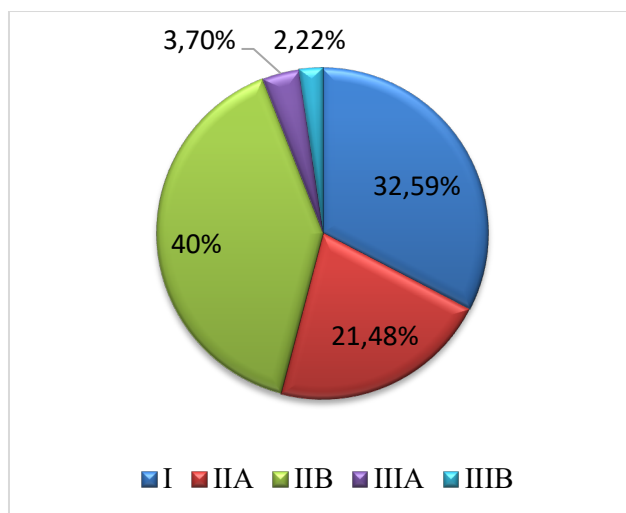


Рисунок 1 – Распределение больных с МХ в зависимости от клинической стадии опухолевого процесса

Как демонстрируют данные, представленные на рисунке 1, I клиническая стадия была установлена у 44 (32,59%), IIА – 29 (21,48%), IIВ – 54 (40%), IIIА – 5 (3,7%), IIIВ – 3 (2,22%).

2.2 Клинические методы обследования органа зрения

Диагностика меланомы хориоидеи основывалась на жалобах, данных анамнеза, комплексного клинико-инструментального обследования, включающего комплексное УЗИ орбит, по показаниям – КТ или МРТ орбит, в ряде случаев – тонкоигольную аспирационную биопсию опухоли с последующим цитологическим исследованием биоптата. Общеклиническое обследование включало общий осмотр больного, МСКТ органов грудной клетки, МРТ или УЗИ органов брюшной полости, МРТ головного мозга.

При оценке анамнеза выясняли такие обстоятельства, как проживание в местах с неблагоприятной экологической обстановкой, наличие профессиональных вредностей, отягощённой наследственности по онкологическим заболеваниям, «фоновой» патологии, времени от начала появления первых жалоб до обращения к врачу.

При первичном обследовании всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включающее в себя:

- определение остроты зрения без коррекции, затем оценивалась максимально скорректированная острота зрения по стандартной методике с использованием проектора знаков SZP-111 фирмы Carl Zeiss Meditec (Германия) и стандартного набора очковых линз (Торсон, Япония). Рефракция исследуемого глаза контролировалась при помощи автокераторефрактометра «Humphrey-597» фирмы Carl Zeiss Meditec (Германия);
- тонометрию проводили с помощью бесконтактного компьютерного тонометра «АТ 550» фирмы «Reichert» (США), и, в случае необходимости, дополнялась

аппланационным методом с использованием тонометра Маклакова весом 10 граммов и линейки Поляка;

- офтальмоскопию (прямую и непрямую) и биомикроофтальмоскопию проводили в условиях медикаментозного мидриаза, который обеспечивался инстилляцией мидриатиков (1% раствора Тропикамида), что позволяло выявить внутриглазную опухоль (при прозрачных оптических средах), дать полную ее клиническую характеристику (локализацию, форму, границы, наличие или отсутствие пигмента, друз и дистрофий сетчатки, полей оранжевого пигмента, поверхностных пре- и интраретинальных кровоизлияний, вторичной отслойки сетчатки и др.). Офтальмоскопические исследования проводили с использованием бесконтактных асферических линз +90D «NIDEK» (Япония) и +78D «Volk» (США), а также при помощи трехзеркальной контактной линзы «Ocular Instruments» (США);
- фоторегистрацию изменений глазного дна выполняли на фундус-камере «Visucam» фирмы Carl Zeiss Meditec (Германия) в условиях максимального мидриаза. При проведении фото архивирования использовались два режима фотосъемки: без цветного фильтра и в цвете;
- статическую автоматическую пороговую периметрию выполняли на периметре «Humphrey-850» фирмы Carl Zeiss Meditec (Германия) в условиях фотопического освещения.

2.3 Инструментальные методы обследования

2.3.1 Методика ультразвукового исследования

Комплекс ультразвуковых методов исследования, включающий двумерную серошкальную эхографию, цветное доплеровское картирование (ЦДК),

спектральный доплеровский анализ и эходенситометрию, являлся основным инструментальным методом исследования и был выполнен всем пациентам.

УЗИ проводили с помощью многофункционального ультразвукового сканера экспертного класса PHILIPS Affinity 50 (Philips Ultrasound, USA) (рисунок 2) линейным высокочастотным широкополосным датчиком L15-7io в рабочем диапазоне частот от 15 до 7 МГц (рисунок 3). Обоснованием использования, данного УЗ-сканера, являлись его технические особенности (высокое разрешение, возможность проведения исследования во всех режимах, в том числе УЗ-гистографии. Исследование осуществляли в соответствии с принципом безопасного применения диагностического ультразвука (ALARA) в режиме ограничения интенсивности акустического сигнала, установленном для офтальмологических исследований (механический индекс $MI \leq 0,23$, тепловой индекс $TI \leq 1,0$, $I_{spta.3} < 50$ мВт/см³ согласно «Руководству пользователя» к Affinity 50) с минимальным временем экспозиции.



Рисунок 2 – Ультразвуковая система Philips Affiniti 50
и ультразвуковой датчик L15-7io

Ультразвуковое исследование проводили по стандартизованному методу. Пациент находился в положении лежа на спине, ультразвуковой датчик с нанесенным на его поверхность контактным гелем устанавливали на верхнее веко закрытого глаза пациента.

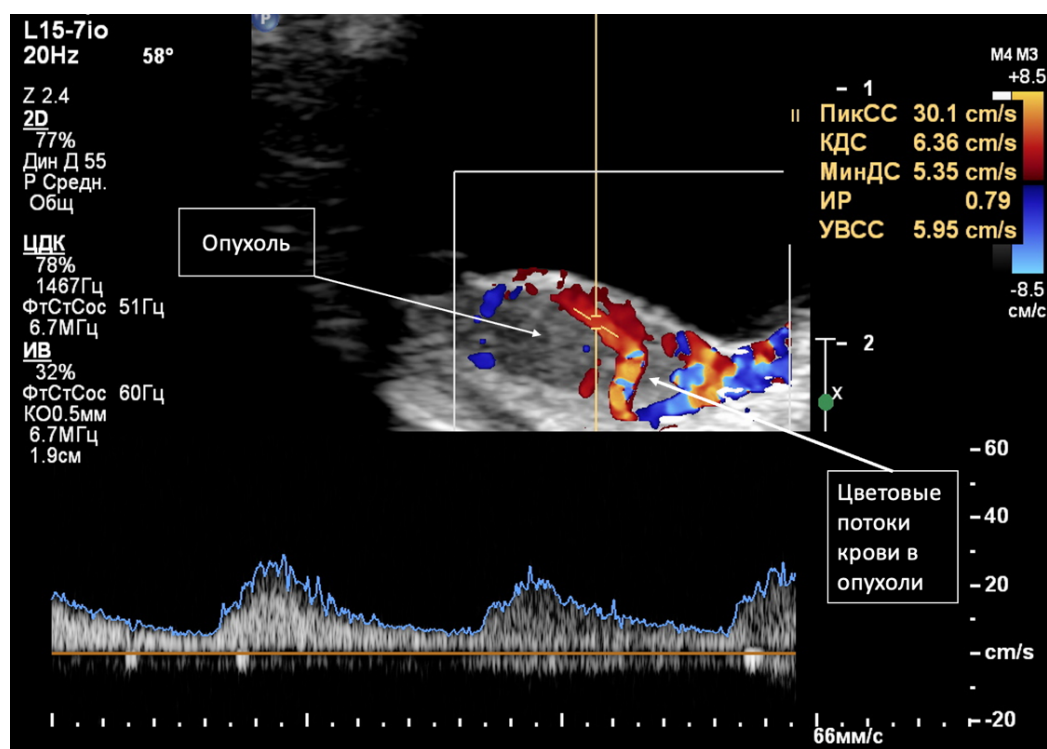
Выполнялось серошкальное сканирование глазного яблока и орбиты, с помощью которого определяли локализацию, форму, эхоструктуру, эхогенность, чёткость контуров, размеры опухоли (проминенцию, диаметр основания), наличие или отсутствие экскавации хориоидеи, наличие или отсутствие вторичной отслойки сетчатки, её высоту и протяженность, наличие или отсутствие признаков экстрабульбарного роста опухоли (рисунок 3).



Опухоль и отслойка сетчатки показаны стрелками. Размеры опухоли 4,3×11,9 мм.

Рисунок 3 – УЗ-картина меланомы хориоидеи
в режиме серошкального сканирования

В режиме дуплексной доплерографии с применением цветового доплеровского картирования энергии отраженного доплеровского сигнала и спектрального доплеровского режима устанавливали отсутствие или наличие сосудистой сети в опухоли, и при её обнаружении визуально оценивали характер сосудистого рисунка, степень васкуляризации, количество питающих внутриопухолевых сосудов, особенности сосудистого русла опухоли (рисунок 4).



Область опухоли и определяемые цветные потоки крови в ее проекции показаны стрелкой.

Рисунок 4 – УЗ-картина меланомы хориоидеи
в режиме ЦДК с оценкой спектральных характеристик кровотока

Гемодинамику в сосудах опухоли оценивали по следующим количественным параметрам: пиковой систолической скорости кровотока (peak systolic velocity – V_{ps}), максимальной конечной диастолической скорости кровотока (end-diastolic velocity – V_{ed}); усредненной по времени максимальной скорости кровотока (time-averaged maximum velocity – V_{tmax}); индексу периферического сопротивления (RI): $RI = (V_{ps} - V_{ed}) \div V_{ps}$.

Оценка спектральных характеристик кровотока проводилась по условным границам, установленным в ходе изучения кровоснабжения в глазной артерии, центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артериях, верхней глазничной вене и центральной вене сетчатки. Высоко-, средне- и низкоскоростной кровотоков; высоко-, средне- и низкорезистентные потоки (таблица 7).

Таблица 7 – Условные границы количественных показателей артериального кровотока, принятые для оценки гемодинамики в неоваскулярном русле

Показатели гемодинамики	Низкие	Средние	Высокие
Максимальная систолическая скорость, см/с	<10	10-30	>30
Индекс периферического сосудистого сопротивления, RI	<0,5	0,5-0.75	>0,75

В рамках данного диссертационного исследования количественная оценка ультразвуковых серошкальных изображений опухоли с помощью построения и анализа амплитудных гистограмм (эходенситометрия) была выполнена 87 пациентам, что обусловлено необходимостью записи видео-петель (15 сек) в ходе проспективного исследования. На основе двумерных серошкальных гистограмм с применением подключаемого модуля (Q-App) количественного анализа области интереса (ROI) проводили оценку денситометрических характеристик ткани опухоли. Данная методика представляет собой средство для анализа точечно-растрового содержимого изображений и отображения данных хронометража или интенсивности на изображении. В пределах вычерченной на изображении области интереса для каждого кадра последовательности, содержащейся в файле изображений, вычисляются средние и срединные значения интенсивности в децибелах. Отличительной особенностью проведения УЗ-гистографии на данном УЗ-сканере (рисунок 2) является возможность проводить ручное оконтуривание границ опухоли по ее максимальному размеру (рисунок 5) и, следовательно, оценивать максимально достоверно акустическую плотность во всем объеме опухоли благодаря использованию видео-режима.

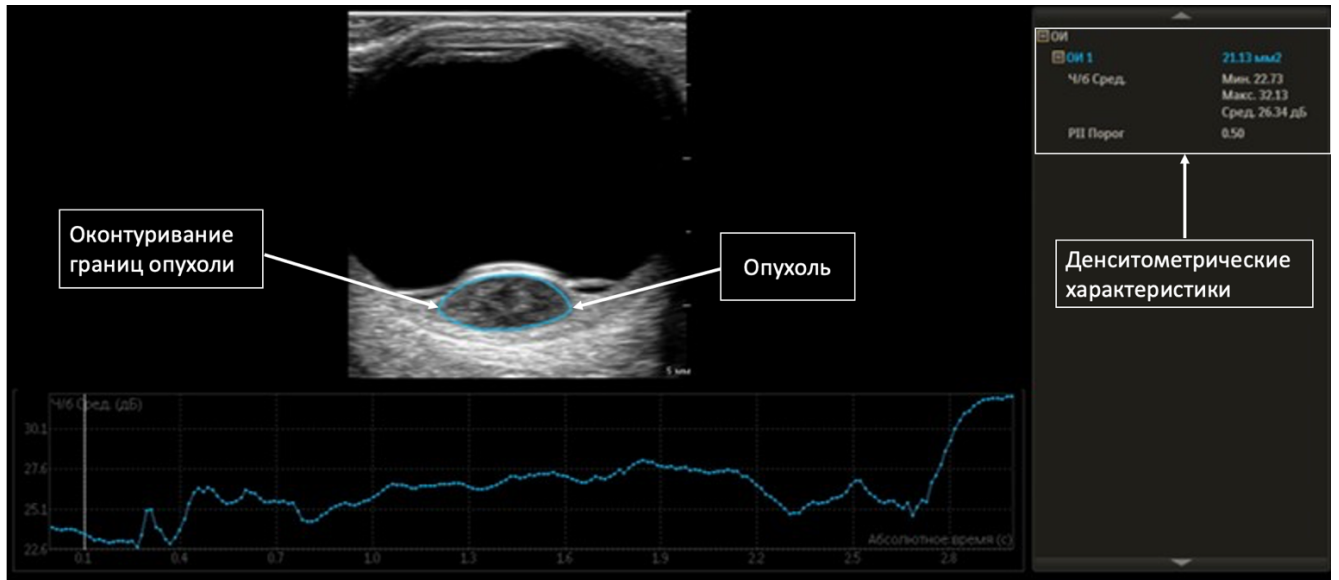
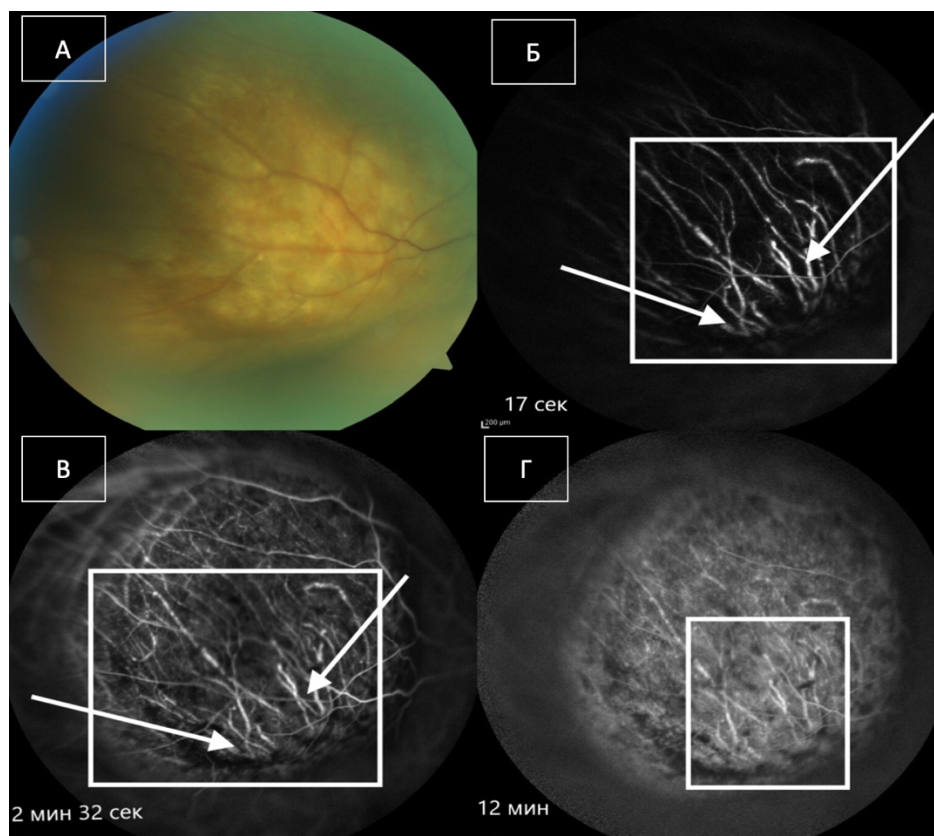


Рисунок 5 – УЗ-картина меланомы хориоидеи в режиме гистограммы

2.3.2 Методика ангиографии с индоцианином зеленым

Ангиография с индоцианином зеленым выполнена 50 пациентам на гейдельбергском ретинальном ангиографе-2, HRA-2 «Heidelberg Retina Angiograph-2 + OCT». В качестве контраста использовался индоцианин зеленый-пульсион 25 мг (Indocyanine green-Pulsion, производитель – BAG Health Care, GmbH, Германия, регистрационный номер – ЛП-001963 от 28.12.2012). Перед проведением исследования у пациента осуществляли сбор анамнеза с определением противопоказаний к процедуре, которыми являются: повышенная чувствительность к индоцианину зеленому или к натрию йодиду; повышенная чувствительность к йоду; при гипертиреозе, при автономных аденомах щитовидной железы; при ранее выявленной непереносимости к препарату. С осторожностью: у пациентов, ежедневно применяющих бета-адреноблокаторы; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин) может применяться только после оценки польза/риск.

Особенностями проведения методики являлись обязательное использование видеорежима и выполнения снимков начиная с ранней фазы (до 30 сек), затем через каждую минуту до окончания средней фазы, затем на 10, 15, 20, 30 минутах исследования. Признаки сосудистой сети появлялись в самом начале исследования (до первой минуты) одновременно с заполнением сосудов хориоидеи. В позднюю фазу исследования, в зоне опухоли визуализировалась поздняя гиперфлюоресценция и в ряде случаев продолжали визуализироваться патологические сосудистые паттерны (рисунок 6). По данным ИАГ оценивали наличие или отсутствие («немые» зоны) патологических сосудистых паттернов в проекции опухоли, их локализацию и тип: прямые, параллельные сосуды (в том числе с анастомозами), сосуды в форме арок, петель и сетей.



А – фото глазного дна; Б – ранняя фаза ИАГ (17 сек);
В – средняя фаза ИАГ (2 мин 32 сек); Г – поздняя фаза ИАГ (12 мин).

Рисунок 6 – Офтальмоскопическая и ангиографическая картина меланомы хориоидеи. Паттерны в виде «параллельных сосудов с пересечением» обозначены стрелками

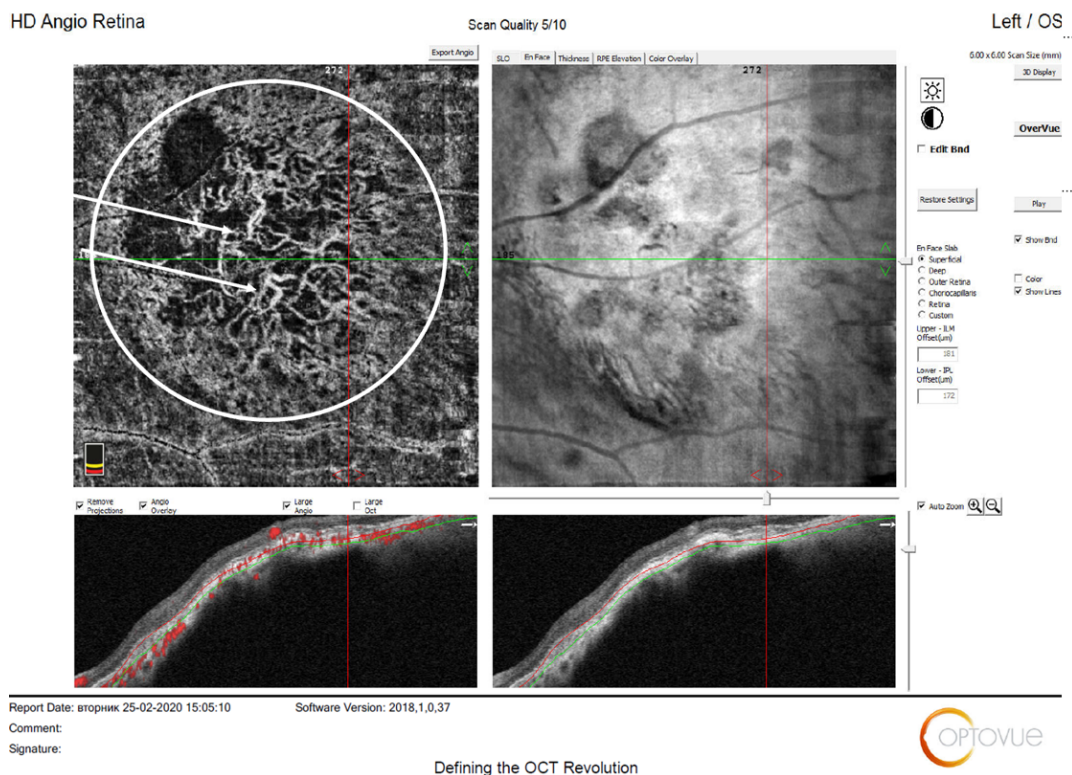
Измерение диаметра внутриопухолевых сосудов проводилось при помощи программного обеспечения для обработки цифровых изображений компьютерной программы Adobe Photoshop 2021 (22.2.0) для сопоставления с данными ОКТ-А. В ручном режиме для каждого снимка задавалась шкала измерений (длина в пикселах переводилась в микрометры). Далее, используя встроенный измерительный инструмент «линейка», проводилось определение диаметра внутриопухолевого сосуда в ручном режиме в месте его наибольшего расширения.

2.3.3 Методика оптической когерентной томографии – ангиографии

ОКТ-ангиография (ОКТ-А) проведена 50 пациентам (50 глаз) с помощью оптического когерентного томографа RTVue XR Avanti (Optovue, Inc., Fremont, CA, США) с применением алгоритма split-spectrum amplitude decorrelation angiography (SSADA) в режиме Angio Retina. Скорость сканирования составляла более 70 000 сканов в 1 с, проводили En-Face-сканирование сетчатки во фронтальной плоскости, – 3D-сканирование с применением технологии коррекции движений. Размер зоны сканирования составлял 6×6 мм (рисунок 7).

При анализе сканов ОКТ-А уровень расположения слоя сканирования (En-Face) выставлялся в четырех режимах (поверхностное сосудистое сплетение, глубокое сосудистое сплетение, наружные слои сетчатки, слой хориокапилляров) с анализом локализации, формы, степени визуализации размеров сетей новообразованных сосудов на уровне хориокапилляров. Также оценивалась глубина детекции сосудов, на которой максимально отчетливо визуализировалась патологическая сосудистая сеть опухоли.

Использование программы Adobe Photoshop 2021 (22.2.0) для оценки диаметра сосудов позволяло производить сопоставление полученных с ИАГ с учетом масштаба изображения.



Зона патологической сосудистой сети обведена кругом и выделена стрелками.

Рисунок 7 – ОКТ-ангиография меланомы хориоидеи
(Режим En-Face, Angiovue 6×6 мм)

При проведении ОКТ-А в режиме послойной ручной сегментации проводилась оценка глубины идентификации сосудистой сети «малых» и «средних» МХ. Учитывая, высокую информативность данного метода исследования для поиска сосудов в «малых» МХ данная группа больных была дополнительно разделена на две подгруппы: с проминенцией опухоли от 0,6 до 1,9 мм и от 2 до 3 мм.

Особенностями проведения данных инструментальных методик в оценке ангиоархитектоники МХ являлась последовательность их проведения: в начале обследования была выполнена ИАГ, после детальной оценки полученных снимков с применением видеорежима проведена ОКТ-А, интервал между составлял не более 2 дней. Оценка результатов ангиографии проводилась тремя независимыми экспертами. Это обеспечило зону поиска новообразованных сосудов в опухоли и более корректную трактовку полученных результатов.

2.4 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных результатов проводилась автором самостоятельно. Данные наблюдений после обработки были преобразованы в электронные таблицы в формате Excel. Статистический анализ производился в пакетах программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 21 [220].

Для проверки распределения количественных данных на нормальность использовали тест Шапиро-Уилка. Результаты описательной статистики представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, а σ – стандартное отклонение для параметрических данных, а также при помощи медианы, 25 и 75 квантилей для непараметрических данных.

Для выявления значимости различий по качественному признаку был использован критерий χ^2 или точный критерий Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для сравнения значений нормально распределенных количественных признаков использовали Т-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни, в случае распределения, отличного от нормального.

Сравнения 3-х групп проводились с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони.

Для определения прогностической ценности данных использовался ROC-анализ, также вычислялась площадь под ROC-кривой и определялась их точность, чувствительность и специфичность.

Глава 3

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ОЦЕНКЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ

В соответствии с задачами данной работы на первом этапе была изучена частота идентификации сосудистой сети и ангиоархитектоника МХ при проведении ИАГ.

На втором этапе выполнения диссертационного исследования были определены диагностические возможности ОКТ-А в идентификации сосудистой сети МХ и проведен анализ сопоставимости определяемых сосудистых структур в сравнении с данными, полученными при ИАГ.

На третьем этапе данной работы были исследованы особенности кровоснабжения МХ с различными биометрическими характеристиками при применении УЗИ с ЦДК и было выполнено сопоставление с ИАГ.

Далее были установлены диагностические возможности УЗ-гистографии в определении характера васкуляризации опухоли.

На последующих этапах диссертационной работы с помощью ROC- анализа была определена диагностическая значимость используемых инструментальных методик. Полученные данные легли в основу разработанного алгоритма инструментальной диагностики МХ в оценке кровоснабжения опухоли на основе комплексного диагностического подхода.

3.1 Ангиография с индоцианином зеленым в выявлении сосудистой сети и в оценке ангиоархитектоники меланомы хориоидеи

Среди широкого многообразия диагностических методов верификации МХ ангиография с применением контрастов (флуоресцеина натрия и индоцианина

зелёного) играет важную роль, так как данная методика позволяет судить, как о наличии сосудистой сети в опухоли (преимущественно по данным флуоресцентной ангиографии), так и визуализировать сосуды более детально и судить об ангиоархитектонике опухоли (при применении ангиографии с индоцианином зеленым).

В рамках данного исследования анализ ангиограмм с индоцианином зелёным выполнен у 50 пациентов (50 глаз) с «малыми» (n=29), «средними» МХ (n=16) и «большими» МХ (n=5), 20 мужчин и 30 женщин, в возрасте от 21 до 82 лет, средний возраст $58,47 \pm 14,12$ лет. В данной работе предполагалось оценить характер строения сосудистой сети опухоли при различных биометрических характеристиках МХ, что, возможно, позволит судить о развитии сосудистой сети в опухоли.

Общеизвестно, что данный метод исследования может быть лимитирован степенью пигментации новообразования. В данное исследование вошли пациенты, как правило, с умеренной (53%) и слабой степенью (38%) выраженности пигментации опухоли. Густопигментированные МХ определялись только в 4 из 50 (8%) случаев.

В соответствии с задачами данной работы была изучена частота идентификации патологической сосудистой сети МХ при проведении ИАГ у 50 пациентов. Установлено, что патологическая сосудистая сеть определялась у 45 из 50 (90%) пациентов. Учитывая, что при МХ «больших» размеров сосудистая сеть в опухоли определялась у всех пациентов и группа была немногочисленной сравнительный анализ частоты идентификации сосудистой сети в опухоли проведен при «малых» и «средних» МХ (таблица 8).

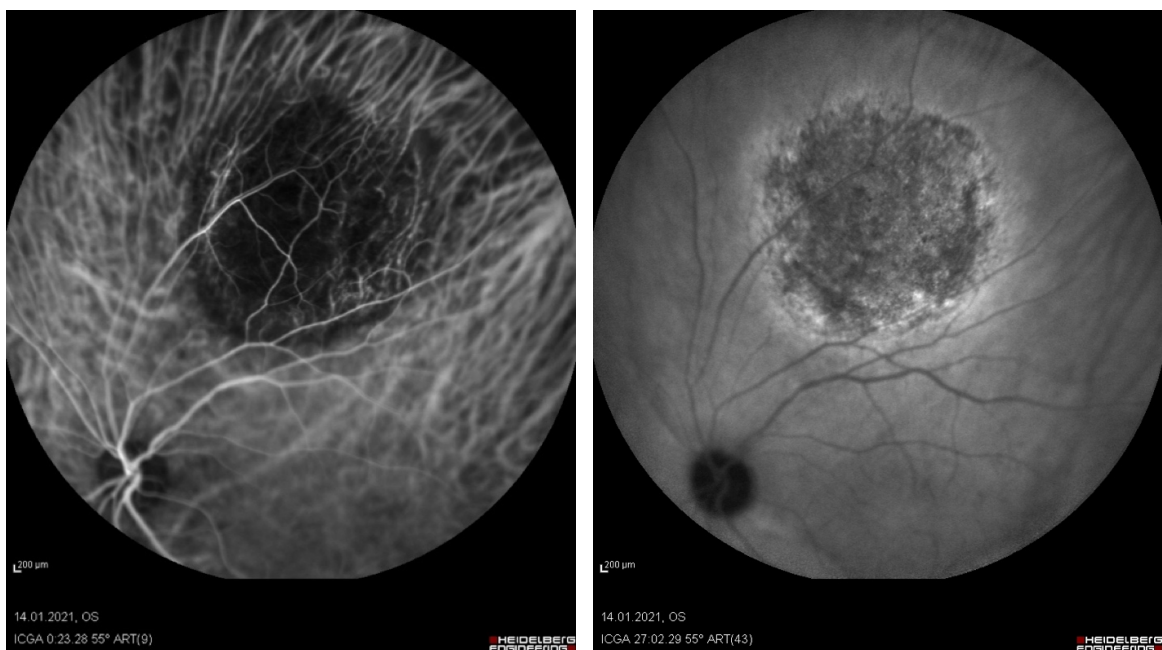
Как демонстрируют результаты, представленные в таблице 8, при проведении ИАГ собственная сосудистая сеть в опухоли была диагностирована у 24 из 29 (83%) больных с «малыми» МХ и у всех пациентов со «средними» МХ. Патологическая сосудистая сеть не определялась у 5 пациентов с «малыми» МХ, что возможно обусловлено небольшими размерами новообразования, а также выраженной степенью пигментации опухоли.

Таблица 8 – Сравнительный анализ частоты идентификации патологической сосудистой сети меланомы хориоидеи малых и средних размеров при проведении ИАГ

Показатель	МХ (малые) n=29	МХ (средние) n=16	P-value
Наличие сосудистой сети	24 (83%)	16 (100%)	p=0,14398
Отсутствие сосудистой сети	5 (17%)	0	

При МХ «больших» размеров сосудистая сеть в опухоли определялась у всех 5 пациентов.

Собственные сосуды в опухоли при проведении ИАГ, как правило, диагностировались в ранней фазе исследования (до 40 сек) на фоне гипофлуоресценции. В более поздние фазы исследования (до 30 минут от начала исследования) гиперфлуоресценция в опухоли постепенно нарастала вследствие медленного просачивания и накопления красителя, что также подтверждало диагноз МХ (рисунок 8).



А – ранняя фаза исследования (23 сек); Б – поздняя фаза исследования (27 мин).

Рисунок 8 – Ангиография с индоцианином зеленым при меланоме хориоидеи

Как было представлено в обзоре литературы, при МХ сосудистая сеть может иметь различное строение. Далее был проведён детальный сравнительный анализ определяемых сосудистых паттернов в соответствии с классификацией R. Folberg [223], которым было предложено 2 основных типа, включающих различные варианты:

- I тип: опухоли, которые содержат параллельные с пересечением каналы, параллельные, изолированные прямые каналы, а также аваскулярные зоны;
- II тип: опухоли, которые содержат сети, петли, арки с ветвлениями или арки без ветвления.

Частота ангиографических паттернов, выявленных при МХ малых и средних размеров, представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Частота типов ангиографических паттернов меланомы хориоидеи малых и средних размеров при проведении ИАГ

Типы паттернов	МХ (малые) n=29	МХ (средние) n=16	P-value	Всего n=45
I тип	17 (59%)	3 (19%)	p=0,013	20 (44%)
II тип	12 (41%)	13 (81%)		25 (56%)

Как следует из результатов, представленных в таблице 9, частота выявления I типа ангиоархитектоники «малых» и «средних» МХ составила 44%; II тип строения сосудистой сети определялся в 56% случаев. При этом, обращает внимание, что при «малых» МХ достоверно чаще (59%) был диагностирован I ангиографический тип, представленный прямыми и параллельными сосудами, а также аваскулярными «немыми» зонами в то время, как при средних МХ достоверно чаще определялся II тип неоваскуляризации (81%) с развитием сосудов в виде арок, петель и сетей.

Анализ ангиографических паттернов при «больших» МХ позволил определить 2 тип ангиоархитектоники опухоли (сосудистые паттерны в виде сетей) у всех больных.

Далее были изучены зависимости между метрическими характеристиками опухоли и типом васкулогенеза МХ малых и средних размеров (таблица 10).

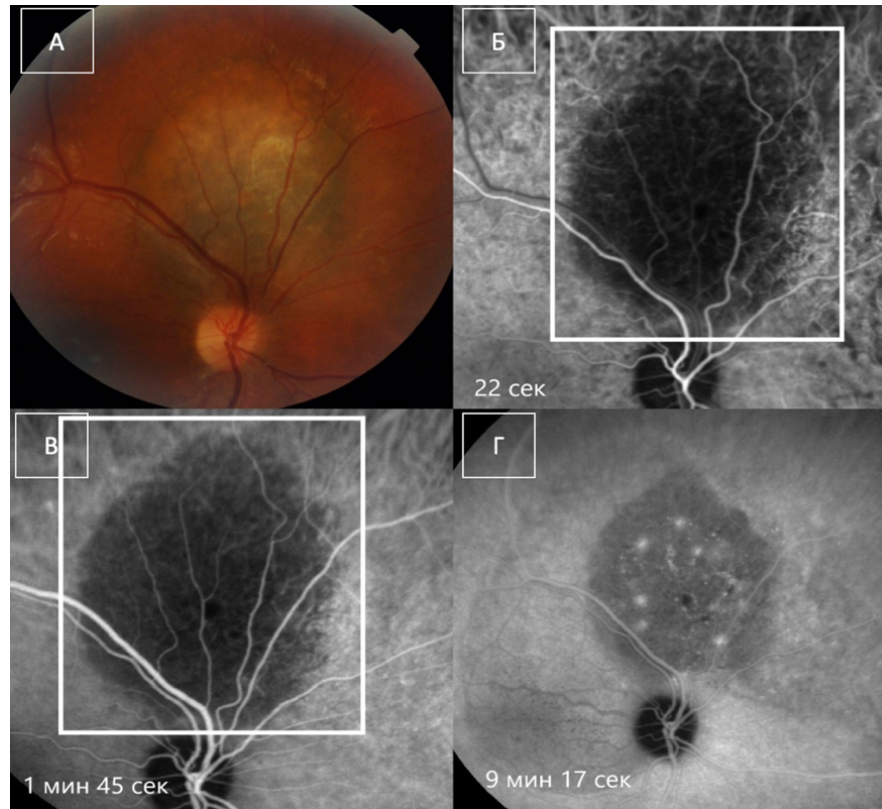
Таблица 10 – Метрические характеристики МХ малых и средних размеров в зависимости от ангиографических типов опухоли

Метрические характеристики опухоли	I тип, n=20 (M±σ)	II тип, n=25 (M±σ)	P-value
Проминенция, мм	1,885±0,89 (0,6-4,4)	2,98±1,39 (1-5)	p=0,001
Диаметр основания, мм	8,02±2,36 (4,8-13)	9,11±2,26 (4,8-14,7)	p=0,06

Изучение метрических характеристик опухоли, представленных в таблице 10, подтверждает полученные результаты, представленные в таблице 9, демонстрируя достоверные различия в проминенции опухолей, а именно в определении второго типа ангиоархитектоники опухоли при больших размерах новообразований. Подтверждением данному факту является также, установленное превалирование второго типа ангиоархитектоники в виде сетей при элевации МХ свыше 5,1 мм.

Следующим этапом проводился детальный ангиографический анализ характера ангиоархитектоники МХ «малых» и «средних» размеров в соответствии с выделенными патоморфологическими паттернами васкуляризации, представленными в виде 9 типов сосудистых структур. Следует отметить, что именно те пациенты, у которых не визуализировались сосуды (5 из 45 (11%)) были отнесены к **скрытым «немым» паттернам**, представляющим собой зону относительной аваскулярности («тихая» или «немая» зоны) с наличием «нормальных» сосудов, которые отличаются от патологических диаметром и структурой. Данный ангиографический тип в данном исследовании был характерен только для «малых» МХ.

На рисунке 9 представлена офтальмоскопическая и ангиографическая картина МХ малого размера. В ходе ангиографии во всех фазах исследования патологические сосудистые паттерны не определялись.



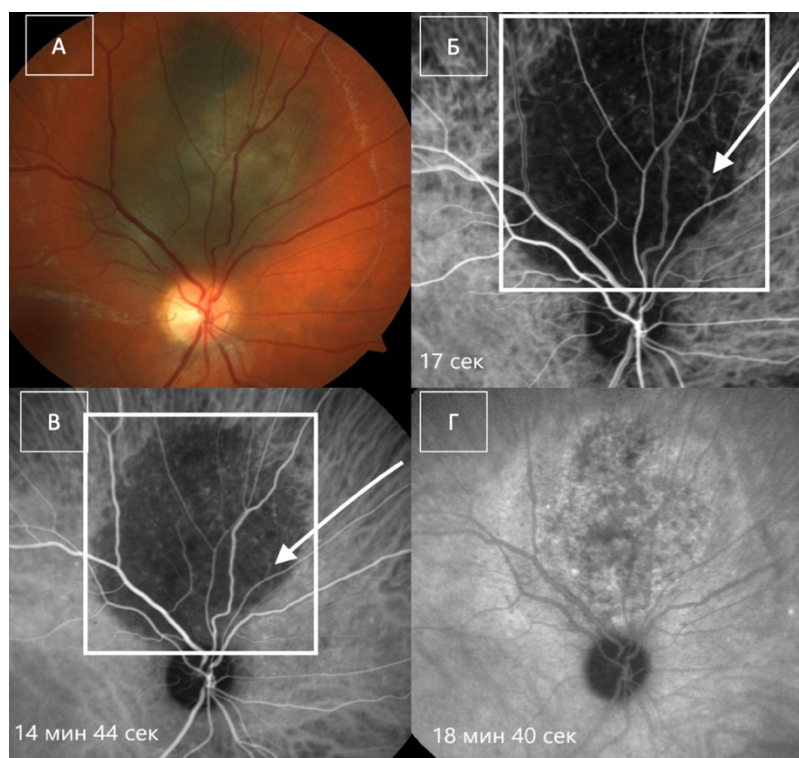
А – фото глазного дна; Б – ранняя фаза ИАГ (22 сек);
В – средняя фаза ИАГ (1 мин 45 сек); Г – поздняя фаза ИАГ (9 мин 17 сек).

Рисунок 9 – Офтальмоскопическая и ангиографическая картина меланомы хориоидеи. Размеры по УЗИ: 1,5×5,8 мм. Отсутствие патологических паттернов (область поиска сосудов обозначена рамкой)

Прямые паттерны, представляющие собой структуры, случайным образом распределенные в опухолевой ткани с отсутствием ответвлений и не соединенные между собой, в данном исследовании были выявлены у 5 из 45 пациентов (11%). Данный ангиографический тип был характерен только для «малых» МХ.

На рисунке 10 представлена офтальмоскопическая и ангиографическая картина МХ малого размера. В ходе исследования на фоне гипофлуоресценции, начиная с ранней фазы (17 сек), визуализировался «прямой» патологический

сосуд. Данный сосудистый рисунок был также различим в средней фазе исследования (14 мин 44 сек), в то время как в поздней фазе (18 мин 40 сек) не определялся за счёт максимального накопления красителя и, как следствие, выраженной гиперфлуоресценции.

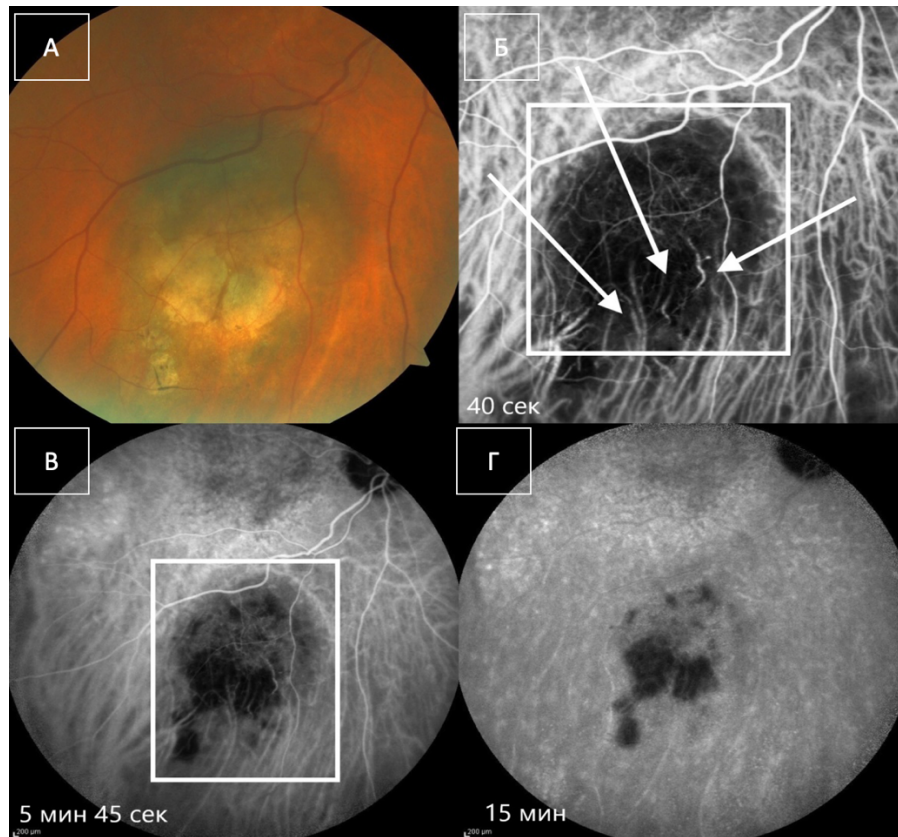


А – фото глазного дна; Б – ранняя фаза ИАГ (17 сек);
В – средняя фаза ИАГ (14 мин 44 сек); Г – поздняя фаза ИАГ (18 мин 40 сек).

Рисунок 10 – Офтальмоскопическая и ангиографическая картина меланомы хориоидеи. Размеры по УЗИ: 1,6×7,7 мм. Область поиска сосудов обозначена рамкой. «Прямой» паттерн» (обозначен стрелкой)

Паттерны в виде параллельных сосудов без пересечения, представляющие собой прямые каналы, располагающиеся в непосредственной близости и идущие параллельно друг другу, без ответвлений и пересечений определялись на фоне относительно аваскулярной окружающей зоны у 4 из 45 пациентов (9%). Данный ангиографический тип был характерен только для «малых» МХ.

На рисунке 11 представлена офтальмоскопическая и ангиографическая картина МХ малого размера. В ходе исследования, начиная с ранней фазы (40 сек) на фоне гипофлуоресценции визуализировались патологические сосудистые паттерны в виде «параллельных сосудов без пересечения», которые также определялись в средней (5 мин 45 сек) и в поздней (15 мин) фазах исследования.

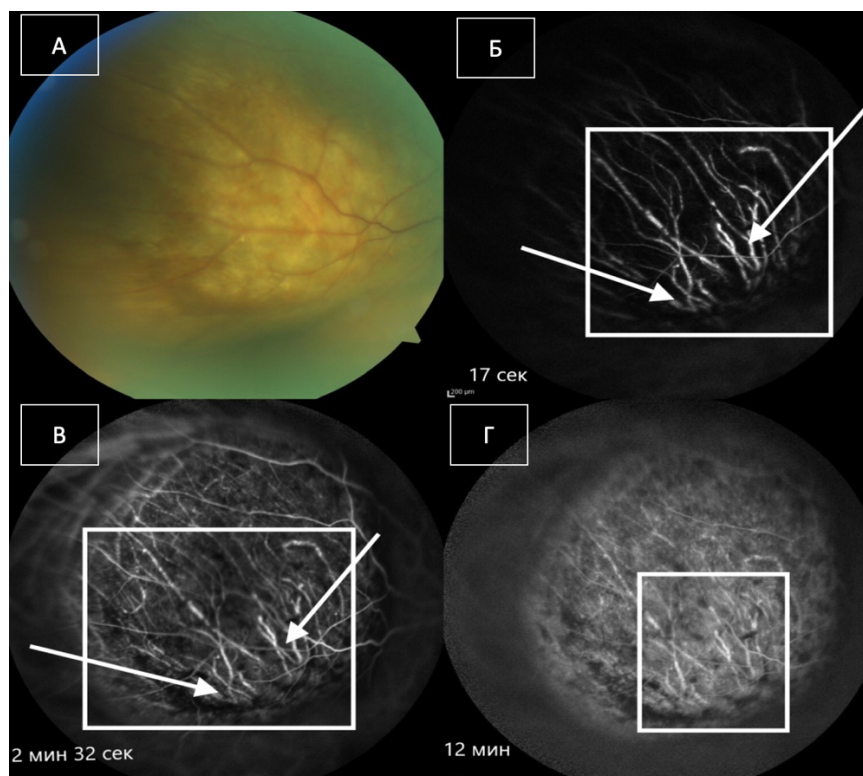


А – фото глазного дна; Б – ранняя фаза ИАГ (40 сек);
В – средняя фаза ИАГ (5 мин 45 сек); Г – поздняя фаза ИАГ (15 мин).

Рисунок 11 – Офтальмоскопическая и ангиографическая картина меланомы хориоидеи. Размеры по УЗИ: 1,2×5,8 мм. Область поиска сосудов обозначена рамкой. Паттерны в виде «параллельных сосудов без пересечения» (обозначены стрелками)

Паттерны в виде параллельных сосудов с пересечением, которые представляют собой параллельные прямые каналы, располагающиеся с пересечением и связанные между собой, были идентифицированы у 7 из 45 пациентов (15,5%).

На рисунке 12 представлена офтальмоскопическая и ангиографическая картина МХ среднего размера. В ходе исследования на фоне гипофлуоресценции, начиная с ранней фазы исследования (17 сек), визуализировались патологические сосудистые паттерны в виде «параллельных сосудов с пересечением», которые в последующем определялись также в средней (2 мин 32 сек) и в поздней фазах исследования (12 мин).

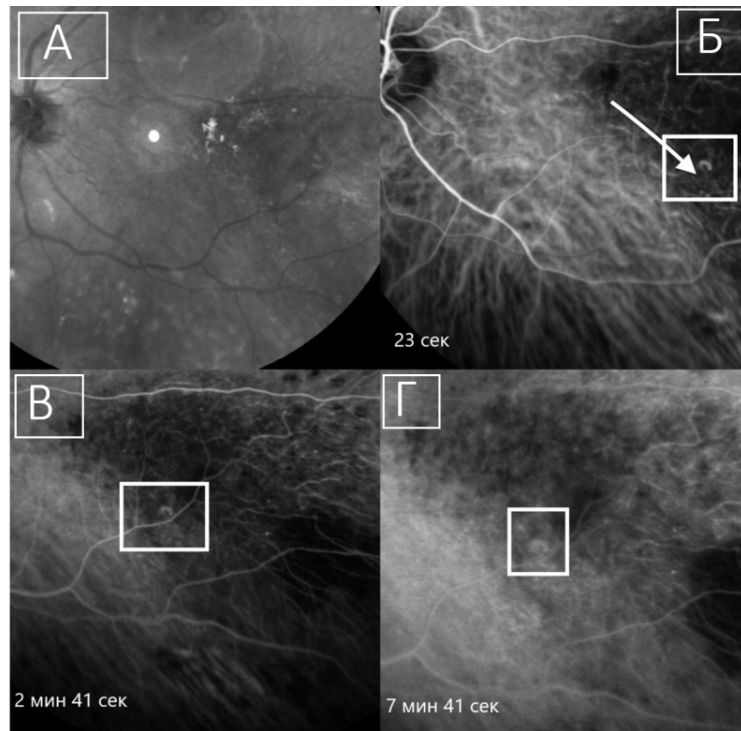


А – фото глазного дна; Б – ранняя фаза ИАГ (17 сек);
В – средняя фаза ИАГ (2 мин 32 сек); Г – поздняя фаза ИАГ (12 мин).

Рисунок 12 – Офтальмоскопическая и ангиографическая картина меланомы хориоидеи. Размеры по УЗИ: 4,6×13,8 мм. Область поиска сосудов обозначена рамкой. Паттерны в виде «параллельных сосудов с пересечением» (обозначены стрелками)

Паттерны в виде арок без ветвления были диагностированы у 3 из 45 пациентов (7%). Данный ангиографический тип представляет собой сосуды в виде не полностью замкнутых петель без ветвления.

На рисунке 13 представлена офтальмоскопическая и ангиографическая картина МХ «малого» размера. В ходе исследования на фоне гипофлуоресценции, начиная с ранней фазы (23 сек), визуализировался патологический сосудистый паттерн в виде «арки без ветвления». Данный сосудистый рисунок также определялся в средней (2 мин 41 сек) и в поздней (7 мин 41 сек) фазах исследования.



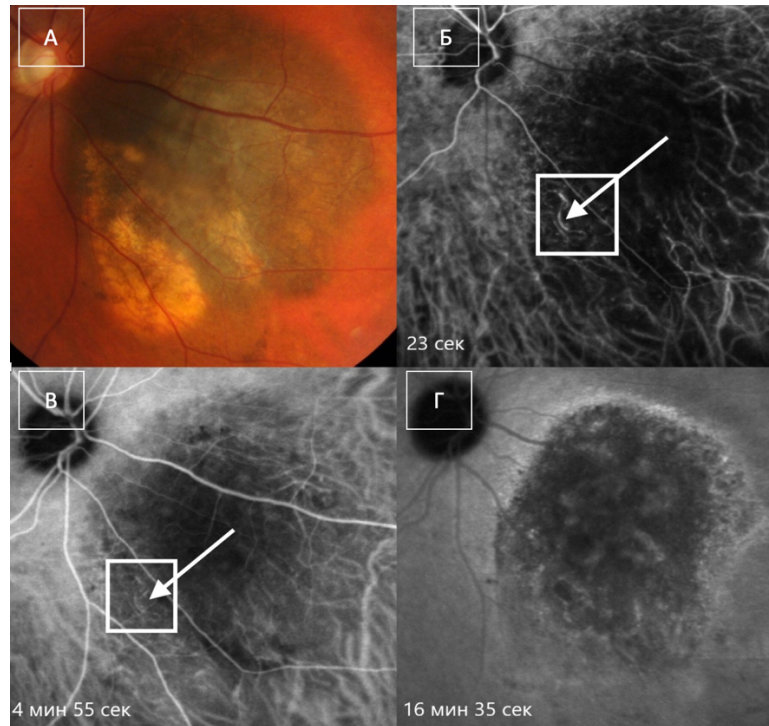
А – снимок глазного дна в режиме аутофлуоресценции; Б – ранняя фаза ИАГ (23 сек);
В – средняя фаза ИАГ (2 мин 41 сек); Г – поздняя фаза ИАГ (7 мин 41 сек).

Рисунок 13 – Офтальмоскопическая и ангиографическая картина меланомы хориоидеи. Размеры по УЗИ: 1,4×7,1 мм. Область поиска сосудов обозначена рамкой. Паттерн в виде «арки без ветвления» (обозначен стрелкой)

Паттерны в виде арок с ветвлением, представляющие собой сосудистые структуры в виде не полностью замкнутых петель с ветвлением сосудов по типу «ветвления деревьев» были идентифицированы у 5 из 45 пациентов (11%).

На рисунке 14 представлена офтальмоскопическая и ангиографическая картина МХ малого размера. В ходе исследования на фоне гипофлуоресценции,

начиная с ранней фазы (22 сек), визуализировался патологический сосудистый паттерн в виде «арки с ветвлением», который в последующем также определялся в средней фазе исследования (4 мин 55 сек).



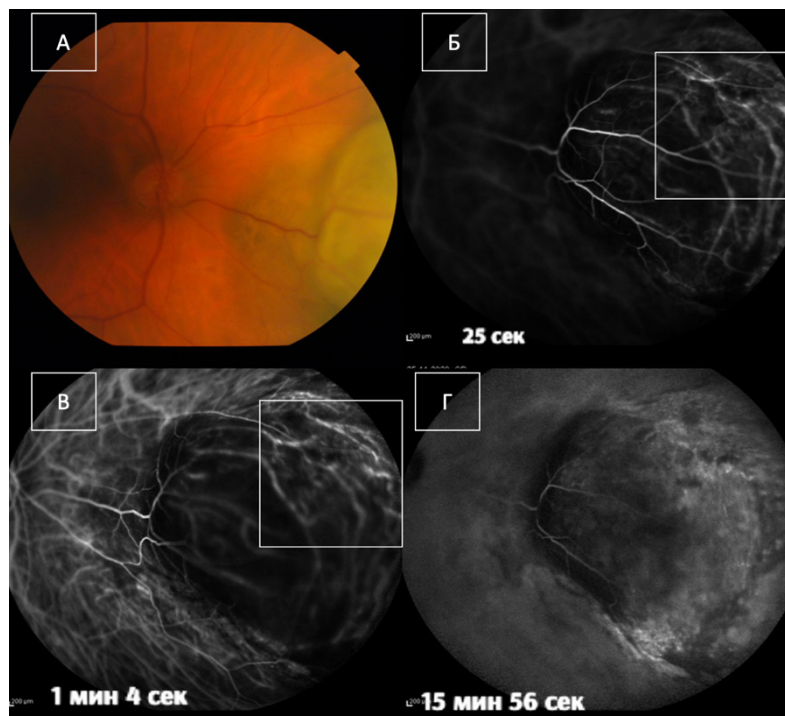
А – фото глазного дна; Б – ранняя фаза ИАГ (23 сек);
В – средняя фаза ИАГ (4 мин 55 сек); Г – поздняя фаза ИАГ (16 мин 35 сек).

Рисунок 14 – Офтальмоскопическая и ангиографическая картина меланомы хориоидеи. Размеры по УЗИ: 1,9×9,9 мм. Область поиска сосудов обозначена рамкой. Паттерн в виде «арки с ветвлением» (обозначен стрелкой)

Паттерны в виде «петель», представляющие собой полностью замкнутые, округлые каналы (наличие хотя бы одной такой замкнутой петли позволяет считать эти структуры присутствующими в ткани опухоли) были выявлены у 5 из 45 пациентов (11%).

На рисунке 15 представлена ангиографическая картина МХ среднего размера. В ходе исследования, начиная с ранней фазы (25 сек), на фоне гипофлуоресценции визуализировались патологические сосудистые паттерны в виде замкнутых «петель». В средней фазе исследования (1 мин 4 сек) данные

паттерны были также различимы, а в поздней фазе (15 мин 56 сек) на фоне выраженного накопления контраста данные сосудистые структуры не прослеживались.



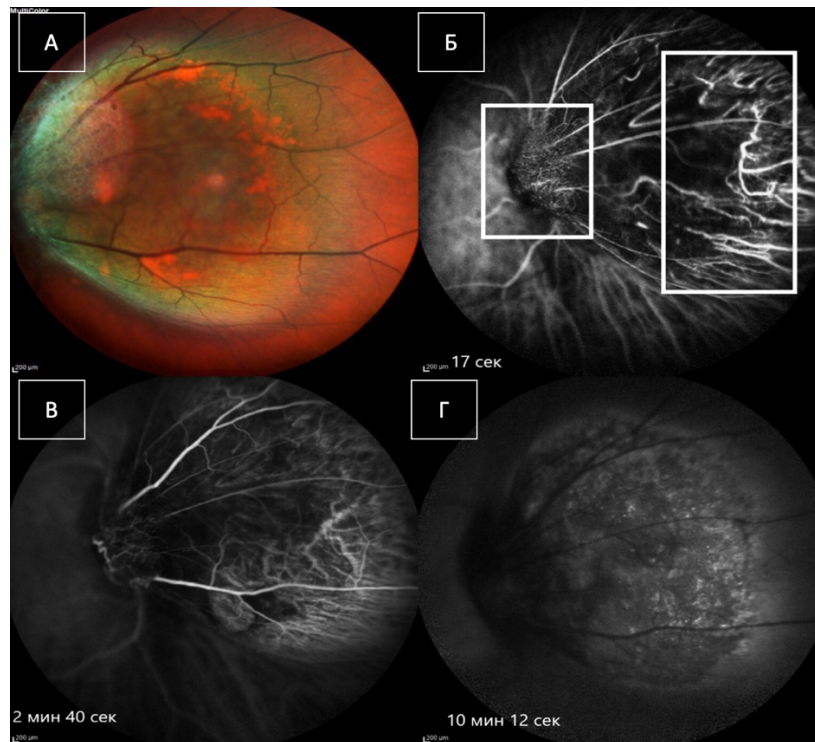
А – фото глазного дна; Б – ранняя фаза ИАГ (23 сек);
В – средняя фаза ИАГ (4 мин 55 сек); Г – поздняя фаза ИАГ (16 мин 35 сек).

Рисунок 15 – Офтальмоскопическая и ангиографическая картина меланомы хориоидеи. Размеры по УЗИ: 4,3×14,7 мм. Область поиска сосудов обозначена рамкой. Паттерны в виде «петель» (обозначены рамками)

Паттерны в виде «сетей», которые представляли собой как минимум три замкнутые петли, прилегающие одна к другой, были диагностированы у 12 из 45 пациентов (27%). Данный тип паттернов был характерен для «средних» МХ (62,5%) и установлен во всех случаях «больших» МХ (n=5).

На рисунке 16 представлена офтальмоскопическая и ангиографическая картина МХ среднего размера. В ходе исследования, на фоне гипофлуоресценции, начиная с ранней фазы (17 сек) и до средней фазы исследования определялись патологические сосудистые паттерны различного

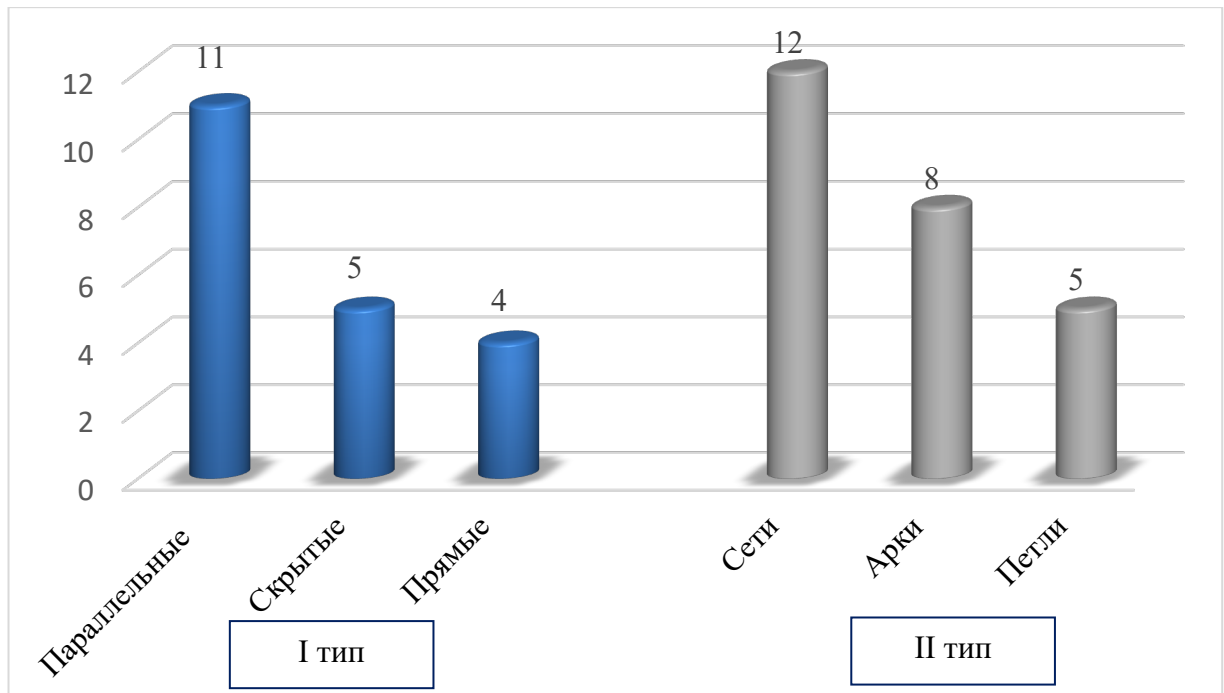
диаметра в виде множественных «петель» прилегающих друг другу и образующие сосудистые сети.



А – фото глазного дна; Б – ранняя фаза ИАГ (17 сек);
В – средняя фаза ИАГ (2 мин 40 сек); Г – поздняя фаза ИАГ (10 мин 12 сек).

Рисунок 16 – Офтальмоскопическая и ангиографическая картина меланомы хориоидеи. Размеры по УЗИ: 4,6×10,3 мм. Область поиска сосудов обозначена рамкой. Паттерны в виде «сетей» (обозначены рамками)

Как уже было отражено ранее, в классификации, разработанной R. Folberg (1992) [224] в каждом из основных двух типов им были выделены различные варианты строения сосудистой сети МХ. Это явилось основанием для проведения детального анализа определяемых сосудистых структур; для более наглядной трактовки полученных в данном исследовании результатов параллельные сосуды (с пересечением и без) и сосуды в виде арок (с ветвлением и без) были объединены. Результаты этого исследования для I типа и II типов ангиоархитектоники МХ представлены на рисунке 17.

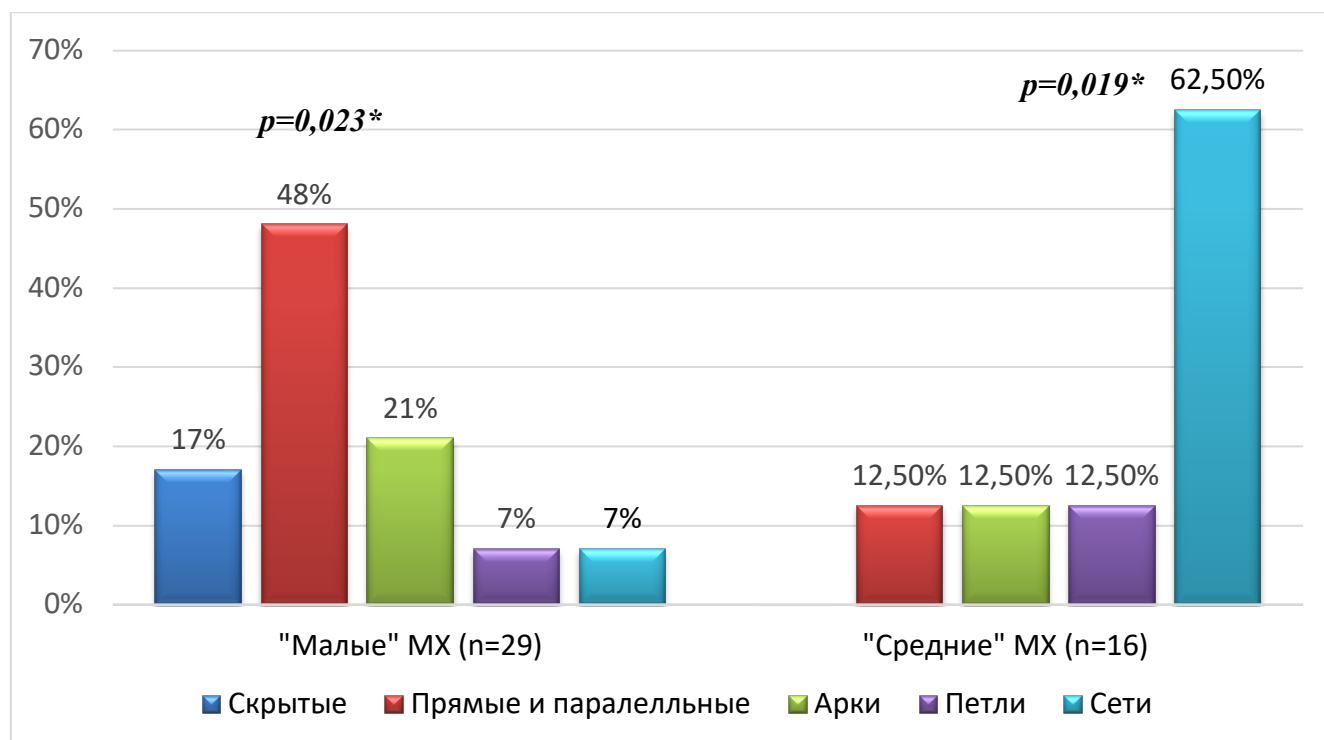


Примечание: параллельные без пересечений и параллельные с пересечением объединены в одну группу; арки без ветвления и арки с ветвлением также объединены.

Рисунок 17 – Частота I (n=20) и II (n=25) типов патологических сосудистых паттернов МХ малых и средних размеров при ИАГ

Результаты, представленные на рисунке 17, демонстрируют широкую вариабельность развития неоваскулярной сети МХ малых и средних размеров. Учитывая данный факт, далее был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости патологических сосудистых паттернов в зависимости от размеров МХ. Результаты представлены на рисунке 18.

Анализ частоты встречаемости различных паттернов в зависимости от размеров МХ (рисунок 18) показал, что для «малых» МХ была характерна широкая вариабельность развития сосудистой сети опухоли с достоверным преобладанием невосоподобной ангиоархитектоники (прямые и параллельные сосуды), а при средних (62,5%) и «больших» (100%) МХ достоверно чаще встречались сосудистые структуры в виде сетей. Полученные результаты инструментального диагностического обследования свидетельствуют о развитии сосудистой сети МХ в процессе роста опухоли.



Примечание: прямые, параллельные и параллельные с пересечением объединены, арки без ветвления и с ветвлением объединены. * – достоверность различий между группами.

Рисунок 18 – Сравнительный анализ частоты встречаемости патологических сосудистых паттернов малых и средних МХ при ангиографии с индоцианином зелёным

Основываясь на литературных данных, в которых патогистологически было установлено, что только 20,9% МХ имеют невосоподобную ангиоархитектонику, можно сделать предположение, что даже при «малых» МХ внутренняя сосудистая сеть в процессе роста опухоли активно развивается и трансформируется, увеличивая тем самым свой злокачественный потенциал [223].

Одним из основных вопросов, возникающих в процессе выполнения данного исследования, являлась возможность проведения не только качественной, но и количественной оценки микроциркуляторного русла опухоли, а именно возможность определения диаметра патологического внутриопухолевого сосуда. Полученные ИАГ – снимки при помощи программного обеспечения для обработки цифровых изображений были обработаны при помощи количественного анализа (методика описана в главе материалы и методы). Выбор

сосуда осуществляли по принципу его максимальной визуализации, измерение проводилось в области его максимального диаметра. Сравнительный анализ оценки диаметра сосудов при двух типах ангиоархитектоники опухоли представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительный анализ диаметра внутриопухолевых сосудов в зависимости от типа ангиоархитектоники МХ

Показатель	I тип, n=15 (M±σ)	II тип, n=30 (M±σ)	P-value
Диаметр сосудов, мкм	101,26±25,10 (65-156)	185,23± 84,74 (90-382)	p=0,0002

Как демонстрируют результаты, представленные в таблице 11, средний диаметр внутриопухолевых сосудов при I типе (рисунок 19) ангиоархитектоники опухоли составил 101,26±25,10 мкм в то время, как при II типе (рисунок 20) был достоверно (p=0,0002) больше и составлял 185,23±84,74 мкм.

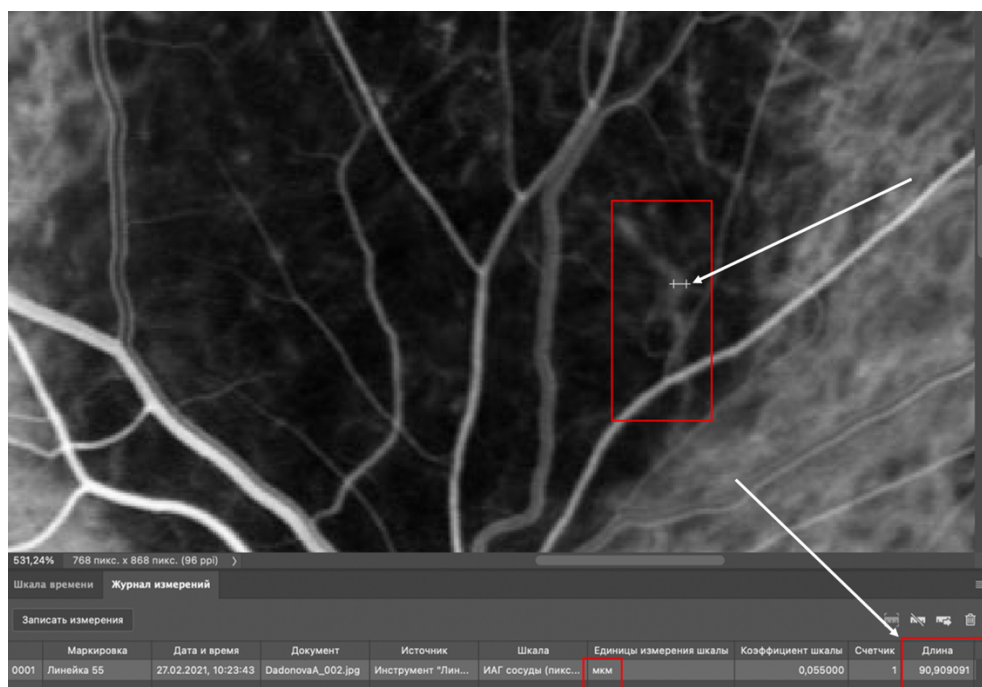


Рисунок 19 – Измерение диаметра внутриопухолевого сосуда при I типе ангиоархитектоники опухоли. Область измерения и полученный диаметр (90 мкм) обозначены стрелками

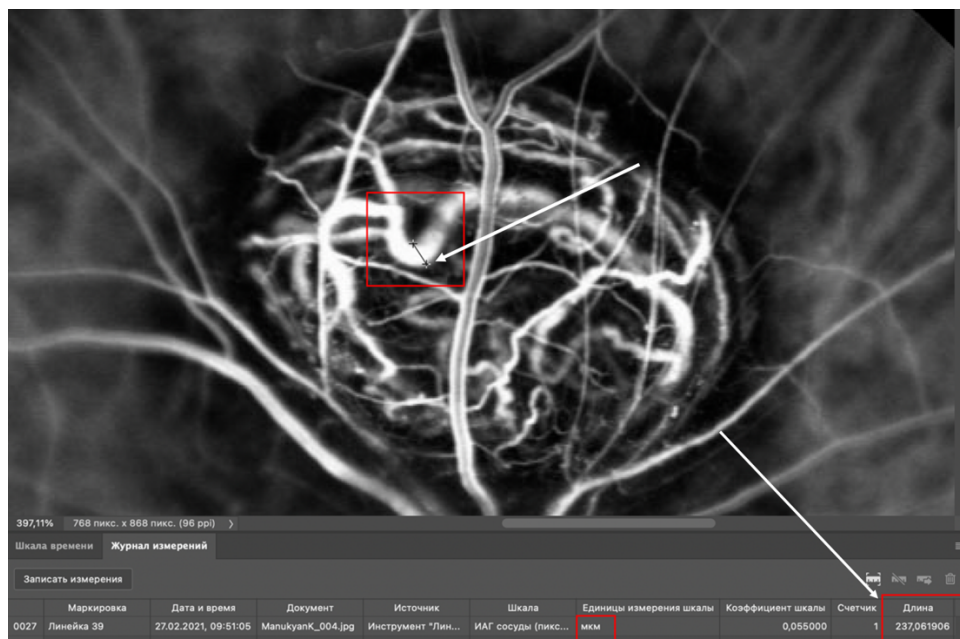


Рисунок 20 – Измерение диаметра внутриопухолевого сосуда при II типе ангиоархитектоники опухоли. Область измерения и полученный диаметр (237 мкм) обозначены стрелками

Обращает внимание, что у пациентов со вторым типом ангиоархитектоники, который достоверно чаще диагностирован при средних размерах опухоли, наблюдался широкий диапазон диаметра внутриопухолевых сосудов: от 90 мкм до 382 мкм, что вероятно объясняется разнообразным вариантом (петли, сети, арки) строения сосудистой сети опухоли. Превалирование в данной группе пациентов с МХ средних размеров дополнительно подтверждает тот факт, что увеличение в размерах опухоли сопровождается структурными и количественными изменениями сосудистого русла опухолевой ткани.

Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют, что ИАГ позволила диагностировать сосудистую сеть при МХ различных размеров у 45 из 50 пациентов (90%). При этом у 24 (83%) больных с «малыми» МХ и у всех пациентов со «средними» и «большими» МХ.

В ходе изучения частоты встречаемости 2 типов ангиоархитектоники опухоли было установлено, что для «малых» МХ был характерен I тип ангиоархитектоники опухоли (59%), в то время, как II тип ангиоархитектоники

опухоли наиболее часто (81%) определялся при «средних» МХ и во всех случаях «больших» МХ. Изучение метрических характеристик опухоли подтверждало, что при опухолях больших размеров достоверно чаще определялся второй тип ангиоархитектоники опухоли ($p=0,001$).

В ходе детального анализа частоты определяемых сосудистых паттернов МХ с различными биометрическими характеристиками опухоли было установлено, что для «малых» МХ была характерна широкая вариабельность развития сосудистой сети с преобладанием невосподобной ангиоархитектоники, в то время как при «средних» и «больших» МХ достоверно чаще диагностировались сосудистые структуры в виде «сетей».

При проведении сравнительного анализа двух типов ангиоархитектоники относительно установленного диаметра внутриопухолевых сосудов были получены достоверные различия. Средний диаметр внутриопухолевых сосудов при I типе ангиоархитектоники опухоли составил $101,26 \pm 25,10$ мкм в то время, как при II типе составлял $185,23 \pm 84,74$ ($p=0,00012$).

Полученные данные отражают тот факт, что ИАГ является информативным методом в изучении ангиоархитектоники МХ. Рассмотренные ангиографические типы сосудистых паттернов демонстрируют широкую вариабельность развития внутренней сосудистой сети МХ различных размеров. Данный метод исследования требует обязательной интерпритации результатов исследования в режиме видео-ангиографии для более детального изучения полученного сосудистого рисунка, так как перед исследователем нередко встает вопрос об анатомической принадлежности визуализируемых сосудов, для дифференцировки которых целесообразно использовать измерение диаметра определяемых сосудов.

3.2 Диагностические возможности оптической когерентной томографии – ангиографии в идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи малых и средних размеров в сопоставлении с данными ангиографии с индоцианином зеленым

Целью данного раздела диссертационного исследования явилось определить диагностические возможности ОКТ-А в идентификации сосудистой сети МХ в сопоставлении с данными ИАГ. Для этого на первом этапе была изучена информативность ОКТ-А, далее был проведен анализ сопоставимости снимков ОКТ-А с результатами, полученными в ходе проведения ИАГ.

3.2.1 Оптическая когерентная томография – ангиография в идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи малых и средних размеров

Перспективность применения спектральной ОКТ-А определяется безопасностью метода, его достаточной информативностью, возможностью изучения ангиоархитектоники МХ с определением уровня залегания сосудов, оценки их структуры и формы. Новые возможности в изучении сосудистой сети МХ открывает метод ОКТ-А в режиме En-Face, позволяющий детально и послойно исследовать поверхностные слои хориоидеи, а именно слой хориокапилляров. Преимуществами применения данной методики по сравнению с ИАГ является возможность послойного сканирования, что позволяет идентифицировать сосудистую сеть на разной глубине для получения максимальной визуализации сосудистых структур. Для более четкого и корректного распознавания полученной картины идентифицированных сосудов, данный метод исследования целесообразно применять после ИАГ, являющийся альтернативным и достаточно точным методом в оценке сосудистой сети МХ.

В соответствии с задачами данной работы была изучена частота идентификации патологической сосудистой сети МХ при ОКТ-А у 50 пациентов. Установлено, что патологическая сосудистая сеть определялась у 32 из 50 (64%) пациентов. Учитывая, что данный метод исследования в оценке сосудистого русла «больших» МХ во всех случаях (5 пациентов) был не информативен и группа была немногочисленной, сравнительный анализ частоты идентификации сосудистой сети в опухоли при проведении ОКТ-А проведен при «малых» и «средних» МХ (таблица 12).

Таблица 12 – Частота идентификации патологической сосудистой сети меланомы хориоидеи малых и средних размеров при проведении ОКТ-А

Показатель	МХ (малые), n=29	МХ (средние), n=16	P-value
Наличие сосудистой сети	23 (79%)	9 (56%)	p=0,168
Отсутствие сосудистой сети	6 (21%)	7 (44%)	

Как демонстрируют результаты, представленные в таблице 12, при проведении ОКТ-А сосудистая сеть в опухоли была диагностирована у 23 из 29 (79%) пациентов с «малыми» МХ и только в половине исследуемых случаев (56%) у пациентов со «средними» МХ. Данный метод исследования в оценке сосудистого русла «больших» МХ во всех случаях (5 пациентов) был не информативен.

Общеизвестно, что развитие МХ начинается в наружных слоях хориоидеи (хориокапилляры), поэтому, в клинической практике для оценки информативности и значимости методики ОКТ-А при МХ различных размеров значительная роль отводится глубине детекции новообразованных сосудов. Учитывая, высокую информативность данного метода исследования в идентификации сосудистой сети «малых» МХ в данной работе была проанализирована глубина максимально отчетливой идентификации сосудистой сети от вершины основания опухоли. При МХ малых размеров с дополнительным

разделением в зависимости от элевации: от 0,6 до 1,9 мм, от 2 до 3 мм. В группе «средних» МХ от 3,1 до 5 мм. Результаты данного анализа представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Оценка глубины идентификации сосудистой сети МХ при проведении ОКТ-ангиографии

Глубина идентификации сосудистой сети	1 группа (0,6-1,9 мм) (n=16)	2 группа (2-3 мм) (n=13)	3 группа (3,1-5 мм) (n=8)	P-value
	Median [25%;75%]	Median [25%;75%]	Median [25%;75%]	
	186 мкм [156,5; 198,5]	220 мкм [190; 260]	255 мкм [221,5; 286,5]	

Результаты, представленные таблице 13, демонстрируют, что при «малых» МХ первой исследуемой группы, средняя глубина от вершины опухоли на которой были идентифицированы сосуды составила 186 мкм, второй исследуемой группы – 220 мкм, а при МХ средних размеров средняя глубина детекции была еще больше и составила 255 мкм. Группы статистически значимо различались (p=0,0007), при этом группа 1 значимо отличалась от групп 2 и 3 (p_{1,2}=0,029 и p_{1,3}=0,001 соответственно), а группы 2 и 3 значимо не различались (p_{2,3}=0,576).

Полученные данные определяют зону поиска новообразованных сосудов при проведении метода ОКТ-А, что способствует повышению точности и результативности данного метода исследования. Данный анализ представляет интерес, в том числе, и в практике врача-офтальмолога. Специалист, проводящий исследование, в зависимости от исходных размеров опухоли может прицельно осуществлять поиск патологических внутриопухолевых сосудов.

Результаты данного раздела исследования демонстрируют, что ОКТ-А позволила диагностировать сосудистую сеть при МХ различных размеров в 32 из 50 (64%) исследуемых случаев, при этом у 23 из 29 (79%) пациентов с «малыми» МХ и только в половине исследуемых случаев (56%) у пациентов со «средними» МХ и была не информативной при «больших» МХ. Установлены достоверные различия в глубине идентификации сосудистой сети МХ с различными биометрическими характеристиками в ходе проведения ОКТ-А.

3.2.2 Оптическая когерентная томография – ангиография в сопоставлении с данными ангиографии с индоцианином зеленым в идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи малых и средних размеров

Несмотря на все преимущества использования ОКТ-А для оценки сосудистого русла МХ, имеются определенные сложности и ограничения, связанные с явлениями пигментации опухоли и наличием транссудативного компонента, поэтому проведение ОКТ-А для идентификации сосудистой сети МХ в данном исследовании выполнено после предварительного проведения ИАГ. Это способствовало более корректному и детальному анализу в выявлении и сопоставлении сосудистых структур.

Результаты сравнительного анализа частоты идентификации сосудистой сети МХ малых и средних размеров при проведении ОКТ-А и ИАГ представлены в таблице 14.

Сравнительный анализ частоты идентификации патологической сосудистой сети при проведении ОКТ-А и ИАГ при МХ с различными биометрическими характеристиками (таблица 14) показал практически сопоставимую значимость обоих методов при «малых» МХ, не имеющую статистических различий ($p > 0,05$) и более высокую значимость метода ИАГ при «средних» МХ.

Таблица 14 – Сравнительный анализ частоты идентификации патологической сосудистой сети «малых» и «средних» МХ при проведении ИАГ и ОКТ-А

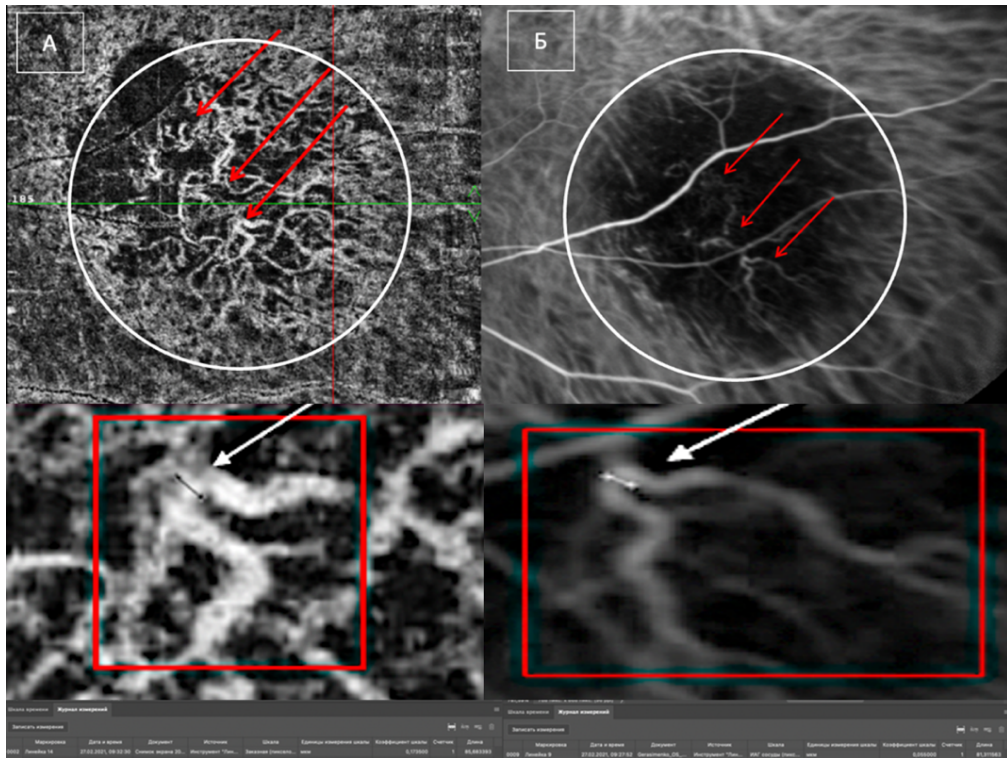
Диагностические методы	МХ (малые) n=29	МХ (средние) n=16	P-value	Всего n=45
ИАГ	24 (83%)	16 (100%)	p=0,079	40 (89%)
ОКТ-А	23 (79%)	9 (56%)	p>0,05	32 (71%)

Важным этапом в данной работе являлся анализ сопоставимости определяемых типов сосудистых паттернов в оценке ангиоархитектоники МХ при проведении ОКТ-А и ИАГ. Установлено, что сосудистый рисунок при проведении вышеуказанных методов исследования совпадал у 30 из 32 (94%) пациентов.

Одним из ключевых критериев сопоставимости являлось определение соотношения диаметра сосудов при проведении данных двух методик на основании компьютерной обработки полученных изображений (методика описана в главе материалы и методы).

Представленный клинический пример наглядно отражает проведенный анализ. На рисунке 21 продемонстрирована более высокая информативность метода ОКТ-А в сопоставлении с результатами ИАГ. При проведении обеих методик определялся сосудистый рисунок в виде «сетей». Используя технологию измерения диаметра сосудов, также были получены сопоставимые данные: ИАГ – 81 мкм, ОКТ-А – 85 мкм (рисунок 21).

Малоинформативной ОКТ-А оказалась у 7 пациентов со «средними» МХ, что вероятно связано с усилением экссудативной реакции над опухолью в виде вторичной отслойки сетчатки в опухолях больших размеров, что зачастую затрудняет идентификацию сосудов и правильную интерпретацию полученных результатов.

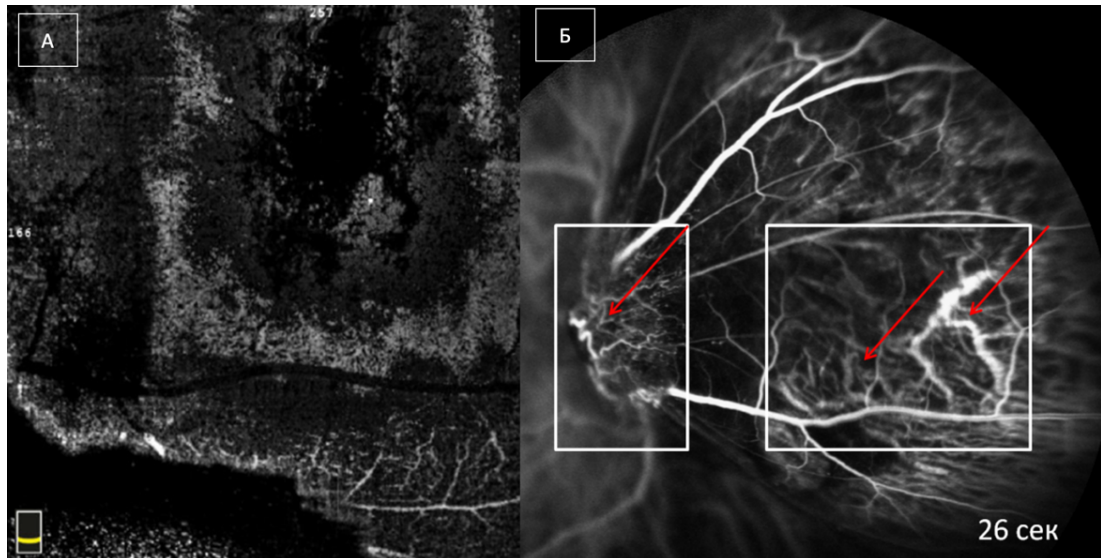


А – ОКТ-ангиография; Б – ангиография с индоцианином зеленым;
 В – измерение диаметра сосуда при ОКТ-А (85 мкм);
 Г – измерение диаметра сосуда при ИАГ (81 мкм).

Рисунок 21 – Меланома хориоидеи. Размеры опухоли 0,8×6,7мм.

Полное соответствие определяемых сосудистых структур и их диаметра, идентифицированных по ИАГ и ОКТ-А. Область поиска сосудов обозначена рамкой. Патологические паттерны в виде «сетей» и область измерения диаметра сосудов выделены стрелками.

На рисунке 22 представлена картина МХ юстапапиллярной локализации, с проминенцией опухоли 4,5 мм. В ходе проведения ОКТ-А не удалось визуализировать сосудистую сеть опухоли вследствие полного блокирования сигнала. В то же время при проведении ИАГ определялись множественные патологические сосудистые паттерны в виде «сетей». Не исключено, что такая ОКТ-картина определялась длительностью сканирования из-за большой проминенции новообразования и отсутствием адекватной фиксации взора пациента.



А – ОКТ-ангиография; Б – ангиография с индоцианином зеленым (ранняя фаза 26 сек).

Рисунок 22 – Меланома хориоидеи. Размеры опухоли 4,5×10,3 мм.

Отсутствие визуализации сосудистого рисунка по данным ОКТ-А.

Наличие патологических сосудистых паттернов в виде «сетей» по данным ИАГ (выделены стрелками). Область поиска сосудов обозначена рамкой

Таким образом, результаты данного раздела исследования демонстрируют, что ОКТ-А позволила диагностировать сосудистую сеть при МХ малых и средних размеров в у 32 из 50 (64%) исследуемых случаев, при этом у 23 из 29 (79%) пациентов с «малыми» МХ и только в половине исследуемых случаев (56%) у пациентов со «средними» МХ. При больших МХ ОКТ-А была не информативной во всех случаях.

Установлены достоверные различия в глубине сканирования при МХ с различными биометрическими характеристиками в ходе проведения ОКТ-А.

Сравнительный анализ частоты идентификации патологической сосудистой сети при проведении ОКТ-А и ИАГ при «малых» и «средних» МХ показал более высокую значимость метода ангиографии с индоцианином зеленым при средних МХ и сопоставимую высокую значимость обеих методик при малых МХ, не имеющую статистических различий ($p > 0,05$).

Сопоставимость типов сосудистых паттернов в оценке ангиоархитектоники сосудистой сети при применении ОКТ-А и ИАГ имело место у 93,8% пациентов.

ОКТ-А является информативным методом в идентификации сосудистой сети МХ «малых» размеров. Данный метод исследования позволяет четко визуализировать структуру, форму, плотность сосудистой сети, а также имеет возможность определить глубину сканирования и уровень залегания сосудов.

3.3 Изучение особенностей кровоснабжения меланомы хориоидеи на основе применения ультразвукового исследования с цветовым доплеровским картированием в сопоставлении с данными ангиографии с индоцианином зеленым при различных биометрических характеристиках опухоли

Ультразвуковое исследование с использованием режимов серошкального, цветового и энергетического доплеровского картирования, является неинвазивным методом диагностики, который даёт возможность оценить не только размеры, структуру, контуры, форму опухоли, но и определить наличие внутриопухолевых сосудов и оценить характер и параметры кровотока. До сегодняшнего времени остается дискуссионным вопрос информативности данного метода исследования при начальной меланоме хориоидеи ввиду малого калибра внутриопухолевых сосудов. Применение УЗДГ в сопоставлении с данными ИАГ является значимым в изучении особенностей кровоснабжения МХ различных размеров.

Решение задачи диссертационного исследования, а именно изучение особенностей кровоснабжения МХ на основе сопоставления УЗДГ с данными ИАГ, основано на анализе 135 исследуемых случаев (135 глаз). В исследуемой выборке МХ малых размеров диагностированы у 49 больных, средних размеров у 34 пациентов, МХ больших размеров у 52 больных.

3.3.1 Ультразвуковое исследование в режиме цветового доплеровского картирования в оценке кровоснабжения меланомы хориоидеи

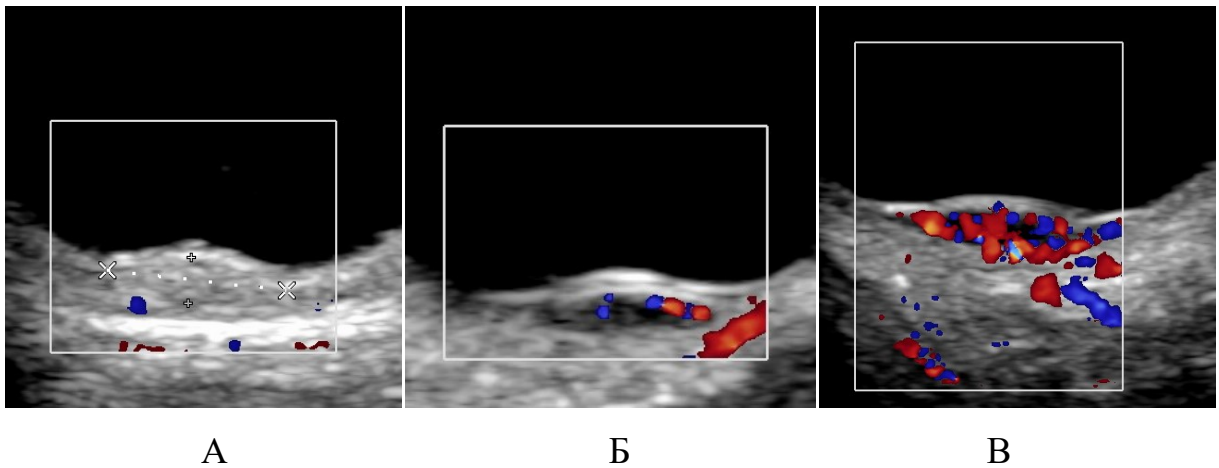
Для оценки информативности метода УЗДГ была изучена частота идентификации кровотока при различных биометрических характеристиках опухоли. Результаты данного исследования представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Частота идентификации кровотока меланомы хориоидеи различных размеров при проведении УЗДГ

Показатель	«Малые» МХ n=49	«Средние» МХ n=34	«Большие» МХ n=52	Всего n=135	P-value
Наличие кровотока	29 (59%)	34 (100%)	52 (100%)	115 (85%)	p=0,001*
Отсутствие кровотока	20 (41%)	0	0	20 (15%)	
Примечание – * – значение p между «малыми» и «средними» МХ.					

Как демонстрируют результаты, представленные в таблице 15, у 115 из 135 пациентов (85%) по данным УЗДГ определялся внутриопухолевый кровоток. При этом при «малых» МХ он был диагностирован только в 29 из 49 (59%) исследуемых случаев, в то время как при «средних» и «больших» МХ определялся у всех пациентов. Данный факт, вероятно, определяется возможностью идентификации цветовых картограмм в связи с увеличением количества сосудов и их плотности в опухолях больших размеров. Отсутствие признаков собственной васкуляризации опухоли в группе «малых» МХ может быть обусловлено, как отсутствием новообразованных сосудов в опухолях данных размеров, так и малым диаметром имеющихся собственных сосудов, низкими скоростными характеристиками кровотока в них, определение которых лежит за пределами разрешающей способности используемой методики.

По наличию и плотности распределения цветовых картограмм потоков крови были исследованы следующие варианты МХ: аваскулярный (А) – отсутствие цветовых потоков в проекции МХ, гиповаскулярный (Б) – единичные (1-2) цветовые потоки в проекции опухоли и гиперваскулярный (В) – множественные (3 и более) цветовых потоков в проекции опухоли (рисунок 23).



А – аваскулярная меланома хориоидеи (УЗДГ); Б – гиповаскулярная меланома хориоидеи (УЗДГ); В – гиперваскулярная меланома хориоидеи (УЗДГ).

Рисунок 23 – Вазкуляризация меланомы хориоидеи по данным УЗИ в режиме ЦДК

Данные по характеру васкуляризации опухоли при проведении УЗДГ у пациентов с МХ различных размеров представлены в таблице 16.

Как демонстрируют результаты, представленные в таблице 16, при проведении УЗДГ более половины МХ (52%) были представлены гиперваскулярным характером кровотока и достоверно чаще встречались в группе «средних» (68%) и «больших» (73%) МХ. Гиповаскулярный характер кровотока определялся у 45 из 135 больных (33%) и, в ходе сравнительного анализа, не было получено, достоверных различий встречаемости данного типа в зависимости от размеров опухоли. Отсутствие признаков собственной васкуляризации МХ было установлено в 27% случаев, при этом стоит отметить, что аваскулярные образования определялись только в группе «малых» МХ (20 из 49 больных) –

41%. Данный факт, вероятно, определяется разрешающей способностью метода УЗДГ в идентификации новообразованных сосудов в опухолях малых размеров.

Таблица 16 – Характер васкуляризации меланомы хориоидеи

Показатель	«Малые» МХ, n=49	«Средние» МХ, n=34	«Большие» МХ, n=52	Всего, n=135	P-value
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
Аваскулярный	20 (41%)	0	0	20 (27%)	
Гиповаскулярный	20 (41%)	11 (32%)	14 (27%)	45 (33%)	p=0,493* p=0,632**
Гиперваскулярный	9 (18%)	23 (68%)	38 (73%)	70 (52%)	p=0,005* p=0,632**
Примечание – * – значение p между «малыми» и «средними» МХ; ** – значение p между «средними» и «большими» МХ.					

Современная методика проведения УЗДГ позволяет также определять спектральные характеристики кровотока в опухолевых сосудах (скорость и резистентность), которые являются важными критериями, отражающими соответствие процессов роста опухоли и развития её сосудистой сети. Скоростные характеристики кровотока у пациентов с МХ различных размеров представлены в таблице 17.

Как показали полученные результаты, представленные в таблице 17, при МХ различных размеров достоверно чаще был диагностирован среднескоростной (71%) тип кровотока. В ходе сравнительного анализа при различных биометрических характеристиках опухоли не было получено достоверных различий в встречаемости как среднескоростного, так и низкоскоростного характера кровотока. Высокоскоростной характер кровотока был диагностирован только в 9% исследуемых случаев и достоверно превалировал в группе пациентов с «большими» МХ (34%), что свидетельствует о высокоактивных

пролиферативных процессах, сопровождающихся массивным ангиогенезом, а также наличием участков экстравазальной компрессии в опухолях.

Таблица 17 – Скоростные характеристики кровотока у пациентов с МХ различных размеров

Скорость кровотока	«Малые» МХ, n=29	«Средние» МХ, n=34	«Большие» «МХ, n=52	Всего, n=115	P-value
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
Высокоскоростной	3 (10%)	2 (6%)	18 (34%)	5 (9%)	p=0,646* p=0,001**
Среднескоростной	19 (66%)	26 (76%)	30 (58%)	40 (71%)	p=0,767* p=0,105**
Низкоскоростной	7 (24%)	6 (18%)	4 (8%)	11 (20%)	p=1,000* p=0,183**
Примечание – * – значение p между «малыми» и «средними» МХ; ** – значение p между «средними» и «большими» МХ.					

Результаты изучения резистентности кровотока в опухоли у пациентов с различными биометрическими характеристиками представлены в таблице 18.

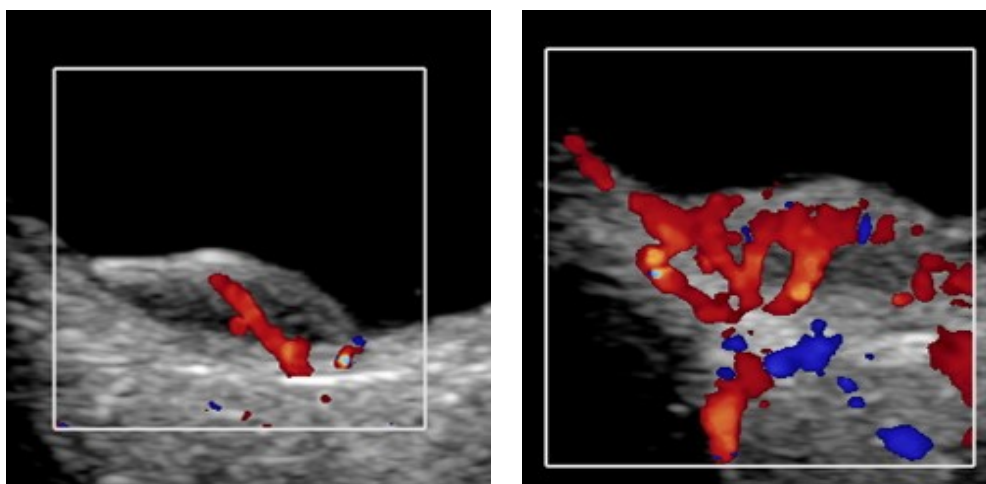
Изучение резистентности кровотока, представленное в таблице 18 показало, что у пациентов с «большими» МХ (65%) по сравнению со «средними» МХ (32%) достоверно чаще выявляется высокорезистентный кровоток (p=0,003), свидетельствующий об активном росте опухоли, воздействующей на сосудистую стенку снаружи в то время, как при МХ средних размеров достоверно чаще определялся среднерезистентный тип кровотока (56%) (p=0,025).

Таблица 18 – Характеристика резистентности кровотока в опухоли у пациентов с МХ различных размеров

Резистентность кровотока	«Малые» МХ, n=29	«Средние» МХ, n=34	«Большие» МХ, n=52	Всего, n=115	P-value
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
Высокорезистентный	4 (14%)	11 (32%)	34 (65%)	49 (43%)	p=0,137* p=0,003**
Среднерезистентный	18 (62%)	19 (56%)	16 (31%)	53 (46%)	p=0,797* p=0,025**
Низкорезистентный	7 (24%)	4 (12%)	2 (4%)	13 (11%)	p=0,318* p=0,207**

Примечание – * – значение p между «малыми» и «средними» МХ; ** – значение p между «средними» и «большими» МХ.

Метод УЗДГ позволяет идентифицировать количество питающих сосудов, что в свою очередь даёт возможность косвенно судить об ангиоархитектонике опухоли. Кровоснабжение может осуществляться как за счет одного питающего сосуда, так и за счет нескольких сосудов (рисунок 24).



А – один питающий сосуд;

Б – несколько питающих сосудов.

Рисунок 24 – Характер васкуляризации меланомы хориоидеи

Данные по частоте идентификации количества питающих сосудов у пациентов с МХ различных размеров представлены таблице 19.

Таблица 19 – Частота идентификации количества питающих сосудов при МХ различных размеров

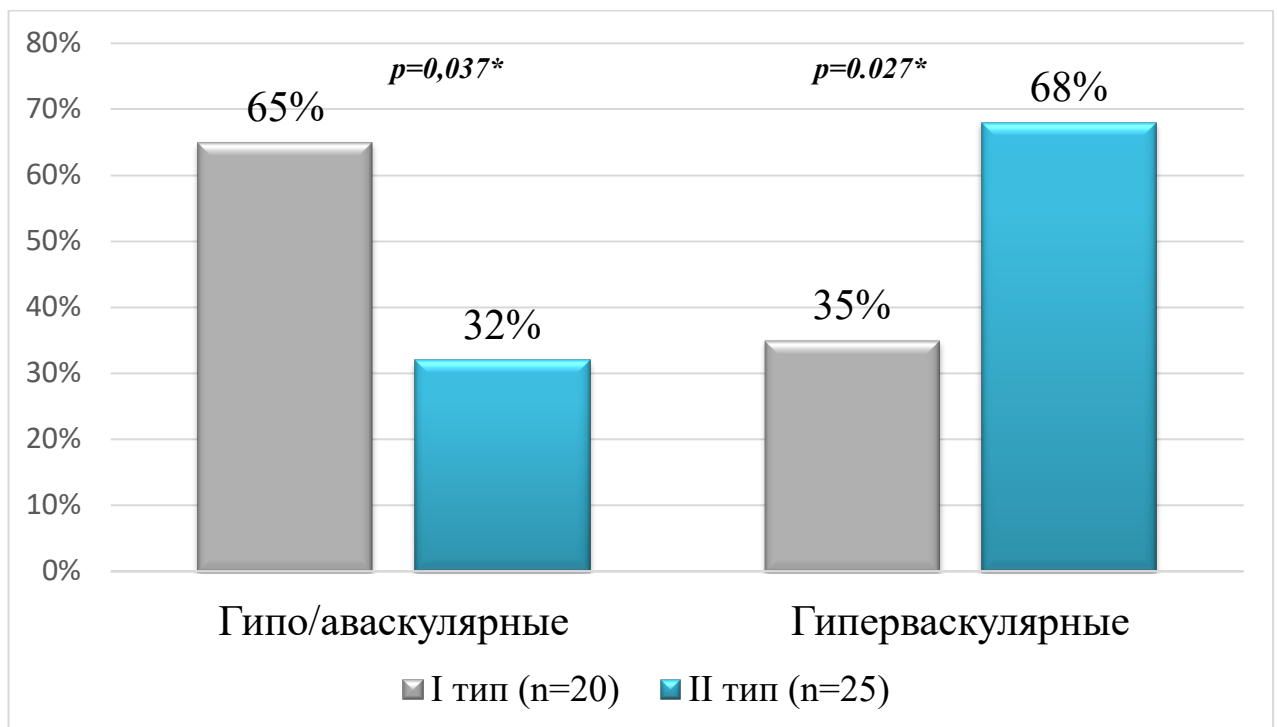
Характер васкуляризации	«Малые» МХ, n=29	«Средние» МХ, n=34	«Большие» МХ, n=52	Всего, n=115	P-value
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
Один сосуд	14 (48%)	5 (15%)	3 (6%)	22 (19%)	p=0,005*
Несколько сосудов	15 (52%)	29 (85%)	49 (94%)	93 (81%)	p=0,255**
Примечание – * – значение p между «малыми» и «средними» МХ; ** – значение p между «средними» и «большими» МХ.					

Изучение частоты идентификации количества питающих сосудов у больных с МХ, представленное в таблице 19 показало, что наиболее часто (81%) определялось несколько питающих опухоль сосудов, при этом превалирование такого характера кровоснабжения имело место при средних и больших МХ (p=0,005) Данный факт объясняется более развитой внутренней сосудистой сетью, что в свою очередь потенцирует быстрый рост образования, связанный с местным улучшением трофики. Кровоснабжение опухоли за счёт одного питающего сосуда достоверно чаще, а именно у 14 из 29 больных (48%), встречалось в группе «малых» МХ, что также объясняется размерами опухолей в представленной группе, в которых зачастую процесс неоангиогенеза только начинает своё развитие.

3.3.2 Ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием в сопоставлении с данными ангиографии с индоцианином зеленым в изучении особенностей кровоснабжения меланомы хориоидеи

Одним из ключевых моментов данного раздела исследования, посвященного изучению диагностических возможностей комплексного УЗИ в оценке кровотока опухоли, являлось проведение параллелей между результатами УЗДГ и данными ИАГ.

Анализ сопоставления данных УЗДГ с результатами, полученными в ходе проведения ИАГ при малых и средних МХ, позволил установить возможность идентификации сосудистой сети опухоли у 37 из 45 (82%) больных. Результаты сравнительного анализа характера васкуляризации опухоли и ангиографических типов опухолей представлены на рисунке 25.



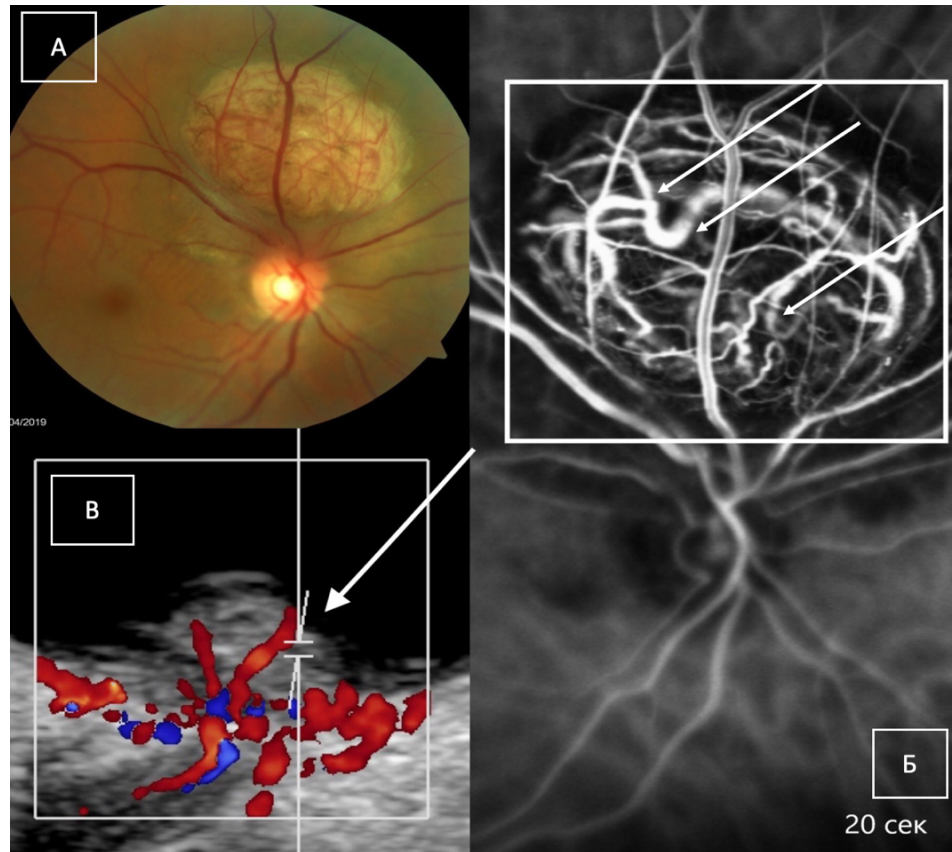
* – достоверность различий между группами.

Рисунок 25 – Характер васкуляризации меланомы хориоидеи малых и средних размеров в зависимости от ангиографических типов опухоли

Изучение характера васкуляризации МХ при различных ангиографических типах опухоли (рисунок 25) позволило выделить следующую закономерность. При первом ангиографическом типе опухолей, представленном прямыми и параллельными сосудами, достоверно чаще диагностировались гипо и аваскулярные новообразования (65%) ($p=0,037$). При втором типе ангиоархитектоники, который характеризуется появлением сосудов в виде арок, петель и сетей достоверно чаще определялся гипervasкулярный характер кровотока (68%) ($p=0,027$), что вероятно, обусловлено большей «зрелостью» сосудистой сети.

Полученные закономерности наглядно демонстрируются следующими клиническими примерами. Так, на рисунке 26 представлен мультимодальный анализ у пациента с беспигментной меланомой хориоидеи с прорывом мембраны Бруха, размерами 4,6×7,1 мм. Гипervasкулярный тип по данным УЗДГ (среднескоростной, среднерезистентный характер кровотока). По данным ИАГ, начиная с ранней фазы исследования (20 сек), также определялась развитая внутриопухолевая сосудистая сеть в виде патологических сосудистых паттернов, которые представляли собой «сети».

Гиповаскулярный тип МХ по данным УЗДГ был диагностирован у 13 из 45 больных (29%). Мультимодальный диагностический подход при МХ юкстапапиллярной локализации (рисунок 27), размерами 1,6×6,7 мм, при проведении УЗДГ, демонстрирует единичный питающий сосуд в проекции опухоли и единичный сосудистый паттерн в виде «прямого» канала при проведении ИАГ.



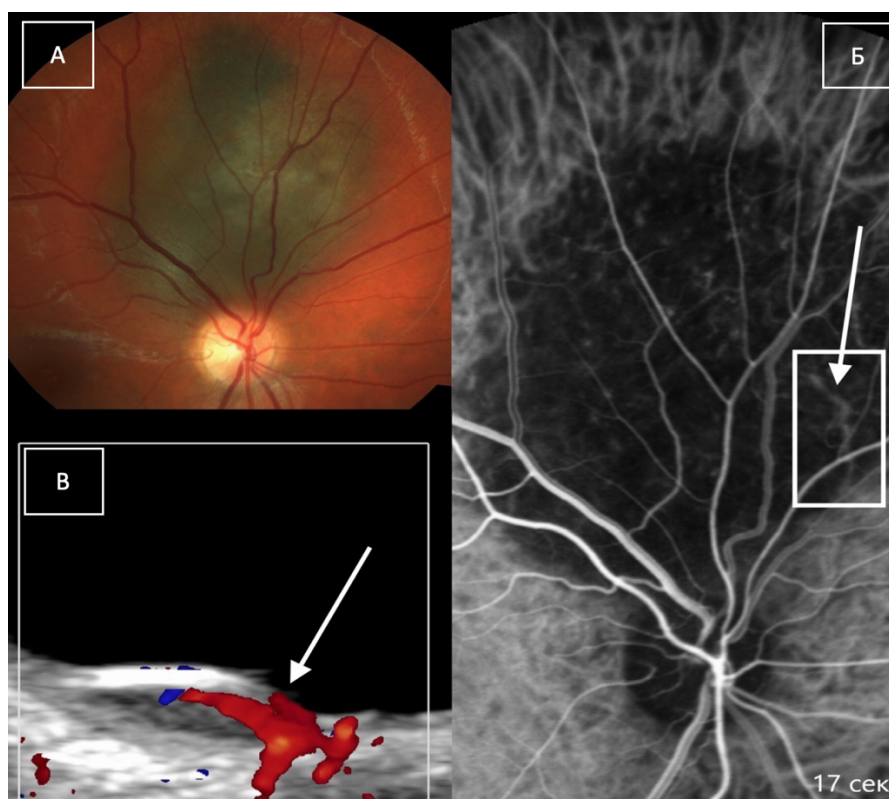
А – фото глазного дна; Б – ангиография с индоцианином зеленым;
 В – ультразвуковое исследование в режиме ЦДК.

Рисунок 26 – Меланома хориоидеи. Размеры 4,6×7,1 мм.

II тип ангиоархитектоники опухоли. Область поиска сосудов обозначена рамкой.

Патологические паттерны в виде «сетей» выделены стрелками.

Гиперваскулярный тип по данным УЗДГ
 (среднескоростной, среднерезистентный характер кровотока)



А – фото глазного дна; Б – ангиография с индоцианином зеленым;
В – ультразвуковое исследование в режиме ЦДК.

Рисунок 27 – Меланома хориоидеи. Размеры 1,9×6,7 мм.

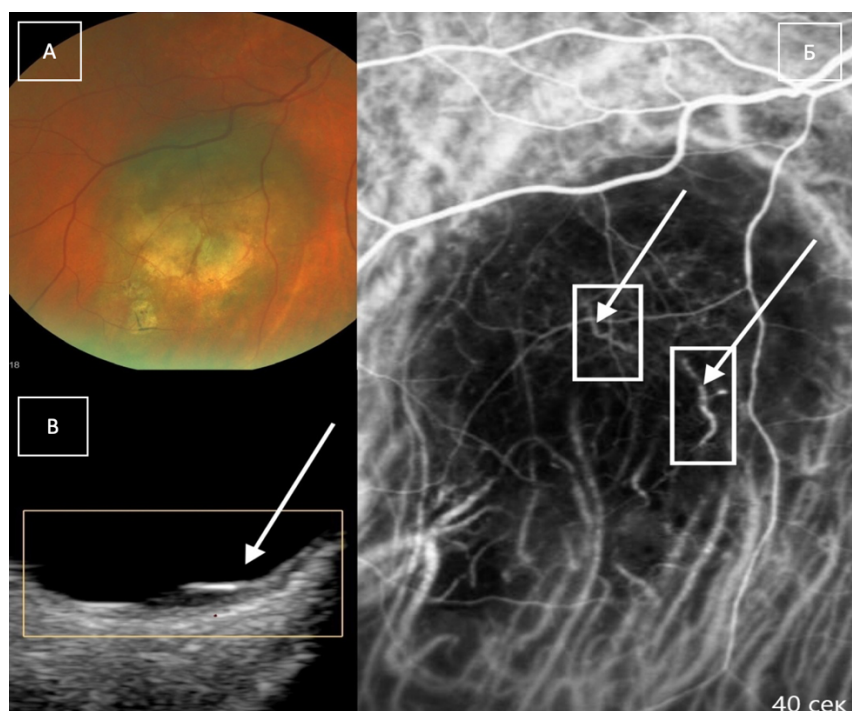
I тип ангиоархитектоники опухоли. Область поиска сосудов обозначена рамкой.

Патологический паттерн в виде «прямого сосуда» выделен стрелкой.

Гиповаскулярный тип по данным УЗДГ

(среднескоростной, среднерезистентный характер кровотока)

Аваскулярные МХ по данным УЗДГ были диагностированы у 8 из 45 пациентов (18%). Данный тип васкуляризации опухоли определялся только у пациентов при первом типе ангиоархитектоники опухоли (40%). Представленный на рисунке 28 клинический пример наглядно демонстрирует возможности ИАГ в идентификации сосудистой сети опухоли при аваскулярной, по данным УЗДГ, МХ. Именно проведение параллелей с ИАГ позволило в данном случае диагностировать внутриопухолевую сосудистую сеть и подтвердить диагноз МХ.



А – фото глазного дна; Б – ангиография с индоцианином зеленым;
В – ультразвуковое исследование в режиме ЦДК.

Рисунок 28 – Меланома хориоидеи. Размеры 1,2×5,8 мм.

I тип ангиоархитектоники опухоли. Области поиска сосудов обозначены рамкой. Патологические паттерны в виде «параллельных сосудов» выделены стрелкой.

Аваскулярный тип по данным УЗДГ

Таким образом, метод УЗДГ позволил определить внутриопухолевый кровоток у 85% пациентов, и достоверность его идентификации была выше в группе «средних» и «больших» МХ ($p < 0,05$).

В ходе изучения частоты встречаемости типов васкуляризации МХ было установлено, что более половины (52%) МХ были представлены гипervasкулярным типом васкуляризации, который достоверно чаще (68%) встречался в группе «средних» (68%) и «больших» (73%) МХ. Отсутствие признаков собственной васкуляризации МХ было установлено только при «малых» МХ – 20 из 49 больных (41%).

При оценке спектральных характеристик кровотока у пациентов с опухолями различных размеров было установлено, что наиболее часто

определялся среднескоростной (71%) и среднерезистентный (46%) тип кровотока. В ходе сравнительного анализа было получено достоверное ($p=0,003$) преобладание в частоте встречаемости высокоскоростного и высокорезистентного характера кровотока в группе пациентов с «большими» МХ.

В ходе изучения частоты идентификации количества питающих внутриопухолевых сосудов у пациентов с МХ было установлено, что наиболее часто (81%) в опухолях определялось несколько питающих сосудов и такой характер кровоснабжения достоверно был более характерен для МХ «средних» (85%) и «больших» (94%) размеров. Кровоснабжение опухоли за счёт одного питающего сосуда достоверно чаще, а именно у 14 из 29 больных (48%) встречалось в группе «малых» МХ

Анализ сопоставления данных УЗДГ с результатами, полученными в ходе проведения ИАГ при малых и средних МХ, позволил установить возможность идентификации сосудистой сети опухоли у 37 из 45 (82%) больных.

Сравнительный анализ оценки ультразвуковых типов васкуляризации в зависимости от ангиографических типов строения сосудистой сети МХ малых и средних размеров показал, что при первом ангиографическом типе опухолей достоверно чаще диагностировались гипо и аваскулярные новообразования (65%) ($p=0,037$), при втором типе ангиоархитектоники опухоли достоверно чаще определялся гиперваскулярный характер кровотока (68%) ($p=0,027$).

Полученные результаты демонстрируют высокую информативность применения УЗДГ для изучения особенностей кровоснабжения МХ преимущественно средних и больших размеров и может быть использован как в качестве дополнительного метода, так и самостоятельно в случаях, когда проведение ИАГ невозможно. Малая информативность данного метода при МХ менее 1,5 мм элевации определяет целесообразность изучения метода гистогграфии в косвенной оценке кровоснабжения МХ.

3.4 Ультразвуковая гистография в определении характера васкуляризации опухоли

МХ может иметь различные структурные характеристики, которые зависят от морфологического строения, характера васкуляризации, стадии развития опухоли, наличия (отсутствия) зон некроза. Ультразвуковая денситометрия позволяет оценить акустическую плотность опухоли при использовании функции УЗ-сканера «гистограмма», путём построения амплитудных гистограмм после очерчивания зоны интереса в условиях стандартных предустановок УЗ прибора. Данная методика призвана обеспечить объективную, в отличие от выполняемой человеческим зрительным анализатором, оценку однородности и акустической плотности меланомы хориоидеи. Возможности используемого в данной работе УЗ-сканера позволяют проводить оценку акустической плотности не в отдельном фрагменте, а в едином блоке опухоли.

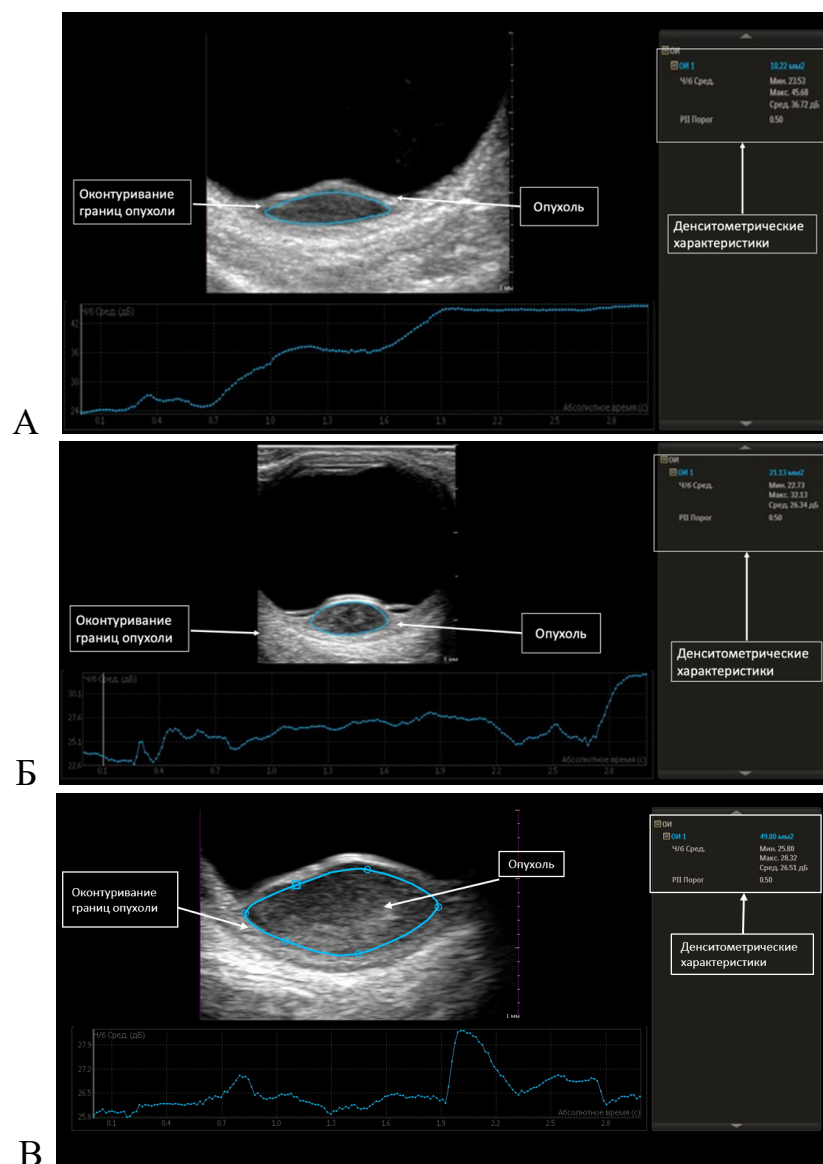
В данном исследовании оценка гистограмм в группах «малых» (n=35), «средних» (n=21) и «больших» (n=31) МХ была выполнена у 87 пациентов. Результаты данного исследования представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Денситометрические характеристики МХ различных размеров при проведении УЗДГ

Денситометрические характеристики	«Малые» МХ (n=35)	«Средние» МХ (n=21)	«Большие» МХ (n=31)	P-value
Среднее значение, дБ	36,89±5,60 (26,66-50,61)	34,21±5,90 (23,9-44,42)	28,57±4,53 (18,47-39,76)	p=0,05* p<0,001**
Примечание – * – значение p между «малыми» и «средними» МХ; ** – значение p между «средними» и «большими» МХ.				

Изучение денситометрических характеристик при МХ различных размеров, представленное в таблице 20 демонстрирует, что по мере увеличения проминенции

МХ отмечается достоверное снижение акустической плотности опухолевой ткани (рисунок 29). Так из результатов, представленных в таблице следует, что среднее значение акустической плотности при МХ малых размеров составило 36,89 Дб, средних размеров 34,21 Дб, а при МХ больших размеров 28,57 Дб соответственно. Полученные результаты могут определяться особенностями структурных изменений опухолевой ткани по мере увеличения клеточного субстрата. Не исключено, что появление гипоэхогенных полостей и уменьшение денситометрических характеристик опухолевой плотности в МХ больших размеров определяется некротическими изменениями в опухолевой ткани.



А – ультразвуковая денситометрия при МХ малого размера; Б – ультразвуковая денситометрия при МХ среднего размера; В – ультразвуковая денситометрия при МХ большого размера

Рисунок 29 – Денситометрические характеристики меланомы хориоидеи

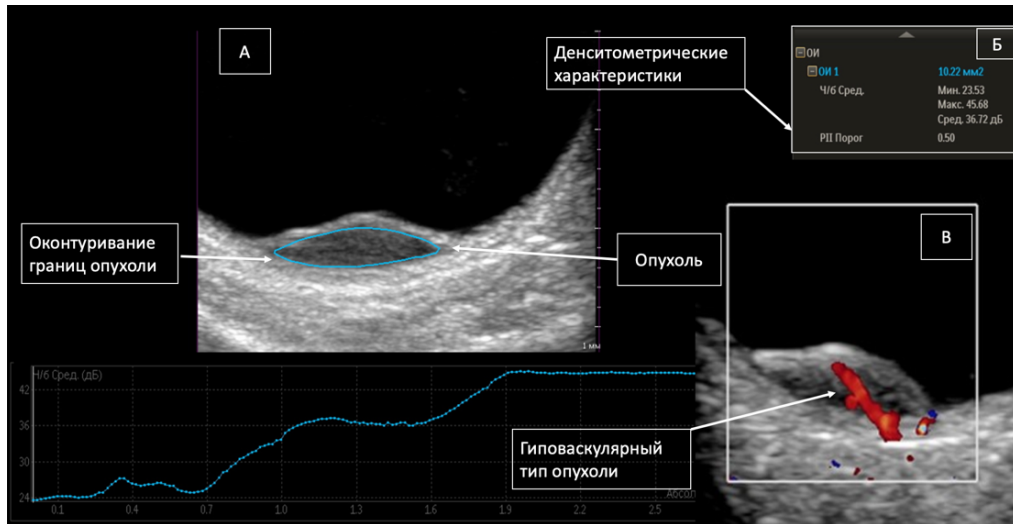
Учитывая, что денситометрические показатели акустической плотности МХ в определённой степени могут характеризовать не только её клеточный субстрат, но и отражать, в том числе, плотность распределения собственной васкулярной сети в опухоли, далее был проведён сравнительный анализ денситометрических характеристик МХ в зависимости от типа васкуляризации опухоли. Результаты данного анализа представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Денситометрические характеристики МХ различных размеров в зависимости от типа васкуляризации опухоли

Денситометрические характеристики	Гипо/аваскулярные (n=37)	Гиперваскулярные (n=50)	P-value
Среднее значение, дБ	36,53±5,37 (28,68-50,61)	29,28±4,53 (18,38-38,95)	p<0,001

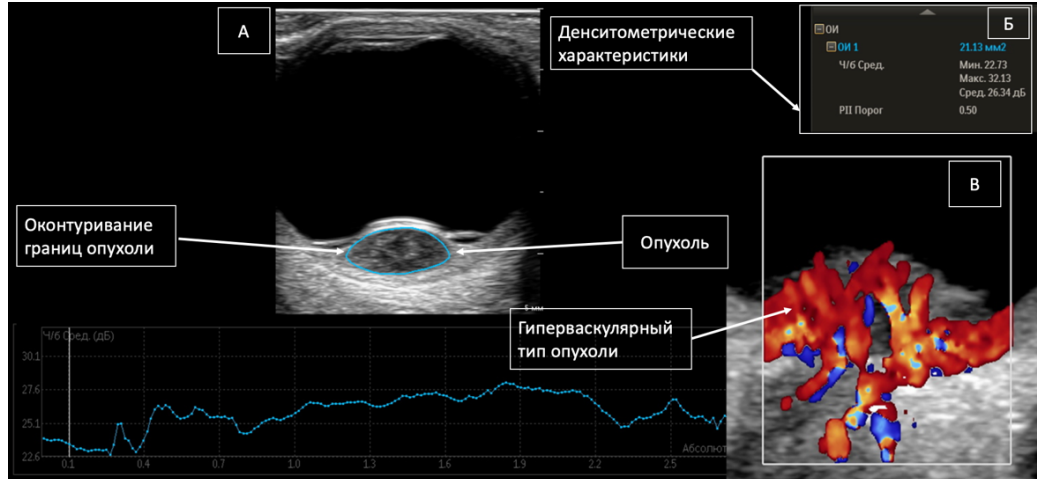
Анализ денситометрических характеристик МХ при гипо/аваскулярном и гиперваскулярных вариантах, представленных в таблице 21, демонстрирует достоверное ($p<0,001$) снижение акустической плотности опухолевой ткани при гиперваскулярном типе ($29,28\pm 4,53$ дБ) строения сосудистой сети МХ, в отличие от гипо/аваскулярного ($36,53\pm 5,37$). Данный факт, вероятно, может быть обусловлен, как характером морфологического строения опухоли, так и обильной васкуляризацией опухолевой массы.

Полученные результаты зависимости денситометрических характеристик опухолевой ткани от степени васкуляризации новообразования легли в основу предложенного способа оценки васкуляризации МХ по ее акустической плотности (патент № 2020125755; 03.08.2020, авторы: Бойко Э.В., Панова И.Е., Самкович Е.В.). Представленные далее клинические примеры наглядно отражают установленные закономерности гиповаскулярной МХ со средней акустической плотностью 36,72 дБ (рисунок 30) и гиперваскулярной МХ со средней акустической плотностью 26,34 дБ (рисунок 31).



А – ультразвуковая денситометрия; Б – денситометрические характеристики опухоли;
В – ультразвуковое исследование в режиме ЦДК.

Рисунок 30 – Меланома хориоидеи. Размеры 2,2×7,8 мм. Средняя акустическая плотность опухолевой ткани 36,72 Дб. Гиповаскулярный тип (среднескоростной, низкорезистентный характер кровотока)



А – ультразвуковая денситометрия; Б – денситометрические характеристики опухоли;
В – ультразвуковое исследование в режиме ЦДК.

Рисунок 31 – Меланома хориоидеи. Размеры 4,2×9,2 мм. Средняя акустическая плотность опухолевой ткани 26,34 Дб. Гиперваскулярный тип (высокоскоростной, высокорезистентный характер кровотока).

Таким образом, изучение денситометрических характеристик при МХ различных размеров показало, что по мере увеличения проминенции МХ отмечается достоверное снижение акустической плотности опухолевой ткани ($p < 0,05$).

В ходе изучения денситометрических характеристик опухоли в зависимости от характера васкуляризации МХ отмечено достоверное снижение акустической плотности опухолевой ткани при гипervasкулярном типе строения сосудистой сети ($29,28 \pm 4,53$ Дб) ($p < 0,001$).

Полученные данные для гиповаскулярного ($36,53 \pm 5,37$) и гипervasкулярного ($29,28 \pm 4,53$) типов строения сосудистой сети опухоли следует учитывать в клинической практике для косвенного определения степени васкуляризации опухоли (без использования режима ЦДК).

Учитывая, что денситометрические показатели акустической плотности МХ в определённой степени, могут характеризовать не только её клеточный субстрат, но и отражать, в том числе, плотность распределения собственной васкулярной сети в опухоли применение данного метода исследования является перспективным для неинвазивной и прижизненной оценки степени васкуляризации МХ.

3.5 Алгоритм оценки кровоснабжения опухоли в диагностике меланомы хориоидеи

В соответствии с задачами диссертационного исследования, на заключительном этапе был проведен анализ диагностической значимости каждого из методов – УЗДГ, ИАГ и ОКТ-А в визуализации неоваскулярной сети МХ малых и средних размеров.

С учетом установленной высокой диагностической информативности метода УЗДГ и УЗ-гистографии в диагностике сосудистой сети больших МХ, представленных в главе 3.3, данные диагностические технологии отнесены

к экспертным и включены в алгоритм оценки кровоснабжения опухоли в диагностике МХ.

Результаты изучения частоты идентификации сосудистой сети «малых» и «средних» МХ при проведении комплексного диагностического подхода представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Частота идентификации патологической сосудистой сети «малых» и «средних» МХ при проведении УЗДГ, ИАГ, ОКТ-А

Диагностические методы	«Малые» МХ		«Средние» МХ		P-value	Всего	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
УЗДГ	42/25	60	31/31	100	p=0,00002	73/56	77
ИАГ	29/24	83	16/16	100	p=0,079	45/40	89
ОКТ-А	29/23	79	16/9	56	p=0,168	45/32	71

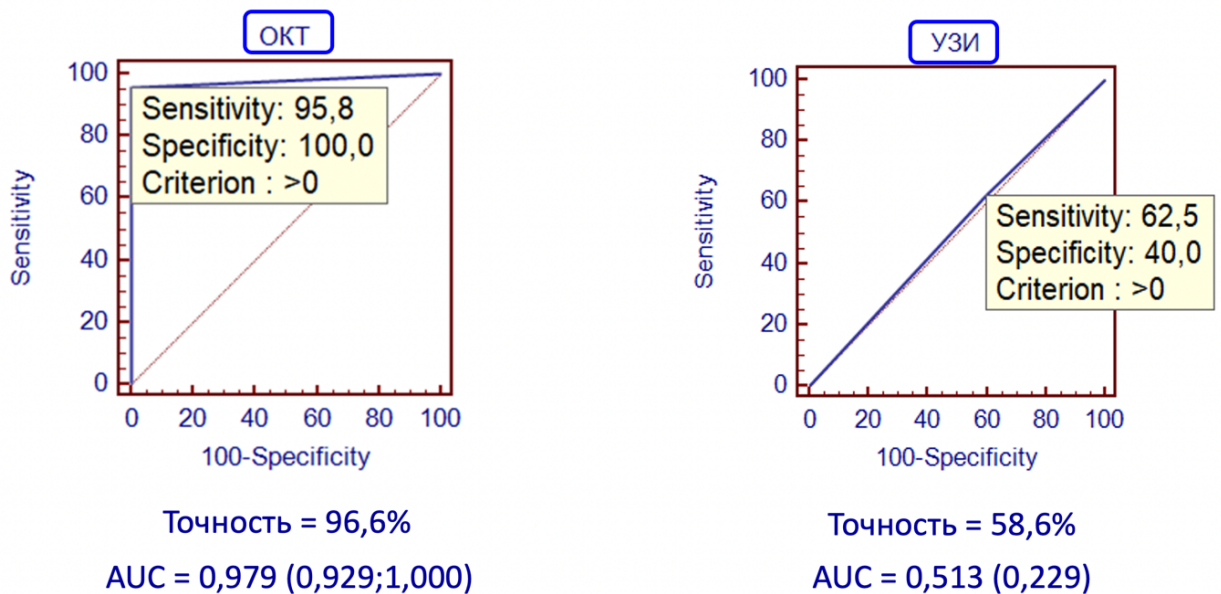
Как демонстрируют результаты, представленные в таблице 22, частота определения сосудистой сети при МХ малых и средних размеров по данным УЗДГ составила 77%, по данным ИАГ – 89%, при ОКТ-А частота определения сосудистой сети была установлена у 32 из 45 (71%) пациентов.

Представленные в таблице 22 данные свидетельствуют о том, что при «малых» МХ ИАГ и ОКТ-А достоверно были более информативными методами идентификации сосудистой сети, чем УЗДГ. Так по данным УЗДГ внутриопухолевый кровоток определялся у 60% больных, в то время как при проведении ИАГ собственная сосудистая сеть была выявлена у 24 из 29 больных (83%), а при проведении ОКТ-А у 23 из 29 пациентов (79%).

Полученная диагностическая ценность методов, используемых в диагностике малых МХ, подтверждена данными ROC-анализа (рисунок 32), согласно которому была получена высокая чувствительность (95,8%), точность (96,6%) и специфичность (100%), (AUC=0,979) ОКТ-А относительно ИАГ и низкая диагностическую ценность УЗДГ для «малых» МХ (AUC=0,513).

При «средних» МХ (таблица 22) информативность УЗДГ и ИАГ была сопоставимо высокой и позволила диагностировать сосудистую сеть во всех исследуемых случаях, в то время как при проведении ОКТ-А только в половине исследуемых случаев (56%). ROC-анализ при МХ средних размеров не проводился вследствие полученной 100% информативности таких методов, как ИАГ и УЗИ.

ROC – анализ прогностической ценности диагностических методов при «малых» меланомах хориоидеи



А

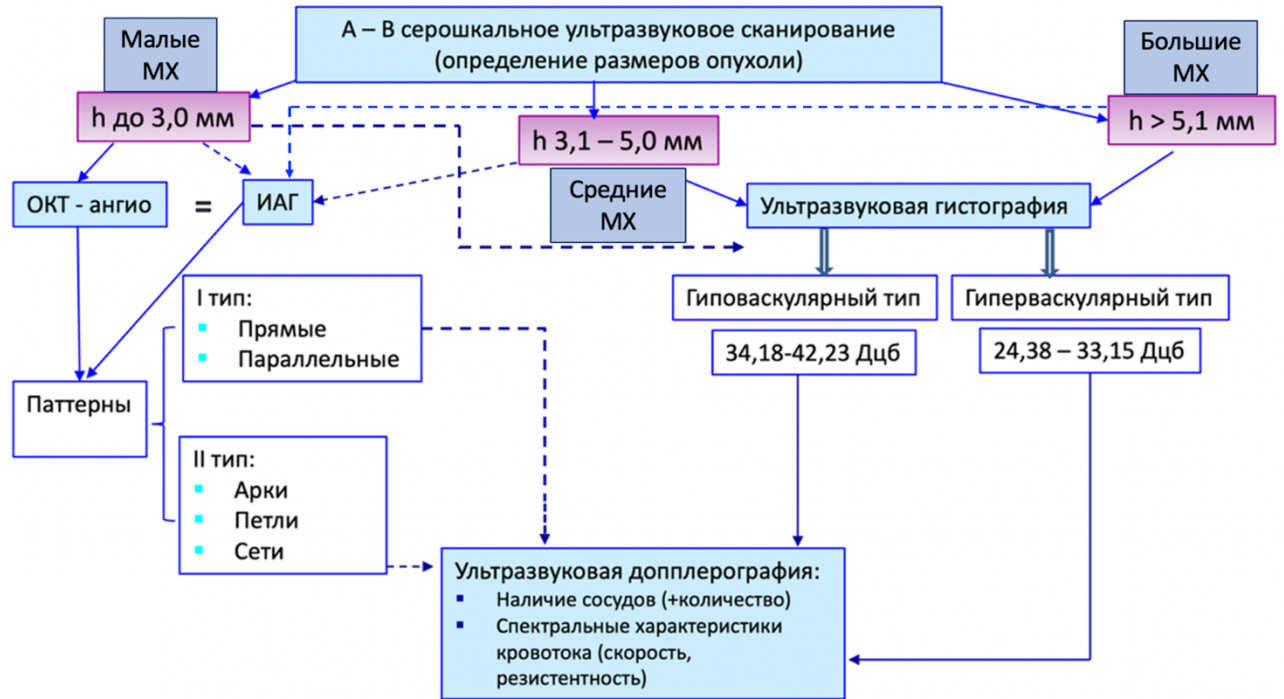
Б

А – ROC-анализ прогностической ценности ОКТ-ангиографии: чувствительность 95,8%; специфичность 100%; точность 96,6%; площадь под кривой (AUC)=0,979;

Б – ROC-анализ прогностической ценности УЗИ: чувствительность 62,5%; специфичность 40%; точность 58,6%; площадь под кривой (AUC)=0,513.

Рисунок 32 – ROC-анализ прогностической ценности диагностических методов исследования при меланомах хориоидеи малых размеров

Полученные данные комплексного диагностического подхода легли в основу разработанного алгоритма оценки кровоснабжения опухоли в диагностике МХ (рисунок 33).



Примечание: прямыми линиями в алгоритме обозначены обязательные методы исследования, пунктирными линиями – альтернативные

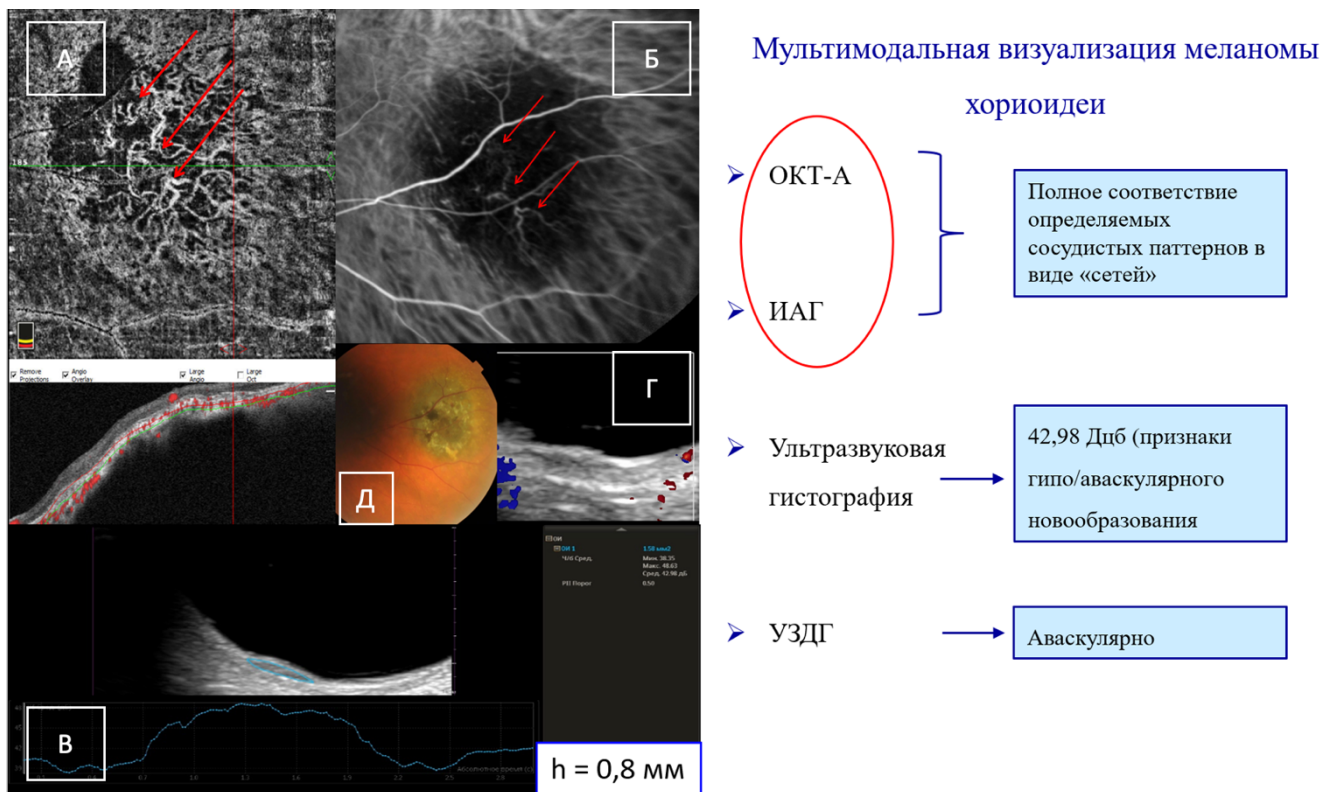
Рисунок 33 – Алгоритм оценки кровоснабжения опухоли в диагностике меланомы хориоидеи

Согласно разработанному алгоритму (рисунок 33) для оценки кровоснабжения и ангиоархитектоники МХ малых размеров на первом этапе целесообразно проведение ОКТ-А, как неинвазивного метода исследования с оценкой двух типов паттернов. I тип: прямые и параллельные; II тип: арки, петли, сети. Метод ИАГ является альтернативным, может использоваться для идентификации и изучения сосудистой сети МХ, однако его широкое применение ограничено ввиду инвазивности данного метода исследования.

На втором этапе оценки кровоснабжения опухоли целесообразно проведение комплексного УЗИ, позволяющего не только оценить степень васкуляризации новообразования, но и изучить спектральные характеристики кровотока.

Представленные далее клинические примеры наглядно отражают диагностические возможности предложенного алгоритма последовательной идентификации сосудистой сети в МХ малых размеров.

Клинический пример МХ размером 0,8×6,7 мм, представленный на рисунке 34, демонстрирует высокую информативность ОКТ-А и ИАГ в идентификации патологической сосудистой сети МХ, в ходе которых было получено полное соответствие определяемых сосудистых структур («сетевые» паттерны). Стоит отметить, что сосудистый рисунок более ярко и отчетливо визуализировался при проведении ОКТ-А. Акустическая плотность опухолевой ткани по данным УЗ-гистографии составила 42,98 Дб, что является признаком гипо/аваскулярного новообразования. При проведении УЗДГ данный факт был подтверждён (отсутствие цветовых картограмм в проекции опухоли).



А – ОКТ-ангиография; Б – ангиография с индоцианином зеленым;

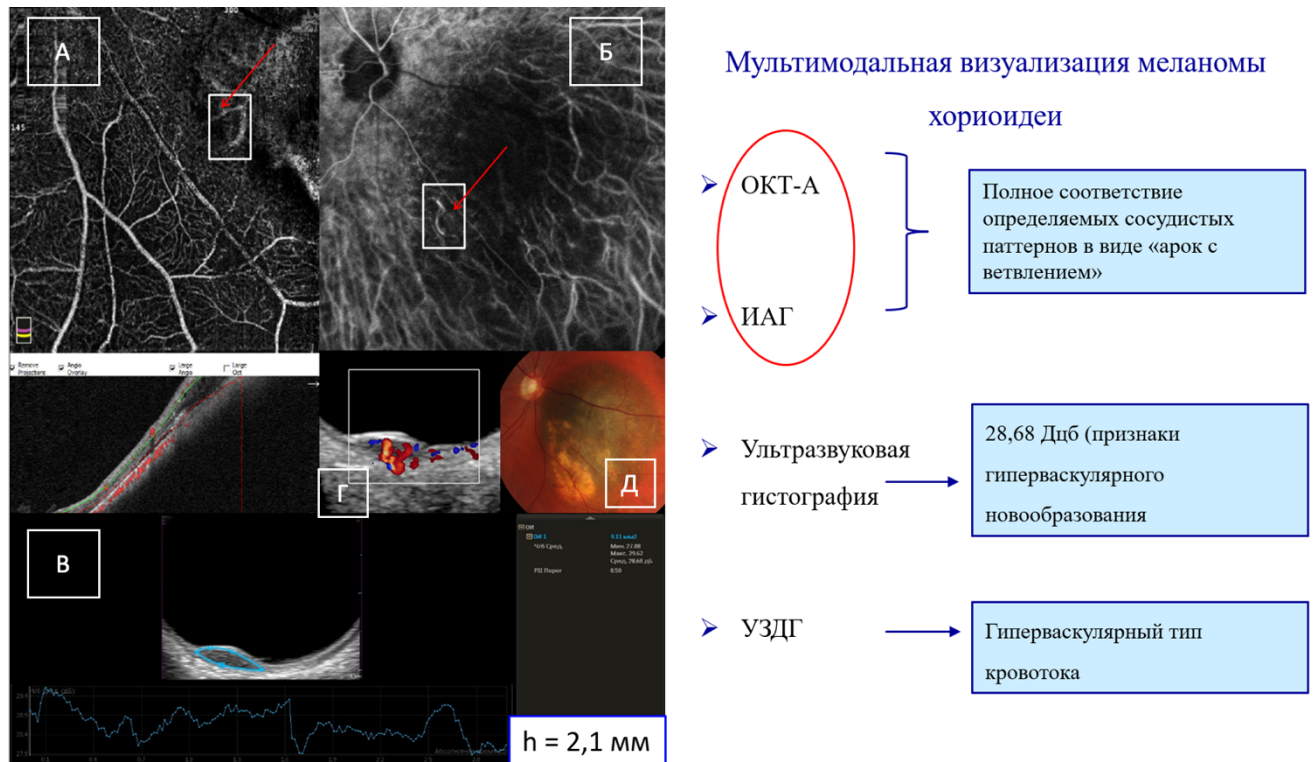
В – ультразвуковая гистография; Г – ультразвуковая доплерография; Д – фото глазного дна.

Рисунок 34 – Мультимодальная визуализация меланомы хориоидеи.

Размеры опухоли 0,8×6,7 мм

На рисунке 35 представлен клинический пример пациента с размерами МХ 2,1×9,9 мм. Как и в предыдущем случае, внутренняя сосудистая сеть

визуализировалась, как при проведении инвазивной ангиографии, так и неинвазивной и была полностью сопоставимой (определялся сосудистый паттерн в виде «арки с ветвлением»). При этом, при проведении УЗ-гистографии определялись признаки гиперваскулярного новообразования (акустическая плотность 28,68 Дб), что подтверждалось детализацией в ходе проведения УЗДГ.



А – ОКТ-ангиография; Б – ангиография с индоцианином зеленым;
В – ультразвуковая гистография; Г – ультразвуковая доплерография; Д – фото глазного дна.

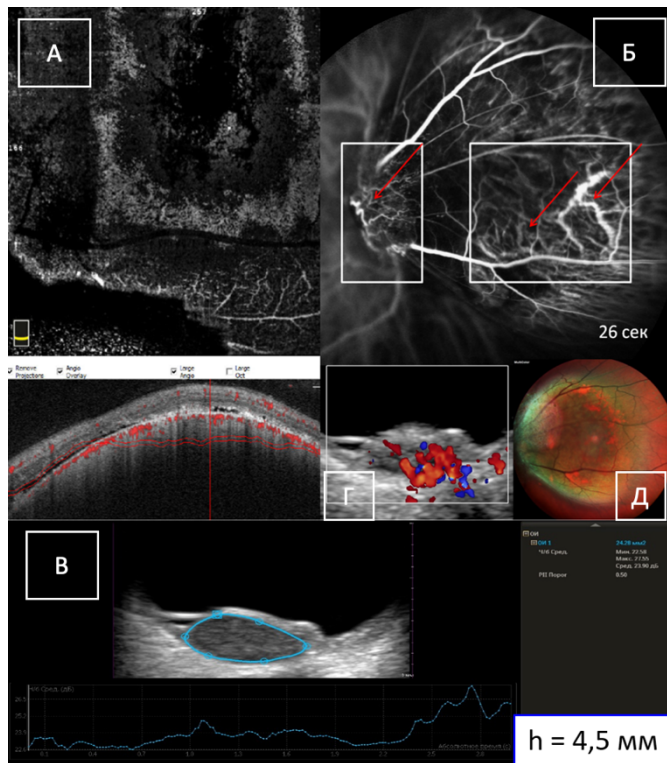
Рисунок 35 – Мультимодальная визуализация меланомы хориоидеи.

Размеры опухоли 2,1×7,2 мм

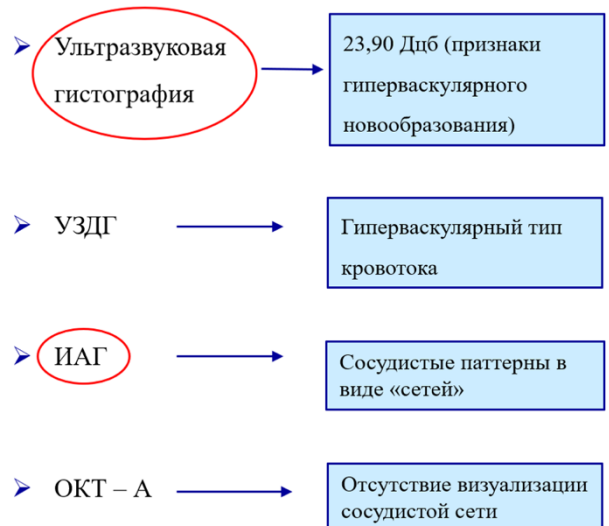
Данные клинические примеры «малых» МХ наглядно демонстрируют, что неинвазивная ОКТ-А детально отражает характер ангиоархитектоники опухоли и может применяться, как изолированно, так и в комбинации с ИАГ.

При МХ средних и больших размеров на первом этапе целесообразно проведение УЗ-гистографии (рисунок 36), как более доступного для широкого применения метода с целью оценки степени васкуляризации новообразования.

Далее рекомендовано проведение УЗДГ для детализации параметров кровотока (количество питающих внутриопухолевых сосудов, спектральные характеристики кровотока). Проведение ИАГ, как инвазивного метода исследования, при МХ с данными биометрическими характеристиками является необязательным.



Мультимодальная визуализация меланомы хориоидеи



А – ОКТ-ангиография; Б – ангиография с индоцианином зеленым;

В – ультразвуковая гистография; Г – ультразвуковая доплерография; Д – фото глазного дна.

Рисунок 36 – Мультимодальная визуализация меланомы хориоидеи.

Размеры опухоли 4,5×10,3 мм

Как уже было отмечено ранее, согласно разработанному алгоритму диагностики, при МХ средних размеров на первом этапе проводится УЗ-гистография. Так, на рисунке 36 представлен клинический пример пациента с МХ среднего размера (размеры опухоли 4,5×10,3 мм), где при проведении УЗ-гистографии определялись признаки гиперваскулярного новообразования (23,9 Дб), что в последующем подтверждалось данными УЗДГ, а также полученными результатами ИАГ с наличием сетевых сосудистых структур. ОКТ-А в данном случае оказалась не информативной.

В данном исследовании, при больших МХ, все три метода исследования выполнены у 5 пациентов. Следующий клинический пример демонстрирует применение мультимодального подхода с применением всех инструментальных методов исследований.

Клинический пример

В клинику на консультативный приём обратился пациент П., мужчина, 60 лет, с жалобами на снижение остроты зрения и секторальное выпадение поля зрения на левом глазу.

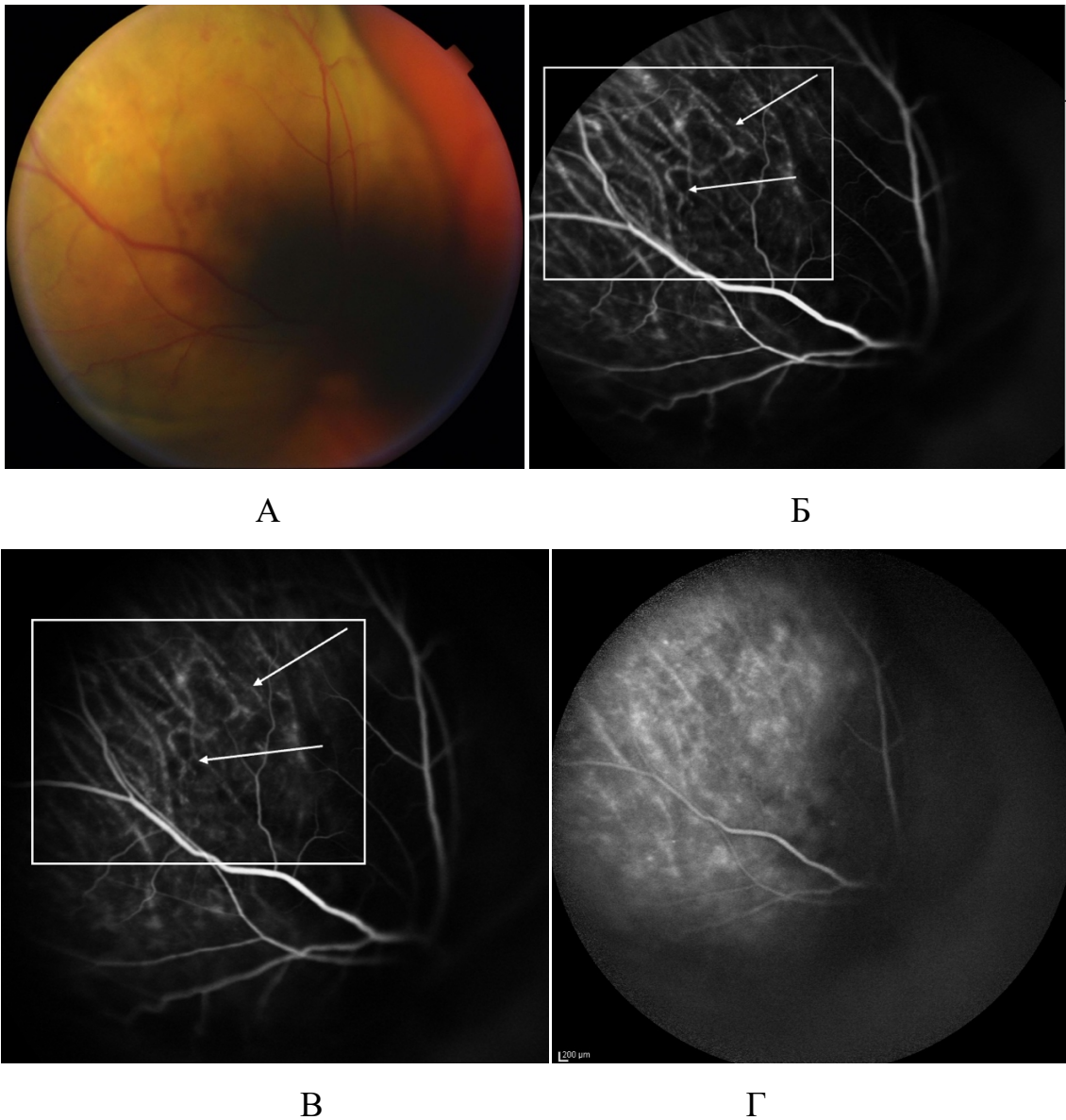
По данным офтальмологического обследования МКОЗ OD=1,0 ВГД OS=20 мм рт. ст.

МКОЗ OS=0,5 н/к. ВГД OS=19 мм рт. ст.

При биомикроофтальмоскопии левого глаза ДЗН бледно-розовый, границы четкие Э/Д=3/10, в макуле отслойка сетчатки, в верхне-носовом квадранте в непосредственном контакте со зрительным нервом определялось объемное, проминирующее, слабопигментированное новообразование вытянутой формы, с неровными контурами. В области новообразования и в нижних отделах визуализировалась экссудативная отслойка сетчатки. Пациенту был выполнен комплекс инструментальных обследований.

При проведении ИАГ (рисунок 37), начиная с ранней фазы исследования (52 сек), визуализировались внутриопухолевые сосуды в виде множественных сосудистых петель, прилегающих одна к другой, что относится ко второму типу ангиоархитектоники опухоли (паттерны в виде «сетей»). Данный сосудистый рисунок прослеживался также и во время средней фазы исследования (2 мин 31 сек) и становился слабо различимым вследствие выраженной гиперфлуоресценции очага на поздней фазе исследования (14 мин 45 сек).

Проведение ОКТ-А было неинформативным ввиду большой проминенции МХ.



А – фото глазного дна; Б – ранняя фаза ИАГ (52 сек);
 В – средняя фаза ИАГ (2 мин 31 сек); Г – поздняя фаза ИАГ (14 мин 45 сек).

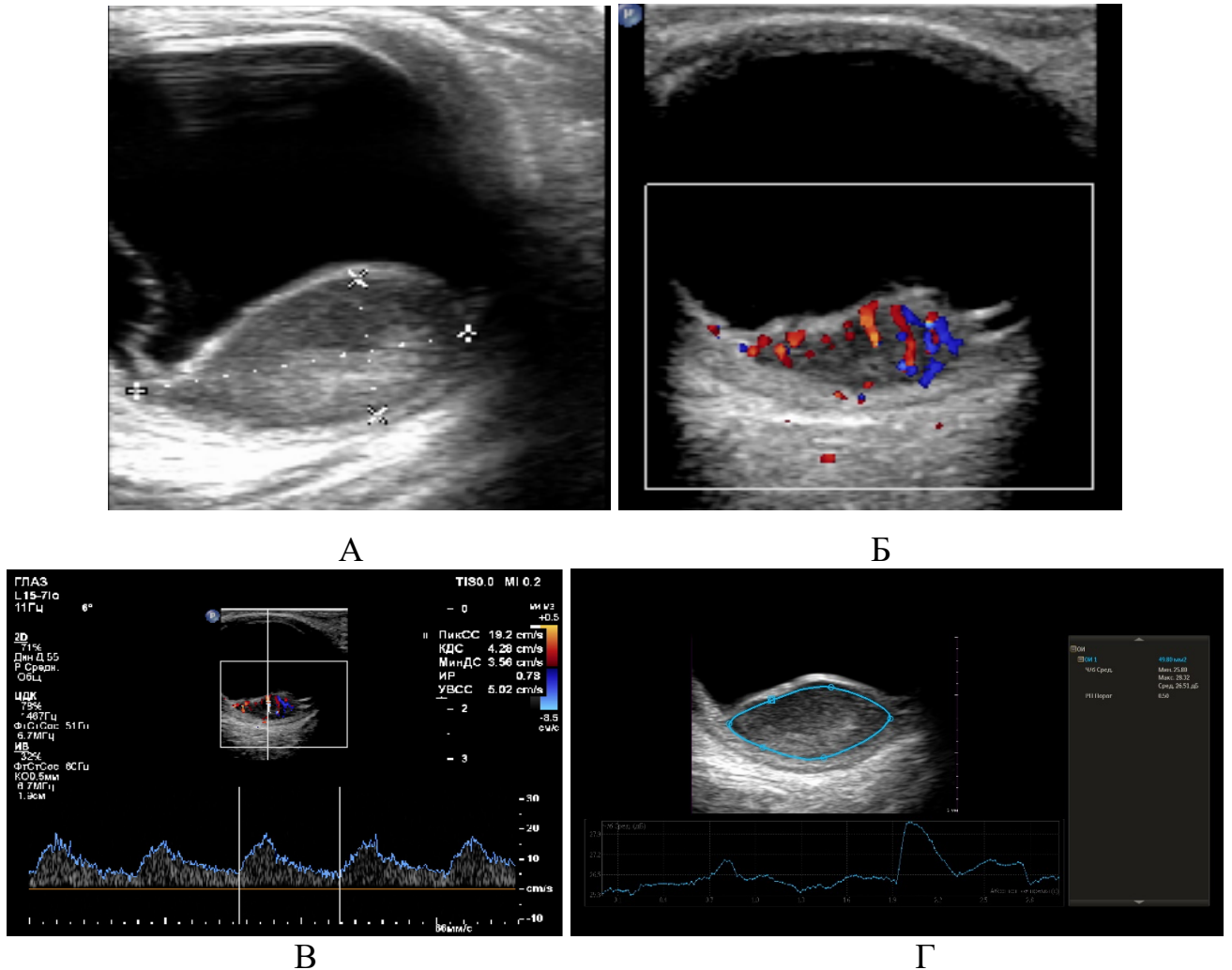
Рисунок 37 – Офтальмоскопическая и ангиографическая картина пациента П., 60 лет. Область поиска сосудов обозначена рамкой.

Паттерны в виде «петель» обозначены стрелками.

Выраженная гиперфлуоресценция очага в поздней фазе исследования

При проведении комплексного УЗИ (рисунок 38) в режиме серошкального сканирования определялось проминирующее, куполообразное, гиперэхогенное новообразование, размерами 6,9×15,5 мм. Внутренняя структура неравномерная с гипоэхогенными полостями (УЗ-признаки некрозов) и гиперэхогенными

включениями. В режиме ЦДК картировалось множество цветных потоков крови (гиперваскулярное новообразование). В режиме спектрального доплеровского анализа скорость кровотока составляла 19,2 см/с, индекс резистентности 0,78 (среднескоростной, высокорезистентный характер кровотока). В режиме УЗ-гистографии установлено, что средняя акустическая плотность составляла 26,51 Дб, что является признаком гиперваскулярного новообразования.



А – УЗИ в режиме серошкального сканирования; Б – УЗИ в режиме ЦДК;

В – УЗИ в режиме спектрального доплеровского анализа; Г – ультразвуковая гистография.

Рисунок 38 – Ультразвуковая картина пациента П., 60 лет.

Размеры опухоли 6,9×15,5 мм. Гиперваскулярный характер кровотока (несколько питающих внутриопухолевых сосудов).

Среднескоростной, высокорезистентный тип кровотока. Акустическая плотность опухолевой ткани 26,51 Дб (признаки гиперваскулярного новообразования)

Учитывая клинико-инструментальные данные: большие размеры новообразования, локализацию в области зрительного нерва с возможным экстраокулярным ростом опухоли, вторичную отслойку сетчатки органосохранное лечение не показано. Пациент был обсужден на врачебном консилиуме, в ходе которого принято решение о проведении энуклеации левого глаза с формированием опорно-двигательной культи.

По результатам патогистологического исследования энуклеированного глаза была верифицирована пигментная МХ (веретенноклеточный тип В), базальный диаметр – 1,8 см, высота – 0,6 см, с митотической активностью – 7 митозов на 1 мм кв., с прорывом мембраны Бруха, инвазией в склеру и зрительный нерв без распространения по его ходу. По линии резекции зрительного нерва опухолевого поражения не выявлено.

Представленный клинический пример наглядно показывает, что мультимодальный диагностический подход, направленный на изучение кровоснабжения и ангиоархитектоники МХ демонстрирует полное соответствие в определении характера васкуляризации: гипervasкулярного характера кровотока и сосудистых паттернов в виде «сетей».

Таким образом, в ходе проведения мультимодального диагностического подхода частота идентификации патологической сосудистой сети МХ малых и средних размеров при проведении различных методов исследования составила: УЗДГ в 77%, ИАГ в 89%, ОКТ-А в 71% соответственно.

Сопоставление информативности данных методов исследования при «малых» МХ показало, что наиболее информативными являются ИАГ (83%) и ОКТ-А (79%), и ходе проведения ROC-анализа была получена высокая чувствительность (95,8%), точность (96,6%) и специфичность (100%), AUC=0,979 ОКТ-ангиографии относительно ИАГ. При «средних» МХ информативность УЗДГ и ИАГ была сопоставимо высокой и позволила диагностировать сосудистую сеть во всех исследуемых случаях, в то время как ОКТ-А была информативна только у половины обследуемых больных. Полученные результаты высокой информативности метода ультразвуковой гистографии и УЗДГ

при больших размерах МХ определяют целесообразность их применения в диагностике сосудистой сети опухоли.

Разработанный алгоритм удобен для практического применения и демонстрирует последовательное применение диагностических методик в технологии комплексной оценки кровоснабжения МХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Меланома хориоидеи является наиболее частым и опасным для жизни внутриглазным злокачественным новообразованием, поражающим сосудистую оболочку глаза примерно в 90% случаев. Заболеваемость варьирует в диапазоне от 0,7 до 1,1 на 100 000 населения [13, 16]. Данная категория злокачественных новообразований отличается высокой агрессивностью в плане местного распространения, возникновения локо-регионарных и отдаленных метастазов. По данным различных авторов частота метастазирования достигает до 50%, риски метастатической болезни зависят от размеров опухоли, клиничко-морфологических характеристик МХ и генетических факторов [11, 24, 25, 35, 64, 66, 76, 99, 123, 146, 173].

На сегодняшний день значительный научно-практический интерес представляет изучение аспектов развития и динамики роста МХ с точки зрения неоангиогенеза и феномена васкулогенной мимикрии. Актуальность изучения данного вопроса определяется особенностями развития МХ, которая может происходить, как *de novo*, так и вследствие злокачественной трансформации из невусных клеток, при этом, критической точкой для её развития является толщина опухоли более 2 мм, при которой запускается процесс неоангиогенеза [12, 13, 27, 28, 60, 70, 133]. Доказано, что рост всех солидных опухолей зависит от процесса неоангиогенеза и формирования неоваскулярной сети в злокачественной опухоли является важным шагом в прогрессии заболевания, так как адекватная васкуляризация необходима для роста опухоли [28, 60, 133].

Комплексная оценка кровоснабжения МХ возможна с применением различных современных методов инструментальной диагностики, таких как контрастная ангиография, УЗИ с использованием режима цветового доплеровского картирования и гистографии, ОКТ-А. Не вызывает сомнений тот факт, что данные инструментальные технологии, направленные на изучение кровоснабжения МХ, играют большую роль не только в диагностике, но и могут

представлять значительный практический интерес при планировании лечения, в оценке его эффективности, а также в прогнозировании рисков развития метастатического процесса.

Общеизвестно, что каждый из данных методов имеет свои преимущества и ограничения, что определяет целесообразность изучения их значимости в комплексной подходе для определения наличия сосудов и их ангиоархитектоники, гемодинамических характеристик кровотока и структурных особенностей опухоли.

Изложенное выше послужило основанием для проведения данного исследования целью которого явилось:

Разработка технологии комплексной диагностической оценки кровоснабжения меланомы хориоидеи с различными биометрическими характеристиками опухоли.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи: изучить диагностическую значимость метода ангиографии с индоцианином зеленым в выявлении сосудистой сети и оценки ангиоархитектоники меланомы хориоидеи с различными биометрическими характеристиками, определить диагностические возможности ОКТ-ангиографии в идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи малых и средних размеров в сопоставлении с данными ангиографии с индоцианином зеленым, исследовать особенности кровоснабжения меланомы хориоидеи на основе применения ультразвукового исследования с цветовым доплеровским картированием в сопоставлении с данными ангиографии при различных биометрических характеристиках опухоли, установить возможности ультразвуковой гистографии в определении характера васкуляризации меланомы хориоидеи различных размеров, на основе комплексного диагностического подхода в оценке кровоснабжения опухоли разработать алгоритм инструментальной диагностики меланомы хориоидеи.

В соответствии с поставленными задачами в данное исследование было включено 135 пациентов (135 глаз) с МХ. Диагноз был установлен на основании данных клинико-инструментального обследования. По классификации TNM

[79, 175] все пациенты распределены следующим образом: T₁N₀M₀ – 44 больных (32,59%), T₂N₀M₀ – 28 (20,74%), T₃N₀M₀ – 58 (42,96%), T₄N₀M₀ – 5 (3,7%). I клиническая стадия была установлена у 44 (32,59%), IIА – 29 (21,48%), IIВ – 54 (40%), IIIА – 5 (3,7%), IIIВ – 3 (2,22%). С учетом биометрических характеристик опухолей все пациенты были разделены на 3 группы: «малые» МХ (n=49), «средние» МХ (n=34), «большие» МХ (n=52).

Помимо стандартного диагностического обследования у пациентов выполнены следующие инструментальные методы оценки кровоснабжения МХ: ИАГ, ОКТ-А, УЗДГ, УЗ-гистография. Статистический анализ производился в пакетах программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 21 [220].

В соответствии с задачами данного исследования на первом этапе был проведен анализ ИАГ у 50 пациентов (50 глаз) с МХ малых (n= 29), средних (n=16) и больших (n=5) размеров.

Результаты данного исследования продемонстрировали, что ИАГ позволила идентифицировать внутриопухолевую сосудистую сеть при МХ различных размеров у 45 из 50 пациентов (90%), при этом, у 24 (83%) больных с «малыми» МХ и у всех пациентов со «средними» и «большими» МХ. Патологическая сосудистая сеть не определялась у 5 пациентов с «малыми» МХ, что возможно обусловлено небольшими размерами новообразования, а также выраженной степенью пигментации опухоли, что подтверждается многочисленными исследованиями, свидетельствующими о том, что возможности данного метода лимитированы степенью пигментации новообразования [125, 157, 160]. Собственные сосуды в опухоли, как правило, диагностировались в ранней фазе исследования (до 40 сек) на фоне гипофлуоресценции.

Как известно, сосудистая сеть МХ может иметь различное строение, согласно литературным данным, различают две большие группы: опухоли, которые содержат прямые и параллельные каналы и опухоли, которые содержат сети, петли и арки. В ходе ряда исследований, посвященных изучению микрососудистой сети МХ, было показано, что гистологическое обнаружение замкнутых PAS-позитивных петель связано с наличием других гистологических

признаков, прогнозирующих метастазирование [107, 108, 131, 132, 223, 224, 235]. Сравнительный анализ определяемых сосудистых паттернов позволил установить, что при «малых» МХ достоверно чаще (59%) был диагностирован I ангиографический тип, представленный прямыми и параллельными сосудами, а также аваскулярными «немыми» зонами в то время, как при II тип неоваскуляризации наиболее часто определялся при «средних» МХ (81%) и во всех случаях при «больших» МХ. Установленные закономерности находятся в полном соответствии с литературными данными, которые свидетельствуют о том, что большие размеры опухолей и ангиографическая картина в виде петель, арок и сетей характеризуется более неблагоприятным витальным прогнозом [28, 125, 133, 139, 157, 223, 235].

Как уже было отмечено ранее, в классификации, разработанной R. Folberg (1992) в каждом из основных двух типов ангиоархитектоники были выделены 9 подгрупп строения сосудистой сети МХ [224]. Это явилось основанием для проведения детального анализа определяемых сосудистых структур, который позволил установить, что для «малых» МХ была характерна широкая вариабельность развития сосудистой сети с преобладанием невосоподобной ангиоархитектоники (прямые и параллельные сосуды) ($p=0,023$), в то время как при «средних» (62,5%) и больших (100%) МХ достоверно чаще диагностировались сосудистые структуры в виде «сетей» ($p=0,019$). Полученные результаты подтверждаются литературными данными, основанными на анализе патоморфологического материала энуклеированных глаз, где было показано, что только 20,9% МХ имеют невосоподобную ангиоархитектонику [223].

Измерение диаметра внутриопухолевых сосудов позволило впервые провести количественную оценку микроциркуляторного русла опухоли и выполнить сравнительный анализ диаметра внутриопухолевых сосудов при двух типах ангиоархитектоники опухоли. Установлено, что средний диаметр сосудов в опухоли при I типе ангиоархитектоники составил $101,26 \pm 25,10$ мкм в то время, как при II типе был достоверно выше – $185,23 \pm 84,74$ мкм соответственно ($p=0,00012$). Представленные размеры диаметра сосудов находятся в диапазоне

диаметра сосудов хориоидеи, выявленных при патогистологическом исследовании, которые варьируют от 10 до 300 мкм в зависимости от слоев [20].

Кроме того, установлено, что у пациентов со вторым типом ангиоархитектоники, который достоверно чаще был диагностирован при средних размерах опухоли, наблюдался широкий диапазон диаметра внутриопухолевых сосудов: от 90 мкм до 382 мкм, что вероятно объясняется разнообразием вариантов (петли, сети, арки) строения сосудистой сети опухоли. Превалирование в данной группе пациентов с МХ средних и больших размеров дополнительно подтверждает тот факт, что увеличение в размерах опухоли сопровождается структурными и количественными изменениями сосудистого русла опухолевой ткани. Следует отметить, что данные показатели диаметра сосудов в опухоли превышают показатели диаметра артериол и венул хориокапиллярного слоя [20].

С учетом полученных данных, следует отметить, что ИАГ является информативным методом в изучении ангиоархитектоники МХ. Рассмотренные ангиографические типы сосудистых паттернов демонстрируют широкую вариабельность развития внутренней сосудистой сети МХ различных размеров. Данный метод исследования требует обязательной интерпритации результатов исследования в режиме видео-ангиографии для более детального изучения полученного сосудистого рисунка, так как перед исследователем нередко встает вопрос об анатомической принадлежности визуализируемых сосудов, для дифференцировки которых целесообразно использовать измерение диаметра определяемых сосудов.

Для реализации следующей задачи – оценки диагностических возможностей ОКТ-А в идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи проведен сравнительный анализ результатов ОКТ-А у 50 пациентов (50 глаз), которым выполнено исследование с введением контраста индоцианина зеленого.

Данный метод исследования, в основе которого лежит алгоритм декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра (split-spectrum amplitude decorrelation angiography – SSADA), дает возможность без введения красителя получать изображения микрососудистой сети с высоким

разрешением и позволяющий не инвазивно определять форму, калибр, структуру и локализацию новообразованных сосудов [57, 89, 97, 102, 111, 190, 192, 202, 219, 222, 239].

Полученные результаты свидетельствуют, что ОКТ-А позволяет диагностировать сосудистую сеть при МХ различных размеров в 64% исследуемых случаев, при этом у 23 из 29 (79%) пациентов с «малыми» МХ, только в половине исследуемых случаев (56%) средних МХ и не информативна во всех случаях при МХ больших размеров.

Учитывая, что при проведении ОКТ-А нередко возникают определенные сложности, в частности, в идентификации новообразованных сосудов, целесообразным явилась оценка глубины идентификации сосудов при опухолях малых и средних размеров. Впервые установлено, что при «малых» МХ с проминенцией опухоли от 0,6 до 1,9 мм средняя глубина идентификации неоваскулярного русла составила 186 мкм, при толщине опухоли от 2 мм до 3 мм – 220 мкм, а при МХ средних размеров составила 250 мкм. Полученные результаты определяют «зону поиска» новообразованных сосудов при проведении ОКТ – А, что способствует повышению точности и результативности данного метода исследования в клинической практике (заявка № 201119433 на изобретение «Способ идентификации сосудистой сети малых меланом хориоидеи на основе оптической когерентной томографии – ангиографии», авторы: Самкович Е.В., Панова И.Е., Бойко Э.В., дата приоритета 02.07.2021 г.).

Сопоставление определяемых сосудистых структур, полученных при проведении ангиографии с контрастом и ОКТ-А, позволили впервые провести корректный анализ результатов и установить сопоставимую значимость обоих методик при малых МХ в то время, как для МХ средних размеров метод ИАГ оказался достоверно более значимым. Обращает внимание, что сопоставимость типов сосудистых паттернов и диаметра патологических сосудов в оценке ангиоархитектоники сосудистой сети при применении ОКТ-А и ИАГ имела место у 94% пациентов.

Полученные результаты позволяют констатировать, что ОКТ-А является информативным методом в идентификации и оценке сосудистой сети МХ «малых» размеров. Данный метод исследования позволяет четко визуализировать структуру, форму, плотность сосудистой сети, а также имеет возможность детально оценить данные о конкретном слое и глубине детекции сосудистой сети. Неинвазивность данного исследования, его высокая информативность определяют его применение, как альтернативу контрастным методам диагностики сосудистой сети опухоли.

УЗИ с использованием режимов серошкального, цветового и энергетического доплеровского картирования, является так же неинвазивным методом диагностики, который даёт возможность оценить не только размеры, структуру, контуры, форму опухоли, но и определить наличие внутриопухолевых сосудов, оценить характер и параметры кровотока [1, 34, 38, 47, 55, 116, 232]. Применение ультразвукового исследования в сопоставлении с данными ИАГ является значимым в изучении особенностей кровоснабжения МХ различных размеров

Анализ данных, полученных при проведении УЗДГ позволил диагностировать внутриопухолевый кровоток у 85% пациентов, при этом, в группе «средних» и «больших» МХ он определяется у всех пациентов ($p < 0,05$), что согласуется с данными литературы [1, 34, 38]. Данный факт обусловлен возможностью идентификации цветовых картограмм в связи с увеличением количества сосудов и их плотности в опухолях больших размеров. Отсутствие признаков собственной васкуляризации опухоли по данным УЗДГ в группе «малых» МХ, может быть обусловлено как малым диаметром имеющихся собственных сосудов, низкими скоростными характеристиками кровотока в них, определение которых лежит за пределами разрешающей способности используемой методики [2].

В ходе изучения частоты встречаемости типов васкуляризации МХ при разных биометрических характеристиках опухоли, было установлено, что более половины (52%) МХ были представлены гиперваскулярным типом

васкуляризации, который достоверно чаще (68%) встречался в группе «средних» (68%) и «больших» (73%) МХ. При «малых» МХ у 20 из 49 больных (41%) доплерографические признаки васкуляризации отсутствовали. Полученные данные по УЗДГ находятся в полном соответствии с многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов и подтверждают высокую эффективность УЗДГ в идентификации кровотока при средних и больших МХ [1, 34, 38, 47, 55, 116, 232].

Современная методика проведения УЗДГ позволяет также определять спектральные характеристики кровотока в опухолевых сосудах (скорость и резистентность), которые являются важными критериями, отражающим соответствие процессов роста опухоли и развития её сосудистой сети. Сравнительный анализ спектральных характеристик кровотока при различных биометрических характеристиках опухоли продемонстрировал достоверное преобладание высокоскоростного и высокорезистентного характера кровотока в группе пациентов с «большими» МХ ($p=0,003$), что свидетельствует об активном росте опухоли и высокоактивных пролиферативных процессах, сопровождающихся массивным ангиогенезом, а также наличием участков экстравазальной компрессии в опухоли.

При проведении УЗДГ представляется возможным косвенно судить об ангиоархитектонике опухоли, определяя в том числе, количество питающих внутриопухолевых сосудов, так кровоснабжение может осуществляться как за счет одного питающего сосуда, так и за счет нескольких сосудов. Установлено, что кровоснабжение за счет нескольких питающих сосудов достоверно чаще было характерным для МХ «средних» (85%) и «больших» (94%) размеров, в то время как кровоснабжение опухоли за счёт одного питающего сосуда достоверно чаще (48%) встречалось в группе «малых» МХ ($p=0,005$).

В ходе данного исследования впервые проведен сравнительный анализ оценки ультразвуковых типов васкуляризации и ангиографических типов строения сосудистой сети МХ малых и средних размеров, который показал, что при первом ангиографическом типе опухолей достоверно чаще

диагностировались гипо и аваскулярные новообразования (65%) ($p=0,037$), при втором типе ангиоархитектоники опухоли достоверно чаще определялся гиперваскулярный характер кровотока (68%) ($p=0,027$).

Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность применения УЗДГ для изучения особенностей кровоснабжения МХ преимущественно средних и больших размеров. Вместе с тем, представляется перспективным поиск альтернативных ультразвуковых методик, позволяющих проводить оценку кровоснабжения без применения эффекта доплера. Так, в частности, оценка акустической плотности на основе ультразвуковой гистографии позволяет судить о структурных характеристиках опухолевой ткани и, косвенно, оценивать ее кровоснабжение. Данная методика выполнена у 87 пациентов с использованием программного приложения «гистограмма» путём построения амплитудных гистограмм после ручного очерчивания зоны интереса в условиях стандартных предустановок УЗ прибора (яркости, контрастности, усиления по глубине и пр.). Отличительной особенностью проведения УЗ-гистографии на данном УЗ-сканере являлась возможность проводить ручное оконтуривание границ опухоли по ее максимальному размеру и, следовательно, оценивать максимально достоверно акустическую плотность в Дб во всем объеме опухоли благодаря записи видео-петель в ходе исследования.

Анализ полученных гистограмм позволил установить, что с увеличением проминенции МХ отмечается достоверное ($p<0,05$) снижение акустической плотности опухолевой ткани, так, среднее значение акустической плотности при МХ малых размеров составило $36,89\pm 5,60$ Дб, средних размеров – $34,21\pm 5,90$ Дб, больших размеров – $28,57\pm 4,53$ Дб. Полученные результаты, могут определяться особенностями структурных изменений в опухолевой ткани по мере увеличения ее клеточного субстрата, не исключено, что появление гипоэхогенных полостей с уменьшением денситометрических характеристик опухолевой плотности в МХ больших размеров определяется некротическими изменениями, которые ассоциируются с опухолями больших размеров.

Денситометрические показатели акустической плотности МХ могут опосредовано характеризовать не только её клеточный субстрат, но и отражать, в том числе, плотность распределения собственной васкулярной сети в опухоли [2, 72]. Изучение денситометрических характеристик опухоли в зависимости от характера васкуляризации МХ продемонстрировало достоверное снижение акустической плотности опухолевой ткани при гипervasкулярном типе строения сосудистой сети ($p < 0,001$). Полученные впервые данные об акустической плотности для гиповаскулярного ($36,53 \pm 5,37$ Дб) и гипervasкулярного ($29,28 \pm 4,53$ Дб) типов строения сосудистой сети опухоли следует учитывать в клинической практике для определения степени васкуляризации опухоли без использования режима ЦДК (патент № 2020125755; 03.08.2020, авторы: Бойко Э.В., Панова И.Е., Самкович Е.В.).

В ходе заключительной части данного исследования были изучены возможности мультимодального диагностического подхода в оценке кровоснабжения МХ малых и средних размеров (УЗДГ, ИАГ и ОКТ-А). Установлена высокая диагностическая значимость методов ИАГ и ОКТ-А при «малых» МХ (83% и 79%), что подтверждается данными ROC-анализа: чувствительность (95,8%), точность (96,6%) и специфичность (100%), ($AUC=0,979$) ОКТ-А относительно ИАГ. Как было показано ранее, в диагностике средних и больших МХ ведущее место отводится комплексному УЗИ (гистографии как 1-го этапа исследования и УЗДГ для детальной оценки параметров кровотока). Полученные результаты легли в основу предложенного алгоритма идентификации и оценки кровоснабжения МХ на этапе инструментальной диагностики.

ВЫВОДЫ

1. Ангиография с индоцианином зеленым позволяет диагностировать внутриопухолевую сосудистую сеть у 90% больных МХ. Меланома хориоидеи «малых» размеров характеризуется превалированием I (невусоподобного) типа ангиоархитектоники опухоли (59%), преимущественно в виде прямых и параллельных сосудов (48%), «средние» и «большие» МХ отличаются преобладанием II типа (81% и 100%) и сосудистых структур в виде сетей (62,5% и 100%). Установлены различия в диаметре внутриопухолевых сосудов для I и II типа ангиоархитектоники ($101,26 \pm 25,10$ мкм и $185,23 \pm 84,74$ мкм ($p=0,00012$)).

2. ОКТ-ангиография является информативным методом исследования и позволяет диагностировать сосудистую сеть при МХ различных размеров у 64% пациентов, при этом при МХ малых размеров в 79% случаев, средних – 56%, при больших МХ не информативна во всех случаях. Сравнительный анализ частоты идентификации патологической сосудистой сети при проведении ОКТ-А и ИАГ при «малых» и «средних» МХ показал сопоставимую значимость обеих методик при малых МХ и достоверно более высокую значимость метода контрастной ангиографии при средних МХ. Сопоставимость различных типов сосудистых паттернов установлена у 94% больных.

3. По данным УЗДГ при «малых» МХ наличие признаков васкуляризации имело место у 59% больных, при этом, кровоснабжение опухоли осуществлялось преимущественно за счёт одного питающего сосуда. МХ «средних» и «больших» размеров отличались превалированием гипervasкулярного типа кровотока (68% и 73%), наличием нескольких питающих сосудов (85% и 94% соответственно) и достоверно более высокой частотой идентификации высокоскоростного и высокорезистентного характера кровотока при больших размерах опухоли ($p=0,003$). Впервые установлено, что гипо и аваскулярные новообразования являлись характерными для I типа строения сосудистой сети опухоли (65%,

$p=0,037$), при гиперваскулярном характере кровотока чаще определялся II тип ангиоархитектоники опухоли (68%, $p=0,027$).

4. Изучение денситометрических характеристик меланомы хориоидеи с различными биометрическими характеристиками показало, что по мере увеличения проминенции опухоли отмечается достоверное снижение акустической плотности опухолевой ткани, которое характерно для гиперваскулярного типа строения сосудистой сети. Установлены достоверные различия акустической плотности меланомы хориоидеи при гиповаскулярном ($36,53 \pm 5,37$) и гиперваскулярном ($29,28 \pm 4,53$) типах строения сосудистой сети опухоли ($p < 0,001$).

5. Применение мультимодального диагностического подхода в оценке кровоснабжения МХ позволило установить высокую диагностическую значимость метода ОКТ-А (79%) относительно ИАГ (83%) при «малых» меланомах, что подтверждается данными ROC-анализа: чувствительность (95,8%), точность (96,6%) и специфичность (100%), $AUC=0,979$. В диагностике средних и больших МХ ведущее место отводится комплексному ультразвуковому исследованию (гистографии и доплерографии). Полученные результаты легли в основу предложенного алгоритма идентификации и оценки кровоснабжения меланомы хориоидеи на этапе инструментальной диагностики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с подозрением на меланому хориоидеи для оценки наличия и характера кровоснабжения опухоли следует использовать предложенный алгоритм диагностики, определяющий последовательность применения инструментальных методов при различных размерах новообразования.

2. Для диагностики кровоснабжения «малых» меланом хориоидеи на первом этапе целесообразно проведение ОКТ-ангиографии, как неинвазивного метода исследования для идентификации и оценки двух типов сосудистых структур: прямые и параллельные/арки, петли, сети.

3. При проведении ОКТ-ангиографии диагностику патологических внутриопухолевых сосудов следует проводить при меланоме хориоидеи высотой до 1,9 мм в диапазоне 186 мкм, при меланоме хориоидеи от 2 мм до 3 мм – 220 мкм, при МХ средних размеров – 255 мкм.

4. Оценку кровоснабжения МХ «средних» и «больших» размеров целесообразно проводить на основе неинвазивной УЗ-гистографии с возможной последующей детализацией параметров кровотока (количество питающих внутриопухолевых сосудов, спектральные характеристики).

5. Для оценки характера кровотока в опухоли следует проводить ультразвуковую денситометрию, при этом результаты акустической плотности $36,53 \pm 5,37$ Дб являются характерными для гиповаскулярной опухоли, $29,28 \pm 4,43$ Дб – для гиперваскулярной.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГД	– внутриглазное давление
ВК	– веретеночклеточная
ВМ	– васкулогенная мимикрия
Дб	– децибел
ДЗН	– диск зрительного нерва
ИАГ	– ангиография с индоцианином зеленым
КТ	– компьютерная томография
Мкм	– микрометр
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МХ	– меланома хориоидеи
НХ	– невус хориоидеи
ОКТ	– оптическая когерентная томография
ОКТ-А	– оптическая когерентная томография ангиография
ОС	– отслойка сетчатки
ПЭС	– пигментный эпителий сетчатки
УЗ	– ультразвук
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УМ	– увеальная меланома
ФАГ	– флюоресцентная ангиография
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ЦТ	– цилиарное тело
ЭБР	– экстрабульбарный рост
ЭК	– эпителиоидноклеточная

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амирян, А.Г. Ангиоархитектоника увеальных меланом / А.Г. Амирян, А.Ф. Бровкина, В.Г. Лелюк // Офтальмология. – 2005. – Т. 2, № 1. – С. 37-40.
2. Амирян, А.Г. Увеальная меланома: система диагностических и прогностических критериев органосохраняющего лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.07 / Амирян А.Г. – Москва, 2018. – 48 с.
3. Аничков, Н.М. Опухолевые маркеры / Н.М. Аничков, А.С. Зиновьев. – Омск, 1994. – С. 78-129.
4. Барышников, А.Ю. Программированная клеточная смерть (апоптоз) / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин // Российский онкологический журнал. – 1996. – № 1. – С. 58-61.
5. Блинов, Н.Н. Прогностические факторы в онкологии / Н.Н. Блинов // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 369-371.
6. Борисова, С.А. Апоптоз: патогенетические и биорегуляторные механизмы гибели клетки в норме и при глазной патологии / С.А. Борисова, Е.М. Коломойцева // Вестник офтальмологии. – 2003. – № 2. – С. 50-53.
7. Брендель, Д.И. Роль морфологических критериев и иммуногистохимических маркеров в прогнозе увеальной меланомы : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15 / Брендель Д.И. – Новосибирск, 2004. – 135 с.
8. Бровкина, А.Ф. Актуальные вопросы офтальмологии / А.Ф. Бровкина // Вестник офтальмологии. – 1997. – № 1. – С. 5-7.
9. Бровкина, А.Ф. Брахитерапия меланом хориоидеи и вторичная энуклеация / А.Ф. Бровкина, А.С. Стоюхина, И.П. Чесалин // Офтальмологические ведомости. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 69-77.
10. Бровкина, А.Ф. Компьютерная томография в диагностике внутриглазных меланом / А.Ф. Бровкина // Вестник офтальмологии. – 1991. – № 4. – С. 39-42.

11. Бровкина, А.Ф. Метастатическое поражение печени у больных с увеальной меланомой / А.Ф. Бровкина, В.В. Вальский, Г.Д. Зарубей // Вестник офтальмологии. – 1998. – Т. 21, № 1. – С. 21-23.
12. Бровкина, А.Ф. Начальная меланома хориоидеи: возможности диагностики / А.Ф. Бровкина // XVII Всероссийская школа офтальмолога : сборник научных трудов / под редакцией Е.А. Егорова. – Москва, 2018. – С. 57-61.
13. Бровкина, А.Ф. Офтальмоонкология : руководство для врачей / А.Ф. Бровкина. – Москва: Медицина, 2002. – 424 с. – ISBN: 5-225-04157-4.
14. Бровкина, А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы / А.Ф. Бровкина // Вестник офтальмологии. – 2006. – Т. 1, № 13. – С. 5-8.
15. Бровкина, А.Ф. Энуклеация в лечении увеальной меланомы / А.Ф. Бровкина // Вестник офтальмологии. – 1984. – № 2. – С. 35-36.
16. Важенин, А.В. Избранные вопросы онкоофтальмологии / А.В. Важенин, И.Е. Панова. – Москва: РАМН, 2006. – 156 с.
17. Вит, В.В. Клеточный тип увеальных меланобластом глаза и содержание ядерной ДНК / В.В. Вит / Офтальмологический журнал. – 1982. – № 8. – С. 502-507.
18. Вит, В.В. Количественные изменения ДНК увеальных меланобластом различного морфологического строения при воздействии на опухоль коагулирующих мощностей световой энергии / В.В. Вит // Офтальмологический журн. – 1983. – № 4. – С. 213-217.
19. Вит, В.В. Опухолевая патология органа зрения / В.В. Вит. – Одесса: «Астропринт», 2009. – Т. 1. – С. 298-299.
20. Вит, В.В. Патологическая анатомия и лечебный патоморфоз пигментных новообразований увеального тракта человека : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.08 / Вит В.В. – Одесса, 1987. – 526 с.
21. Владимирская, Е.Б. Биологические основы противоопухолевой терапии / Е.Б. Владимирская. – Москва: Агат-Мед, 2001. – 110 с.

22. Выживаемость при увеальной меланоме: роль молекулярно-генетических факторов / С.В. Саакян, А.Ю. Цыганков, А.Г. Амирян [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132, № 1. – С. 3-9. – doi:10.17116/oftalma 201613213-9.
23. Ганцев, Ш.Х. Патология и морфологическая характеристика опухолевого роста : учебное пособие / Ш.Х. Ганцев, Ш.М. Хуснутдинов. – Москва, 2003. – 208 с.
24. Гришина, Е.Е. Анализ выживаемости больных увеальной меланомой при органосохранном и ликвидационном лечении / Е.Е. Гришина, М.Ю. Лернер, Э.Г. Гемджян // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 1. – С. 68-75.
25. Гришина, Е.Е. Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве / Е.Е. Гришина, М.Ю. Лернер, Э.Г. Гемджян // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 4. – 321-325.
26. Заболевания хрусталика сосудистого тракта стекловидного тела. Глаукома Т. 2. В 2 кн. / ред. проф. П.Е. Тихомиров; чл.-кор. АМН СССР проф. А.Я. Самойлов // Многотомное руководство по глазным болезням. В 6 т. / под ред. В.Н. Архангельского. – 1960. – 726 с., 12 л. ил.
27. Зербино, Д.Д. Внутриопухолевая пролиферация сосудов / Д.Д. Зербино, И.М. Дмитрук // Архив патологии. – 1983. – Т. 45, № 4. – С. 80-83.
28. Зиангирова, Г.Г. Опухоли сосудистого тракта глаза / Г.Г. Зиангирова, В.Г. Лихванцева. – Москва: Последнее слово, 2003. – 455 с.
29. Зубарев, А.В. Офтальмология. Диагностический ультразвук / А.В. Зубарев. – Москва, 2002. – 116 с.
30. Инвазия сетчатки хориоидальной меланомой / А.Ф. Бровкина, А.С. Стоюхина, С.Ю. Нечеснюк [и др.] // Точка зрения. Восток–Запад. – 2018. – № 2. – С. 13-15.
31. Казанцева, И.А. Патология митоза в опухолях человека / И.А. Казанцева. – Новосибирск: Наука, 1981. – 144 с.

32. Карамышева, А.Ф. Ангиогенез опухоли: механизмы, новые подходы к терапии. Канцерогенез / А.Ф. Карамышева; под ред. Д.Г. Заридзе. – Москва, 2000. – С. 298-309.
33. Касимов, Э.М. Апоптоз в пигментных новообразованиях глаза / Э.М. Касимов, С.И. Магомедова, С.К. Гусейнова // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения : сборник научных трудов. – Москва, 2007. – С. 46-49.
34. Катькова, Е.А. Диагностический ультразвук. Офтальмология : практическое руководство / Е.А. Катькова. – Москва: ООО «Фирма СТРОМ», 2002. – 122 с.
35. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования / С.В. Саакян, А.Г. Амирян, А.Ю. Цыганков [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2015. – Т. 8, № 2. – С. 47-52.
36. Ковальский, Г.Б. Возможности иммуногистохимических методов исследования и их роль в онкоморфологии / Г.Б. Ковальский. – Санкт-Петербург, 1999. – С. 29-32.
37. Кожная и увеальная меланома: сходства и различия / А.А. Яровой, Л.В. Демидов, И.А. Левашов [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 18. – С. 78-85.
38. Комплексное ультразвуковое исследование при увеальной меланоме / В.Г. Лелюк, А.Ф. Бровкина, А.Г. Амирян [и др.] // Эхография. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 166.
39. Копнин, Б.П. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы их возникновения / Б.П. Копнин // Практическая онкология. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 229-235.
40. Краевский, Н.А. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека : В 2-х т. / Н.А. Краевский, А.В. Смольяников, Д.С. Саркисов. – Москва: Медицина, 1999. – Т. 2. – 688 с.
41. Левкоева, Э.Ф. Опухоли глаза. Клиника, патоморфология, гистогенез и классификация / Э.Ф. Левкоева. – Москва: Медицина, 1973. – 216 с.

42. Лелюк, В.Г. Методика ультразвукового исследования сосудистой системы: технология сканирования, нормативные показатели : методическое пособие / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – Москва, 2002. – С. 18-23.
43. Лихтенштейн, А.В. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы / А.В. Лихтенштейн, В.С. Шапот // Патологическая физиология. – 1997. – № 3. – С. 35-48.
44. Лихтенштейн, А.В. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы / А.В. Лихтенштейн, В.С. Шапот // Патологическая физиология. – 1998. – № 3. – С. 25-44.
45. Лушников, Е.Ф. Апоптоз клетки при лучевом патоморфозе опухолей / Е.Ф. Лушников // Архив патологии. – 1986. – Т. 58, № 3. – С. 60-67.
46. Лушников, Е.Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е.Ф. Лушников, А.Б. Абросимов. – Москва: Медицина, 2001. – 192 с.
47. Малые меланомы хориоидеи: особенности клиники и выбора метода лечения / А.А. Яровой, Л.Ф. Линник, Т.С. Семикова [и др.] // Новое в офтальмологии. – 2004. – Т. 2. – С. 28-37.
48. Меланома хориоидеи и изменения сетчатки / А.Ф. Бровкина, А.С. Стоюхина, С.Ю. Нечеснюк [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 6. – С. 4-10.
49. Мертвецов, Н.П. Ангиогенин и механизм ангиогенеза / Н.П. Мертвецов, Л.Е. Стефанович. – Новосибирск: Наука, 1997. – 78 с.
50. Многотомное руководство по патологической анатомии / ред. коллегия: чл.-кор. АМН СССР проф. А.И. Струков (отв. ред.) [и др.]. – Москва : Медгиз, 1963.
51. Молекулярно-генетический анализ увеальной меланомы при органосохраняющем лечении / В.А. Яровая, А.А. Яровой, А.Р. Зарецкий [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 213-216.
52. Мутации в онкогенах GNAQ и GNA11 у больных увеальной меланомой / С.В. Саакян, А.Г. Амирян, А.Ю. Цыганков [и др.] // Молекулярная медицина. – 2014. – № 2. – С. 34-37.

53. Мякошина, Е.Б. Оптическая когерентная томография-ангиография в выявлении предикторов эффективности транспупиллярной термотерапии начальной меланомы хориоидеи / Е.Б. Мякошина, С.В. Саакян, О.А. Иванова // Офтальмология. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 96-102.
54. Мякошина, Е.Б. Оптическая когерентная томография в диагностике начальной меланомы хориоидеи / Е.Б. Мякошина, С.В. Саакян // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 1. – С. 56-64.
55. Нероев, В.В. Ультразвуковые исследования в офтальмологии : руководство для врачей / В.В. Нероев, Т.Н. Киселёва. – Москва: Издательство ИКАР, 2019. – 324 с.
56. ОКТ-ангиография в диагностике начальной меланомы и невусов хориоидеи / С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина, М.Р. Хлгатын [и др.] // Офтальмология. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 465-472.
57. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике начальной меланомы и отграниченной гемангиомы хориоидеи / В.В. Нероев, С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина [др.] // Вестник офтальмологии. – 2018. – Т. 134, № 3. – С. 4-18. – doi: 10.17116/oftalma201813434.
58. Оптическая когерентная томография-ангиография в офтальмоонкологии / А.С. Стоюхина, М.В. Будзинская, С.Г. Стоюхин [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т. 135, № 1. – С. 104-111.
59. Опыт молекулярного тестирования увеальной меланомы I-III стадии при консервативном и хирургическом лечении / А.Р. Зарецкий, В.А. Яровая, Л.В. Чудакова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 5. – С. 625-632.
60. Пальцев, М.А. Атлас патологии опухолей человека / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. – Москва: Медицина, 2005. – 424 с. – ISBN: 5225040144.
61. Пальцев, М.А. Иммуногистохимия биомолекулярных маркеров раннего рака щитовидной железы / М.А. Пальцев, Е.А. Коган, О.И. Тунцова // Архив патологии. – 1997. – Вып. 6. – С. 18-23.
62. Пигментные опухоли / Р. Иконописов, К. Райчев, С. Киров [и др.]. – София: Медицина и физкультура, 1977. – 268 с.

63. Пожарисский, К.М. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний / К.М. Пожарисский, Е.Е. Леенман // Архив патологии. – 2000. – Вып. 5. – С. 3-11.
64. Риск метастазирования меланом хориоидеи после брахитерапии / А.Ф. Бровкина, В.В. Вальский, Г.А. Гусев [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2003. – № 2. – С. 26-28.
65. Рыкун, В.С. Особенности сосудистой сети меланомы хориоидеи по результатам триплексного ультразвукового исследования / В.С. Рыкун, Е.А. Катькова // Вестник офтальмологии. – 2001. – Т. 2. – С. 17-18.
66. Саакян, С.В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой / С.В. Саакян, Т.В. Ширина // Опухоли головы и шеи. – 2012. – № 2. – С. 53-56.
67. Собин, Л.Х. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Л.Х. Собин, М.К. Господарович, К. Виттекинд. – 7-е издание. – Москва: Логосфера, 2011. – 304 с. – ISBN 9785986570259.
68. Спектральная оптическая когерентная томография: принципы и возможности метода / А.В. Свирин, Ю.И. Кийко, Б.В. Обруч, А.В. Богомоллов // Клиническая офтальмология. – 2009. – Т. 2. – С. 50-53.
69. Степанова, Е.В. Оценка ангиогенеза опухолей человека / Е.В. Степанова, А.Ю. Барышников, М.Р. Личиницер // Успехи современной биологии. – 2000. – Т. 120, № 6. – С. 599.
70. Стоюхина, А.С. Меланома хориоидеи, развившаяся из невуса / А.С. Стоюхина, М.Ю. Лернер // Офтальмологические ведомости. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 91-94.
71. Тонкоигольная аспирационная биопсия внутриглазных образований / А.А. Яровой, Б.Э. Малюгин, В.А. Яровая [и др.] // Офтальмохирургия. – 2020. – № 1. – С. 51-56.
72. Харлап, С.И. Денситометрические показатели в дифференциальной диагностике внутриглазных опухолей / С.И. Харлап, В.Г. Лихванцева,

- Т.А. Ручко // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 118.
73. Харлап, С.И. Дифференциальная диагностика опухолей хориоидеи на основе пространственного ультразвукового анализа их ангиоархитектоники / С.И. Харлап, В.Г. Лихванцева, Т.А. Ручко // Вестник офтальмологии. – 2007. – Т. 123, № 2. – С. 3-9.
74. Цыганков, А.Ю. Роль молекулярно-генетических факторов в выживаемости пациентов с увеальной меланомой цилиохориоидальной локализации / А.Ю. Цыганков, С.В. Саакян, А.Г. Амирян // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 147-150.
75. Яровой, А.А. Сравнительный анализ эффективности комбинированного лечения меланомы хориоидеи брахитерапией с рутением-106 и одновременной транспупиллярной термотерапией и брахитерапией как монотерапией / А.А. Яровой, Д.А. Магарамов, Е.С. Булгакова // Офтальмохирургия. – 2010. – № 5. – С. 24-29.
76. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival / В.Е. Damato, Н. Heimann, Н. Kalirai [et al.] // JAMA ophthalmol. – 2014. – Vol. 132, № 5. – P. 605-613. – doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.77.
77. Alitalo, K. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease / K. Alitalo, P. Carmeliet // Cancer Cell. – 2002. – Vol. 1. – P. 219-227. – doi: 10.1016/S1535-6108(02)00051-X.
78. Altered parafoveal microvasculature in treatment-naive choroidal melanoma eyes detected by optical coherence tomography angiography / Y. Li, E.A. Say, S. Ferenczy [et al.] // Retina. – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 32-40.
79. American joint committee on cancer classification of uveal melanoma (anatomic Stage) predicts prognosis in 7731 patients / C.L. Shields, S. Kaliki, M. Furuta [et al.] // Ophthalmol. – 2015. – Vol. 122, № 6. – P. 1180-1186. – doi: 10.1016/j.opthta.2015.01.026.

80. Andersen, M.V. Differential diagnosis of choroidal melanomas and naevi using scanner laser ophthalmoscopic indocyanine green angiography / M.V. Andersen, E. Scherfig, J.U. Prause // *Acta Ophthalmol. Scandinavica*. – 1995. – Vol. 73, № 5. – P. 453-456. – doi: 10.1111/j.1600-0420.1995.tb00308.x.
81. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS Report № 15 / Collaborative Ocular Melanoma Study Group // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119, № 6. – P. 670-676. – doi: 10.1001/archoph.119.5.670.
82. Atmaca, L.S. Fluorescein and indocyanine green videoangiography of choroidal melanomas / L.S. Atmaca, F. Batioğlu, P. Atmaca // *Japanese J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 43, № 1. – P. 25-30. – doi: 10.1016/S0021-5155(98)00059-8.
83. Bilateral diffuse melanocytic uveal tumors associated with systemic malignant neoplasms: a recently recognized syndrome / C.C. Barr, L.E. Zimmerman, V.T. Curtin [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1982. – Vol. 100. – P. 249-255.
84. Bilateral uveal melanomas. Five case reports / L. Bhourri, L. Lumbroso, C. Levy [et al.] // *J. Fr. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 26, № 2. – P.149-153.
85. Blumenthal, E.Z. Multifocal Choroidal Malignant Melanoma: At Least 3 Melanomas in One Eye / E.Z. Blumenthal, J. Pe'er // *Arch. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 117. – P. 255-258.
86. Brierley, J. TNM classification of malignant tumours / J. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind. – Eighth edn. – Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc, 2017. – 272 p.
87. Callender, G.R. Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases / G.R. Callender // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* – 1931. – Vol. 36. – P. 131-142.
88. Cell proliferation activity in posterior uveal melanoma after Ru-106 brachytherapy: an EORTC ocular oncology group study / J. Pe'er, F.H. Stefani, T. Kivelä [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 85. – P. 1208-1212.

89. Chalam, K.V. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Diseases / K.V. Chalam, K. Sambhav // *J. Ophthalmic. Vis. Res.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 84-92. – doi: 10.4103/2008-322X.18070922.
90. Char, D.H. Analysis of melanoma cell type in uveal melanoma following treatment failure / D.H. Char, T. Miller, J.B. Crawford // *Am. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 138. – P. 543-546.
91. Char, D.H. Metastatic choroidal melanoma / D.H. Char // *Am. J. Ophthalmol.* – 1978. – Vol. 86. – P. 76-80.
92. Chavzini, S. Comparative analysis of proliferating cell nuclear antigen bromodeoxyuridine and mitotic index in uveal melanoma / S. Chavzini, S. Kroll, D. Char // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1995. – Vol. 36, № 13. – P. 2762-2767.
93. Choroidal melanoma with pigment dispersion in vitreous and melanolytic glaucoma / F. el Baba, W.S. Hagler, A. De la Cruz [et al.] // *Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 95. – P. 370-377.
94. Choroidal nevus transformation into melanoma. Analysis of 2514 consecutive cases / C.L. Shields, M. Furuta, E.L. Berman [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 127, № 8. – P. 981-987. – doi: 10.1001/archophthalmol.2009.151.
95. Circulating melanoma cells in peripheral blood of patients with uveal melanoma before and after different therapies and association with prognostic parameters: a pilot study / D. Suesskind, A. Ulmer, U. Schiebel [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 89, № 1. – P. 17-24. – doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01617.
96. Circulating tumor cells in uveal melanoma / V. Torres, P. Triozzi, C. Eng [et al.] // *Oncology.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 101-109. – doi: 10.2217/fon.10.143.
97. Clinical guide to Angio-OCT / B. Lumbroso, D. Huang, Y. Jia [et al.]. – Jaypee, 2014. – 86 p.
98. Clinical ophthalmic oncology / A.D. Singh, B.E. Damato, J. Pe'er [et al.] – Philadelphia, 2007. – 612 p.
99. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases / C.L. Shields, S. Kaliki, M. Furuta [et al.] // *Retina.* – 2012. – Vol. 32, № 7. – P. 1363-1372. – doi: : 10.1097/IAE.0b013e31824d09a8.

100. Cohen, V.M. Metastatic – free survival following treatment for uveal melanoma with either stereotactic radiosurgery or enucleation / V.M. Cohen, M.J. Carter, A. Kemeny // *Acta. Ophthalmol. scand.* – 2003. – Vol. 81, № 4. – P. 383-388.
101. Comparison of clinical, echographic, and histopathological measurements from eyes with medium-sized choroidal melanoma in the collaborative ocular melanoma study / COMS // *Arch. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 121, № 8. – P. 1163-1171.
102. Coscas, G. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects / G. Coscas, M. Lupidi, F. Coscas // *Dev. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 56. – P. 1-5. – doi: 10.1159/000442768.
103. Cunliffe, I.A. Choroidal melanoma presenting as vitreous haemorrhage / I.A. Cunliffe, I.G. Rennie // *Eye.* – 1993. – Vol. 7. – P. 711-713.
104. Cytometry of uveal melanoma: fine needle aspiration biopsy versus standard histology / D.H. Char, S.M. Kroll, A. Stoloff [et al.] // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 1989. – Vol. 87. – P. 197-212.
105. Damato, B. The management of uveal melanoma in the next millennium / B. Damato // *Ophthalmol. Clin. N. Am.* – 1999. – Vol. 12, № 4. – P. 493-505.
106. Dan, K. Plasminogen activators, Tissue degradation and cancer / K. Dan, P.A. Andreasen, J. Grondahl-Hansen // *Adv. Cancer Res.* – 1985. – Vol. 44, № 1. – P. 155-161.
107. Demonstrating circulation in vasculogenic mimicry patterns of uveal melanoma by confocal indocyanine green angiography / S. Frenkel, I. Barzel, J. Levy, A.Y. Lin // *Eye.* – 2008. – Vol. 22, № 7. – P. 948. – doi: 10.1038/sj.eye.6702783.
108. Density of PAS positive patterns in uveal melanoma: correlation with vasculogenic mimicry, gene expression class, BAP-1 expression, macrophage infiltration, and risk for metastasis / G. Stalhammar, T.R.O. See, S.S. Phillips, H.E. Grossniklaus // *Mol. Vis.* – 2019. – Vol. 25. – P. 502.
109. Detection of tumor circulating cells in patients with ocular melanoma / J. Borovanska, J. Krasny, J. Stribna [et al.] // *Cesk. Slov. Oftalmol.* – 2002. – Vol. 58, № 4. – P. 238-246.

110. Diaz, C.E. Clinicopathologic findings in recurrent choroidal melanoma after transpupillary thermotherapy / C.E. Diaz, A. Capone, H.E. Grossniklaus // *Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 105. – P. 1419-1424.
111. Differential macular features on optical coherence tomography angiography in eyes with choroidal nevus and melanoma / A. Valverde-Megías, E.A. Say, S.R. Ferenczy, C.L. Shields // *Retina.* – 2016. – Vol. 7, № 19. – doi: 10.1097/IAE.0000000000001233.
112. Differential role of tissue factor pathway inhibitors 1 and 2 in melanoma vasculogenic mimicry / W. Ruf, E.A. Seftor, R.J. Petrovan [et al.] // *Cancer research.* – 2003. – Vol. 63, № 17. – P. 5381-5389.
113. Dithmar, S. Intraocular melanoma spread to regional lymph nodes: report of two cases / S. Dithmar, C.E. Diaz, H.E. Grossniklaus // *Retina (Philadelphia, Pa.).* – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 76-79. – doi: 10.1097/00006982-200001000-00014.
114. Dominguez-Munoz, J.E. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / J.E. Dominguez-Munoz J.E. – Magdeburg: A Blackwell Publ. Co, 2005. – P. 41-56.
115. Duker, J.S. Handbook of retinal OCT: optical coherence tomography / J.S. Duker, N.K. Waheed, D.R. Goldman. – Philadelphia: WB Saunders, 2014. – 190 p.
116. Duplex and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of choroidal tumors / P.G. Wolff-Korman, B.A. Kormann, G.C. Hasenfratz [et al.] // *Acta Ophthalmologica.* – 1992. – Vol. 204, № 70. – P. 66-70. – doi: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb04928.x.
117. Eagle, R.C. Jr. Pseudoretinitis pigmentosa secondary to preretinal malignant melanoma cells / R.C. Eagle Jr., J.A. Shields // *Retina.* – 1982. – Vol. 2. – P. 51-55.
118. Efficacy of the chemoimmunotherapy in previously treated patients with malignant metastatic skin melanoma / K. Hanson, V. Moiseyenko, R. Orlovo [et al.] // 10th International Congress on Anti-Cancer Treatment. – 2000. – S11-12.
119. Egan, K.M. Survival implications of enucleation after definitive radiotherapy for choroidal melanoma: an example of regression on time-dependent covariates /

- K.M. Egan, L.M. Ryan, E.S. Gragoudas // *Arch. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 116. – P. 366-370.
120. Einhorn, L.H. Metastatic patterns of choroidal melanoma / L.H. Einhorn, M.A. Burgess, J.A. Gottlieb // *Cancer.* – 1974. – Vol. 34. – P. 1001-1004.
121. Enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Histopathologic findings / C.L. Shields, J.A. Shields, U. Karlsson [et al.] // *Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 97, № 12. – P. 1665-1670.
122. Epidemiologic aspects of uveal melanoma / K.M. Egan, J.M. Seddon, R.J. Glynn [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 32. – P. 239-251.
123. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma / B. Damato, A. Eleuteri, A.F. Taktak, S.E. Coupland // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2011. – Vol. 30, № 5. – P. 285-295. – doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.003.
124. Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography: enhanced depth imaging and OCT-angiography features / G. Cennamo, M.R. Romano, M.A. Breve [et al.] // *Eye.* – 2017. – Vol. 31, № 6. – P. 906-915.
125. Evaluation of microvascularization pattern visibility in human choroidal melanomas: comparison of confocal fluorescein with indocyanine green angiography / A.J. Mueller, W.R. Freeman, R. Folberg [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 237. – P. 448-456. – doi: 10.1007/s004170050260.
126. Evaluation of vascular changes with optical coherence tomography angiography after plaque radiotherapy of choroidal melanoma / G. Cennamo, M.A. Breve, N. Velotti [et al.] // *Ophthalmic Res.* – 2018. – Vol. 60, № 4. – P. 238-242.
127. Evans, J.F. Malignant melanoma and its precursors. The growing need for early identification / J.F. Evans, O.E. Miller // *Postgrad. Med.* – 1986. – Vol. 79, № 2. – P. 215-222.
128. Expression and functional significance of VE-cadherin in aggressive human melanoma cells: role in vasculogenic mimicry / M.J. Hendrix, E.A. Seftor, P.S. Meltzer [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2001. – Vol. 98. – P. 8018-8023. – doi: 10.1073/pnas.131209798.

129. Extended field imaging optical coherence tomography angiography for the study of retinal and choroidal changes after radiation therapy for choroidal melanoma: Comparison With Wide-Field Angiography / C. Preziosa, F. Corvi, G. Staurenghi, M. Pellegrini // *Retina*. – 2021. – Vol. 41, № 2. – P. 373-380.
130. Ewing, J. Metastasis / J. Ewing // *Neoplastic diseases: A Treatise on Tumours* / ed. J. Ewing. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1940. – P. 62-74.
131. Folberg, R. Ocular melanotic tumors / R. Folberg, M. Yanoff // *Foundations of Clinical Ophthalmology* / W. Tasman, E.A. Jaeger, eds. – Philadelphia, JB Lippincott, 1992. – Vol. 3, Ch. 20. – P. 1-33.
132. Folberg, R. Uveal Melanoma: Prognostic Factors / R. Folberg, J. Pe'er // *Clinical Ophthalmic Oncology*. – Springer, Cham, 2019. – P. 273-278.
133. Folberg, R. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis / R. Folberg, M.J.C. Hendrix, A.J. Maniotis // *Am. J. Pathology*. – 2000. – Vol. 156, № 2. – P. 361-381. – doi: 10.1016/S0002-9440(10)64739-6.
134. Folkman, J. Angiogenesis in breast cancer / J. Folkman // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 441-443.
135. Folkman, J. Angiogenesis in vitro / J. Folkman, C. Haudenschild // *Nature*. – 1980. – Vol. 288, № 551. – P. 6. – doi: 10.1038/288551a0.
136. Folkman, J. Angiogenesis inhibitors generated by tumors / J. Folkman // *Mol. Med.* – 1995. – Vol. 1, № 2. – P. 120-122. – doi: 10.1007/BF03401559.
137. Folkman, J. New perspectives in clinical oncology from angiogenesis research / J. Folkman // *Euro P. J. Cancer*. – 1996. – Vol. 32. – P. 2534-2539.
138. Folkman, J. The role of angiogenesis in tumor growth / J. Folkman // *Semin. Cancer. Biol.* – 1992. – Vol. 12, № 2. – P. 303-324.
139. Folkman, J. Tumor angiogenesis. Advances in cancer research / J. Folkman // *Academic Press*. – 1974. – Vol. 19. – P. 331-358. – doi: 10.1016/S0065-230X(08)60058-5.
140. Folkman, J. Tumors Are Angiogenesis Dependent? / J. Folkman // *J. National Cancer Institute: JNCI*. – 1990. – Vol. 82, № 1. – P. 4.

141. Folkman, J. What is evidence that tumours are angiogenesis dependent? / J. Folkman // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1990. – Vol. 82, № 3. – P. 4-6.
142. Follmore, C.M. Human breast cancer cell lines contain stem-like cells that self renew / C.M. Follmore, C. Kuperwasser // *Breast Cancer Res.* – 2008. – Vol. 140. – P. 62-73. – doi: 10.1186/bcr1982.
143. Font, R.L. Diffuse malignant melanoma of the uveal tract. A clinicopathologic report of 54 cases / R.L. Font, A.G. Spaulding, L.E. Zimmerman // *Trans Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* – 1968. – Vol. 72. – P. 877-895.
144. Foss, A.E. Reassessment of the PAS patterns in uveal melanoma – reply / A.E. Foss, I.A. Cree // *Br. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 82. – P. 101-102.
145. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi / C.D. Van Raamsdonk, V. Bezrookove, G. Green [et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 457, № 7229. – P. 599-602. – doi: 10.1038/nature07586.
146. From melanocyte to metastatic malignant melanoma / B. Bandarchi, L. Ma, R. Navab [et al.] // *Dermatol. Res. Pract.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 583748. – doi: 10.1155/2010/583748.
147. Functional and morphologic analysis of the fluid-conducting meshwork in xenografted cutaneous and primary uveal melanoma / R. Clarijs, M. van Dijk, D.J. Ruiter, R.M. de Waal // *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* – 2015. – Vol. 46, № 9. – P. 3013-3020. – doi: 10.1167/iovs.04-0876.
148. Gamel, J.W. Interval-by-interval Cox model analysis of 3680 cases of intraocular melanoma shows a decline in the prognostic value of size and cell type over time after tumor excision / J.W. Gamel, I.W. McLean, R.A. Greenberg // *Cancer.* – 1988. – Vol. 61, № 3. – P. 574-579.
149. Garcia-Arumi Fuste, C. Is optical coherence tomography angiography helpful in the differential diagnosis of choroidal nevus versus melanoma? / C. Garcia-Arumi Fuste, F. Peralta Iturburu, J. Garcia-Arumi // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 723-729.

150. Georgopoulos, M. Tumour regression of uveal melanoma after ruthenium – 106 brachytherapy or stereotactic radiotherapy with gamma knife or linear accelerator / M. Georgopoulos, M. Zehetmayer, I. Ruhsurm // *Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 217, № 5. – P. 315-319.
151. Gradouglas, E.S. Survival of patients with metastases from uveal melanoma / E.S. Gradouglas, K.M. Egan, J.M. Seddon // *Ophthalmol.* – 1991. – Vol. 98, № 7. – P. 383-389.
152. Hadden, P.W. Histopathology of eyes enucleated after endoresection of choroidal melanoma / P.W. Hadden, P.S. Hiscott, B.E. Damato // *Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 111, № 1. – P. 154-160.
153. Henahan, S. No survival advantage for enucleation vs. brachytherapy for ocular melanoma large study shows / S. Henahan // *Eurotimes J.* – 2001. – Vol. 6, № 7. – P. 29.
154. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. A case-control study / J.M. Seddon, E.S. Gragoudas, R.J. Glynn [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 108. – P. 1274-1280.
155. Image quality and artifacts on optical coherence tomography angiography: comparison of pathologic and paired fellow eyes in 65 patients with unilateral choroidal melanoma treated with plaque radiotherapy / E.A. Say, S. Ferenczy, G.N. Magrath [et al.] // *Retina.* – 2017. – Vol. 37, № 9. – P. 1660-1673.
156. Imaging the Choroid: From Indocyanine Green Angiography to Optical Coherence Tomography Angiography / A. Invernizzi, M. Pellegrini, E. Cornish [et al.] // *Asia-Pacific J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 335-348.
157. Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal indocyanine green scanning laser ophthalmoscopy / A.J. Mueller, D.U. Bartsch, R. Folberg [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 116. – P. 31-33. – doi: 10.1001/archophth.116.1.31.
158. Indocyanine green angiograms of choroidal nevi: Comparison between confocal and nonconfocal scanning ophthalmoscope and fundus video camera / K. Shiraki,

- M. Moriwaki, N. Yanagihara [et al.] // *Japanese J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 45, № 4. – P. 368-374. – doi: 10.1016/S0021-5155(01)00362-8.
159. Indocyanine green angiography of choroidal tumors / G. Sallet, W.M.K. Amoaku, B.A. Lafaut [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 233. – P. 677-689. – doi: 10.1007/BF00164669.
160. Indocyanine-green videoangiography of malignant melanomas of the choroid using the scanning laser ophthalmoscope / U. Schneider, F. Gelisken, W. Inhoffen, I. Kreissig // *Ger. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 5. – P. 6-11.
161. Irradiated uveal melanomas: cytopathologic correlation with prognosis / D.H. Char, S. Kroll, T. Miller [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 122. – P. 509-513.
162. Isolated brain metastasis of malignant choroidal melanoma 27 years after enucleation / E. Midena, V. Belvis, A.P. Tos [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 117. – P. 1553-1556.
163. Jager, M. Angiogenesis in uveal melanoma / M. Jager // *Ophthalmic Res.* – 2006. – Vol. 38. – P. 248-250.
164. Jakobiec, F.A. Are most iris "melanomas" really nevi? A clinicopathologic study of 189 lesions / F.A. Jakobiec, G. Silbert // *Arch. Ophthalmol.* – 1981. – Vol. 99. – P. 2117-2132.
165. Jensen, O.A. Necrosis of malignant melanomas of choroid / O.A. Jensen, S.R. Anderson // *Acta Ophthalmol.* – 1974. – Vol. 52, № 9. – P. 173-182.
166. Kincaid, M.C. Uveal Melanoma / M.C. Kincaid // *Cancer Control.* – 1998. – Vol. 5, № 4. – P. 299-309. – doi: 10.1177/107327489800500401.
167. Krohn, J. Posterior uveal melanoma. Distribution of the sites of origin and patterns of tumour extent in the ocular fundus / J. Krohn, T. Frøystein, O. Dahl // *Br. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 92, № 6. – P. 751-756.
168. Kubicka-Trzaska, A. Indocyanine green angiography in the diagnosis of small choroidal tumours / A. Kubicka-Trzaska, M. Starzycka, B. Romanowska-Dixon // *Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 216, № 5. – P. 316-330. – doi: 10.1159/000066177.

169. Kujala, E. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma / E. Kujala, T. Makitie, T. Kivela // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – Vol. 44, № 11. – P. 4651-4691.
170. Lassau, N. New hemodynamic approach to angiogenesis: color and pulsed Doppler ultrasonography / N. Lassau // *Invest. Radiol.* – 1999. – Vol. 34, № 3. – P. 194-198.
171. Lau, T. Primary bilateral malignant melanoma of the choroid (author's transl) / T. Lau // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* – 1981. – Vol. 179, № 5. – P. 333-335.
172. Long-term survival choroidal and ciliary body melanoma after enucleation versus plaque radiotherapy / J.J. Augsburger, Z.M. Correa, J. Freire, L.W. Brady // *Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 105. – P. 1670-1678.
173. Malignant melanoma. Analysis of an autopsy population / K.A. Zakka, R.Y. Foos, C.A. Omphroy, B.R. Straatsma // *Ophthalmol.* – 1980. – Vol. 87, № 549. – P. 56-58.
174. Malignant melanoma metastatic to the lung: results of 60 resected patients / P. Brega Massone, F. Ferro, G. Gatlino [et al.] // *10th International Congress on Anti-Cancer Treatment.* – 2000. – P. 256.
175. Malignant melanoma of the uvea / eds. D.B. Edge // *AJCC cancer Staging Manual.* – New York: NY: Springer, 2010. – 7th ed. – P. 547-559.
176. McDonald, D.M. Vasculogenic Mimicry: How Convincing, How Novel, and How Significant? / D.M. McDonald, L. Munn, K.J. Rakesh // *Am. J. Pathology.* – 2000. – Vol. 156, № 2. – P. 383-388. – doi: 10.1016/S0002-9440(10)64740-2.
177. McLean, I.W. Uveal melanoma. Comparison of the prognostic value of fibrovascular loops, mean of the ten largest nucleoli, cell type, and tumor size / I.W. McLean, K.S. Keefe, M.N. Burnier // *Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 104. – P. 777-780.
178. Mean of the ten largest nucleoli, microcirculation architecture, and prognosis of ciliochoroidal melanomas / J. Pe'er, V. Rummelt, L. Mawn [et al.] // *Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 101. – P. 1227-1235.

179. Microcirculation architecture of metastases from primary ciliary body and choroidal melanomas / V. Rummelt, M.G. Mehaffey, R.J. Campbell [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 126, № 2. – P. 303-305.
180. Microvascular loops and networks as prognostic indicators in choroidal and ciliary body melanomas / T. Makitie, P. Summanen, A. Tarkkanen, T. Kivela // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91, № 4. – P. 359-367.
181. Microvessel count predicts survival in uveal melanoma / A.J.E. Foss, R.A. Alexander, L.W. Jefferies [et al.] // *Cancer Res.* – 1996. – Vol. 56. – P. 2900-2903.
182. Migdal, C. Bilateral primary choroidal melanoma / C. Migdal, A. Macfarlane // *Br. J. Ophthalmology.* – 1984. – Vol. 68. – P. 268-271.
183. Molecular determinants of human uveal melanoma invasion and metastasis / E.A. Seftor, P.S. Meltzer, D.A. Kirschmann [et al.] // *Clin. Exp. Metastasis.* – 2002. – Vol. 19, № 3. – P. 233-246.
184. Multimodal Imaging of the Choroidal Melanoma, with Differential Diagnosis, Therapy (Radiation Planning) and Follow-up / D. Nuernberg, I. Seibel, A.I. Riechardt [et al.] // *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* – 2018. – Vol. 235, № 9. – P. 1001-1012.
185. OCT angiography: imaging of choroidal and retinal tumors / J.J. Toledo, M. Asencio, J.R. García [et al.] // *Ophthalmol. Retina.* – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 613-622.
186. Oncogenic GNAQ mutations are not correlated with disease-free survival in uveal melanoma / J. Bauer, E. Kilic, J. Vaarwater [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 101, № 5. – P. 813-815. – doi: 10.1038/sj.bjc.6605226.
187. Oncogenic mutation in GNAQ occur early in uveal melanoma / M.D. Onken, L.A. Worley, M.D. Long, [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* – 2008. – Vol. 49, № 12. – P. 5230-5234. – doi: 10.1167/iovs.08-2145.

188. Optic nerve invasion of uveal melanoma: clinical characteristics and metastatic pattern / J. Lindegaard, P. Isager, J.U. Prause [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. – Vol. 47. – P. 3268-3275.
189. Optic nerve invasion of uveal melanoma. Histopathological characterization and influence on prognosis / J. Lindegaard, P. Isager, J.U. Prause [et al.] // *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* – 2007. – Vol. 115, № 1. – P. 1-16.
190. Optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma and nevus / F. Ghassemi, R. Mirshahi, K. Fadakar, S. Sabour // *Clin. Ophthalmol. (Auckland, NZ)*. – 2018. – Vol. 12. – P. 207. – doi: 10.2147/OPTH.S148897.
191. Optical coherence tomography angiography (OCTA) applications in ocular oncology / M. Naseripour, K.G. Falavarjani, R. Mirshahi, A. Sedaghat // *Eye.* – 2020. – Vol. 34, № 9. – P. 1535-1545.
192. Optical coherence tomography angiography of the macula after plaque radiotherapy of choroidal melanoma: Comparison of irradiated versus nonirradiated eyes in 65 patients / C.L. Shields, E.A. Say, W.A. Samara [et al.] // *Retina.* – 2016. – Vol. 36, № 8. – P. 1493-1505. – doi: 10.1097/IAE.0000000000001021.
193. Optical coherence tomography angiography: technical principles and clinical applications in ophthalmology / A.M. Hagag, S.S. Gao, Y. Jia, D. Huang // *Taiwan J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 115.
194. Osterlind, A. Trends in incidence of ocular melanoma in Denmark / A. Osterlind // *Int. J. Cancer.* – 1987. – Vol. 40. – P. 161-164.
195. Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries / W.M. Buckettl, R. Bouzayen, K.L. Watkin [et al.] // *Hum. Rep.* – 1999. – Vol. 14, № 3. – P. 618-621.
196. Pack, G.T. The pigment mole and malignant melanoma / G.T. Pack // *Cancer.* – 1962. – Vol. 12. – P. 11-12.
197. Paget, S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast / S. Paget // *Cancer Metastasis Rev.* – 1989. – Vol. 8, № 2. – P. 98-101.

198. Periodic acid Schiff loops and blood lakes associated with metastasis in cutaneous melanoma / A. van Beurden, R.F. Schmitz, C.M. van Dijk, C.I. Baeten // *Melanoma Res.* – 2012. – Vol. 22, № 6. – P. 424-429. – doi: 10.1097/CMR.0b013e328358b355.
199. Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens / C.L. Shields, A. Ganguly, C.G. Bianciotto [et al.] // *Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 118, № 2. – P. 396-401. – doi: 10.1016/j.optha.2010.05.023.
200. Prognostic significance of periodic acid-Schiff-positive patterns in primary cutaneous melanoma / M.A. Warso, A.J. Maniotis, X. Chen [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7, № 3. – P. 473-477.
201. Proniewska-Skrettek, E. An application of color Doppler ultrasonography in evaluate of brachytherapy in patients with uveal melanoma / E. Proniewska-Skrettek // *Klin. Oczna.* – 2007. – Vol. 109, № 4-6. – P. 187-190. – doi: 10.1080/02713683.2017.1341534.
202. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye / Y. Jia, S.T. Bailey, T.S. Hwang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2015. – Vol. 112, № 18. – P. 2395-2402. – doi: 10.1073/pnas.1500185112.
203. Re-assessment of the PAS patterns in uveal melanoma / A.J.E. Foss, R.A. Alexander, J. Hungerford [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 81. – P. 240-246.
204. Relative importance of quantifying area and vascular patterns in uveal melanoma / M.G. Mehaffey, R. Folberg, M. Meyer [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 123. – P. 798-809.
205. Resection of solitary metastasis. Approach to palliative treatment of hepatic involvement with choroidal melanoma / G.A. Fournier, D.M. Albert, C.A. Arrigg [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 102, № 1. – P. 57.

206. Retinoblastoma. The relationship of proliferating cells to blood vessels / M.N. Burnier, I.W. McLean, L.E. Zimmerman, S.H. Rosenberg // *Investigative Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1990. – Vol. 31, № 10. – P. 2037-2040.
207. Rosenbaum, P.S. Diffuse uveal melanoma in a 5-year-old child / P.S. Rosenbaum, M. Boniuk, R.L. Font // *Am. J. Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 106. – P. 601-606.
208. Say, E.A.T. Optical Coherence Tomography Angiography of Choroidal Melanoma and Radiation Retinopathy / E.A.T. Say, C.L. Shields // *Clin. Applications Optic. Coherence Tomography Angiography.* – Karger Publishers, 2020. – Vol. 11. – P. 9-22.
209. Schilling, H. A histologic study (including DNA quantification and Ki-67 labeling index) in uveal melanomas after brachytherapy with ruthenium plaques / H. Schilling, K.W. Sehu, W.R. Lee // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1997. – Vol. 38. – P. 2081-2092.
210. Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited / S. Eskelin, S. Pyrhonen, P. Summanen [et al.] // *Cancer.* – 1999. – Vol. 85, № 5. – P. 1151-1159.
211. Shields, C.L. Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumours / C.L. Shields, J.A. Shields, P. De Potter // *Br. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 79, № 3. – P. 237-245. – doi: 10.1136/bjo.79.3.237.
212. Shields, J.A. Atlas of Intraocular tumors / J.A. Shields, C.L. Shields. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. – P. 101-115.
213. Shields, J.A. Diagnosis and management of intraocular tumors / J.A. Shields. – St. Louis. CV Mosby, 1983. – P. 279-321.
214. Shields, J.A. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture / J.A. Shields, C.L. Shields // *Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 122, № 2. – P. 414-428. – doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.046.
215. Shubik, P. Additional literature on ‘vasculogenic mimicry’ not cited / P. Shubik, B.A. Warren // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 156. – P. 736. – doi: 10.1016/S0002-9440(10)64778-5.

216. Singh, A.D. The role of genetics in the management of uveal melanoma / A.D. Singh // XXIXth International congress of ophthalmology. Abstracts book. – Sydney, 2002. – Vol. 30, Suppl. – P. 95.
217. Singh, A.D. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival / A.D. Singh, M.E. Turell, A.K. Topham // *Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 118, № 9. – P. 1881-1885. – doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
218. Sisley, K. What hope for the future? GNAQ and uveal melanoma / K. Sisley, R. Doherty, N.A. Cross // *Br. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 95, № 5. – P. 620-623.
219. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography / Y. Jia, O. Tan, J. Tokayer [et al.] // *Opt. Express.* – 2012. – Vol. 20, № 4. – P. 4710. – doi: 10.1364/oe.20.004710.
220. SPSS Statistics. SPSS Inc. – 2008. – URL: www.spss.com., www.spss.ru.
221. Sugarbaker, E.V. Cancer metastasis: a product of tumor-host interactions / E.V. Sugarbaker // *Curr. Probl. Cancer.* – 1979. – Vol. 3, № 7. – P. 1-59.
222. Swept-source optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma: an analysis of 22 consecutive cases / M. Pellegrini, F. Corvi, A. Invernizzi, V. Ravera // *Retina.* – 2019. – Vol. 39, № 8. – P. 1510-1519. – doi: 10.1097/IAE.0000000000002205.
223. The microcirculation of choroidal and ciliary body melanomas / R. Folberg, M. Menaffey, L.M. Gardner [et al.] // *Eye.* – 1997. – Vol. 11. – P. 227-238.
224. The morphologic characteristics of tumor blood vessels as a marker of tumor progression in primary human uveal melanoma: a matched case-control study / R. Folberg, J. Pe'er, L.M. Gruman [et al.] // *Human Pathol.* – 1992. – Vol. 23, № 11. – P. 1298-1305.
225. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma / R. Folberg, V. Rummelt, R. Parys-Van Ginderdeuren [et al.] // *Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 100, № 9. – P. 1389-1398.

226. The seed and soil hypothesis; vascularization and brain metastases / I.J. Fidler, S. Yano, R.D. Zhang [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2002. – Vol. 3, № 1. – P. 53-57. – doi: 10.1016/S1470-2045(01)00622-2.
227. The Zimmerman–McLean–Foster hypothesis: 25 years later / A.D. Singh, I.G. Rennie, T. Kivela [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 88, № 6. – P. 962-967. – doi: 10.1136/bjo.2003.029058.
228. Tumor angiogenesis and metastasis–correlation in invasive breast carcinoma / N. Weidner, J.P. Semple, W.R. Welch, J. Folkman // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 324, № 1. – P. 1-8.
229. Tumors acquire their vasculature by vessel incorporation, not vessel ingrowth / W.D. Thompson, K.J. Shiach, R.A. Fraser [et al.] // *J. Pathol.* – 1987. – Vol. 151. – P. 323-332. – doi: 10.1002/path.1711510413.
230. Tumour cell proliferation after failed ruthenium plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma / S. Seregard, G. Lundell, I. Lax [et al.] // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 1997. – Vol. 75, № 2. – P. 148-154.
231. Tumour vasculogenic mimicry is associated with poor prognosis of human cancer patients: a systemic review and meta-analysis / Z. Cao, M. Bao, L. Miele [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 49, № 18. – P. 3914-3923. – doi: 10.1016/j.ejca.2013.07.148.
232. Ultrasound diagnosis and differential diagnosis of medium and small choroidal melanomas / Z.Y. Wang, W.L. Yang, D.J. Li [et al.] // *Chinese J. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 54, № 11. – P. 843-848. – doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.11.009.
233. Uveal melanoma cell staining for CD34 and assessment of tumor vascularity / X. Chen, A.J. Maniotis, D. Majumdar [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* – 2002. – Vol. 43, № 8. – P. 2533-2539.
234. Uveal melanoma in teenagers and children. A report of 40 cases / C.L. Shields, J.A. Shields, J. Milite [et al.] // *Ophthalmology.* – 1991. – Vol. 98. – P. 1662-1666.

235. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry / A.J. Maniotis, R. Folberg, A. Hess [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 155, № 3. – P. 739-752.
236. Visualization of circulating melanoma cells in peripheral blood of patients with primary uveal melanoma / A. Ulmer, J. Beutel, D. Süsskind [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14, № 14. – P. 4469-4474. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0012.
237. Völcker, H.E. Multicentric primary malignant melanomas of the choroid: two separate malignant melanomas of the choroid and two uveal naevi in one eye / H.E. Völcker, G.O. Naumann // *Br. J. Ophthalmol.* – 1978. – Vol. 62. – P. 408-413.
238. Wei-Ying, Y. Does Vasculogenic Mimicry Exist in Astrocytoma? / Y. Wei-Ying, C. Zhong-Ping // *J. Histochem. Cytochem.* – 2005. – Vol. 53, № 8. – P. 997-1002.
239. Which tumor, what imaging modality / C.L. Shields, K. Sioufi, T. Fuller [et al.] // *Retina Today.* – 2016. – P. 57-64.
240. Wide-Field (15×9 mm) Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography Following Plaque Radiotherapy of Choroidal Melanoma: An Analysis of 105 eyes / L.-A.S. Lim, D.A. Camp, D. Ancona-Lezama [et al.] // *Asia-Pacific J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 326-334.
241. Yannuzzi, L. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting / L. Yannuzzi, A. Lawrence // *Am. J. Ophthalmology.* – 2011. – Vol. 151, № 5. – P. 745-751. – doi: 10.1016/j.ajo.2011.01.043.
242. Zhou, N. Optical coherence tomography angiography characteristics of choroidal melanoma / N. Zhou, X. Xu, W. Wei // *Eye.* – 2020. – P. 1-10.