

На правах рукописи

САМКОВИЧ

Елена Владиславовна

**КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
КРОВОСНАБЖЕНИЯ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ**

3.1.5 – офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена на базе Санкт-Петербургского филиала ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Научный руководитель: **Панова Ирина Евгеньевна** – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Саакян Светлана Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

Гришина Елена Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник офтальмологического отделения ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Минздрава России

Защита диссертации состоится «8» ноября 2021 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д.21.1.021.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

Автореферат разослан «_____» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мушкова Ирина Альфредовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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., 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). 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 неоваскулогенеза и формирования неоваскулярной сети в злокачественной опухоли является критическим шагом в прогрессии заболевания (Зиангирова Г.Г. с соавт., 2003; Пальцев М.А., 2005; Folberg R., 2000). Фундаментальные патоморфологические исследования МХ позволили установить два основных типа ангиоархитектоники опухоли – первый, так называемый невосоподобный, 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 МХ определяется его высокой диагностической значимостью, возможностью прогнозирования ответа на проводимое лечение и оценки рисков развития 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, оптическая когерентная томография-ангиография (Бровкина А.Ф., Амирян А.Г., 2005; Харлап С.И., 2007; Саакян С.В., Мякошина Е.Б., 2020; Shields C.L et al., 2016; Valverde-Megías A. et al., 2016; Pellegrini M. et al., 2019).

Перспективность применения ангиографии с индоцианином зеленым определяется возможностью детальной визуализации патологических процессов в сосудистой оболочке, однако широкое применение метода ограничено инвазивностью и малой доступностью в нашей стране (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 относится к «золотому» стандарту в оценке сосудистого русла опухоли, изучение ангиоархитектоники МХ с различными биометрическими характеристиками не проводилось.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) в ангио-режиме является методом альтернативным контрастной ангиографии, 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). Однако, возможности ОКТ-ангиографии в изучении сосудистой сети МХ с определением не только их структуры и формы, но и уровня залегания сосудов, особенно в сопоставлении с данными ИАГ ангиографии не установлены.

Метод ультразвукового исследования (УЗИ) с использованием режимов цветового и энергетического доплеровского картирования (УЗДГ) широко применяется в офтальмоонкологии для оценки количественных и гемодинамических характеристик опухоли (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). Вместе с тем, вопросы соотношения характера кровотока и типов ангиоархитектоники МХ не исследованы. Кроме того, представляется

перспективным изучение возможности использования метода ультразвуковой гистографии для оценки зависимости акустической плотности опухоли от степени васкуляризации и гемодинамических характеристик кровотока МХ.

Каждый из данных методов инструментального исследования имеет свои преимущества и ограничения, что определяет целесообразность изучения их значимости в комплексном диагностическом подходе для идентификации сосудов, оценки ангиоархитектоники, гемодинамических характеристик кровотока и структурных особенностей МХ.

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 гиперваскулярный 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 гиперваскулярные образования отличаются параметрами акустической плотности.

Внедрение результатов 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».

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 клинко-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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование выполнено у 135 пациентов (135 глаз) с МХ: 78 (58%) женщин и 57 (42%) мужчин в возрасте от 21 до 90 (средний $60,19 \pm 14,15$) лет. 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).

По классификации TNM распределение было следующим: 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 все пациенты были разделены на 3 группы: «малые» МХ (n=49), «средние» МХ (n=34), «большие» МХ (n=52).

Помимо стандартного диагностического обследования проводились следующие инструментальные методы оценки кровоснабжения МХ: ангиография с индоцианином зеленым, оптическая когерентная томография ангиография, ультразвуковое исследование в режиме цветового доплеровского картирования, ультразвуковая гистография.

ИАГ выполнена 50 пациентам (50 глаз) 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). Особенности 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. Оценивали наличие или отсутствие («немые» зоны) патологических сосудистых паттернов в проекции опухоли, их локализацию и тип ангиоархитектоники (I тип – прямые, параллельные сосуды (в том числе с анастомозами), II тип – сосуды в форме арок, петель и сетей).

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. При анализе

полученных сканов в режиме ручной послойной сегментации проводился поиск новообразованной сети на уровне хориокапилляров, оценивалась глубина идентификации сосудов, на которой максимально отчетливо визуализировалась внутриопухолевая сосудистая сеть. Измерение диаметра внутриопухолевых сосудов проводилось при помощи программного обеспечения для обработки цифровых изображений компьютерной программы Adobe Photoshop 2021 (22.2.0) для сопоставления данных контрастной и бесконтрастной ангиографий. Оценка полученных результатов проводилась тремя независимыми экспертами.

УЗИ выполнено 135 пациентам (135 глаз) на многофункциональном ультразвуковом сканере экспертного класса PHILIPS Affinity 50 (Philips Ultrasound, USA), линейным высокочастотным широкополосным датчиком L15-7io в рабочем диапазоне частот от 15 до 7 МГц. Исследование осуществляли в соответствии с принципом безопасного применения диагностического ультразвука (ALARA). Выполнялось серошкальное сканирование глазного яблока и орбиты, с помощью которого определяли локализацию, форму, эхоструктуру, размеры опухоли. В режиме ЦДК устанавливали отсутствие или наличие сосудистой сети в опухоли, при её обнаружении визуально оценивали характер сосудистого рисунка, степень васкуляризации (аваскулярные, гипо, гипervasкулярные), количество питающих внутриопухолевых сосудов, особенности сосудистого русла опухоли, спектральные характеристики кровотока (скорость, резистентность). УЗ-гистография выполнена 87 пациентам на основе двумерных серошкальных гистограмм с применением подключаемого модуля (Q-App) количественного анализа области интереса (ROI). В пределах вычерченной на изображении области интереса (ручное оконтуривание границ опухоли) вычислялись средние значения акустической плотности опухолевой ткани в децибелах.

Статистический анализ производился в пакетах программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 21. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

Результаты данного раздела 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. Собственные сосуды в опухоли, как правило, диагностировались в ранней фазе исследования (до 40 сек) на фоне гипофлуоресценции.

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 II тип неоваскуляризации наиболее часто определялся при «средних» МХ (81%) и во всех случаях при «больших» МХ.

Детальный анализ определяемых сосудистых структур показал, что для «малых» МХ была характерна широкая вариабельность развития сосудистой сети с преобладанием невусоподобной 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» ($p=0,019$).

Измерение диаметра внутриопухолевых сосудов позволило 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 ($p=0,00012$).

Диагностические возможности ОКТ-ангиографии

в идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи

в сопоставлении с данными ангиографии с индоцианином зеленым

ОКТ-ангиография позволила 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 и была не информативна во всех случаях при МХ больших размеров. Максимальная элевация новообразования, при которой была идентифицирована внутриопухолевая сосудистая сеть, составила 3,6 мм.

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. 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 (94% пациентов), позволили провести корректный анализ результатов и установить сопоставимую значимость обоих методик при малых МХ (ИАГ – 83%, ОКТ-А – 79%), в то время, как для МХ средних размеров метод ИАГ оказался достоверно более значимым и был информативен у всех обследуемых пациентов.

Изучение особенностей кровоснабжения меланомы хориоидеи на основе применения УЗИ с ЦДК в сопоставлении с данными ангиографии с индоцианином зеленым

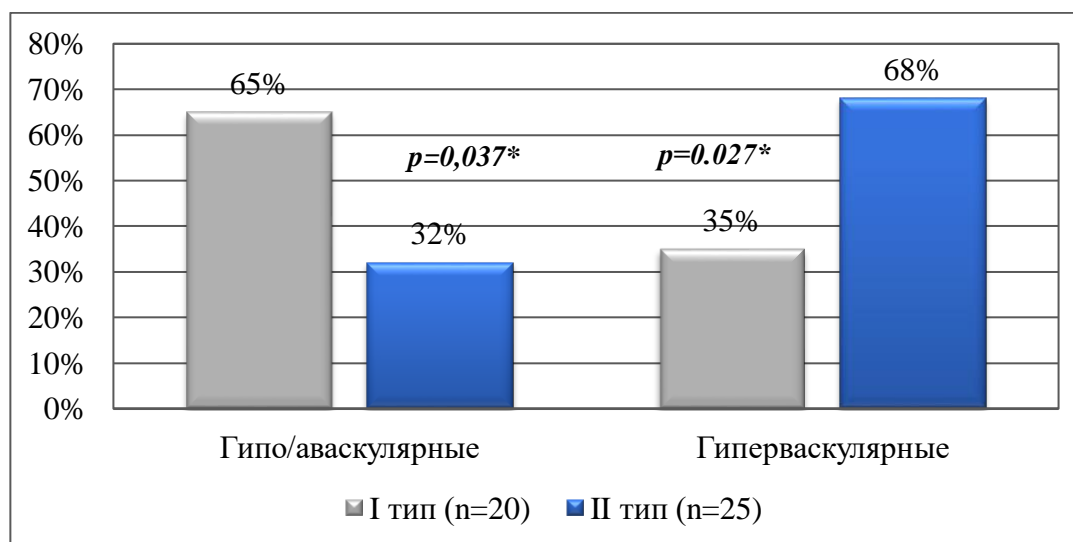
Анализ данных, полученных при проведении УЗДГ позволил диагностировать внутриопухолевый кровоток у 85% пациентов, при этом, в группе «средних» и «больших» МХ он определялся у всех пациентов ($p < 0,05$).

В ходе изучения частоты встречаемости типов васкуляризации МХ при различных 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.

Сравнительный анализ спектральных характеристик кровотока при различных биометрических характеристиках опухоли продемонстрировал достоверное преобладание высокоскоростного и высокорезистентного характера кровотока в группе пациентов с «большими» МХ ($p = 0,003$). 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 чаще (48%) встречалось в группе «малых» МХ ($p=0,005$).

Сравнительный анализ оценки ультразвуковых типов васкуляризации и 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 гипervasкулярный характер кровотока (68%) ($p=0,027$) (рисунок 1).



* – достоверность различий между группами

Рисунок 1 – Характер васкуляризации меланомы хориоидеи малых и средних размеров в зависимости от ангиографических типов опухоли

Ультразвуковая гистография в определении характера васкуляризации опухоли

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.

Изучение денситометрических характеристик опухоли в зависимости от характера васкуляризации МХ продемонстрировало достоверное ($p < 0,001$) снижение акустической плотности опухолевой ткани при гипervasкулярном типе ($29,28 \pm 4,53$ Дб) строения сосудистой сети МХ, в отличие от гипо/аваскулярного ($36,53 \pm 5,37$). Полученные результаты 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.).

Алгоритм оценки кровоснабжения опухоли в диагностике меланомы хориоидеи

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). Результаты изучения частоты идентификации сосудистой сети «малых» и «средних» МХ при проведении комплексного диагностического подхода представлены в таблице 1.

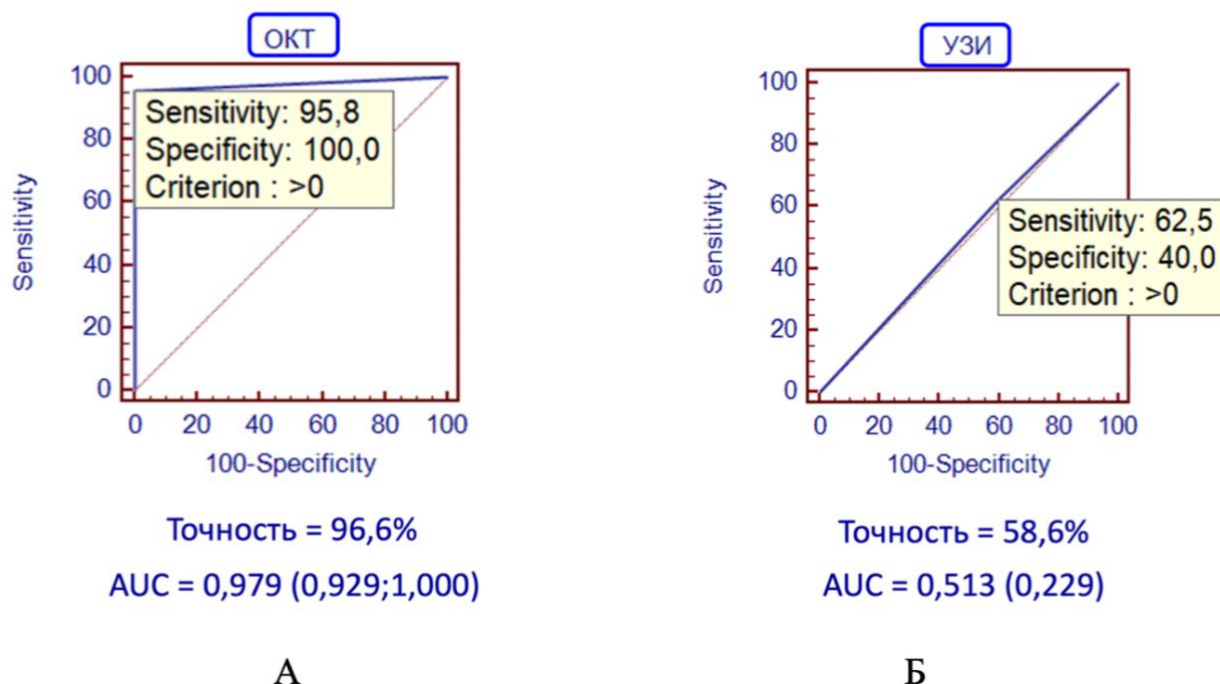
Таблица 1 – Частота идентификации патологической сосудистой сети «малых» и «средних» МХ при проведении УЗДГ, ИАГ, ОКТ-А

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

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 и низкая диагностическая ценность

УЗДГ для «малых» МХ (AUC=513) (Рисунок 2). 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).

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

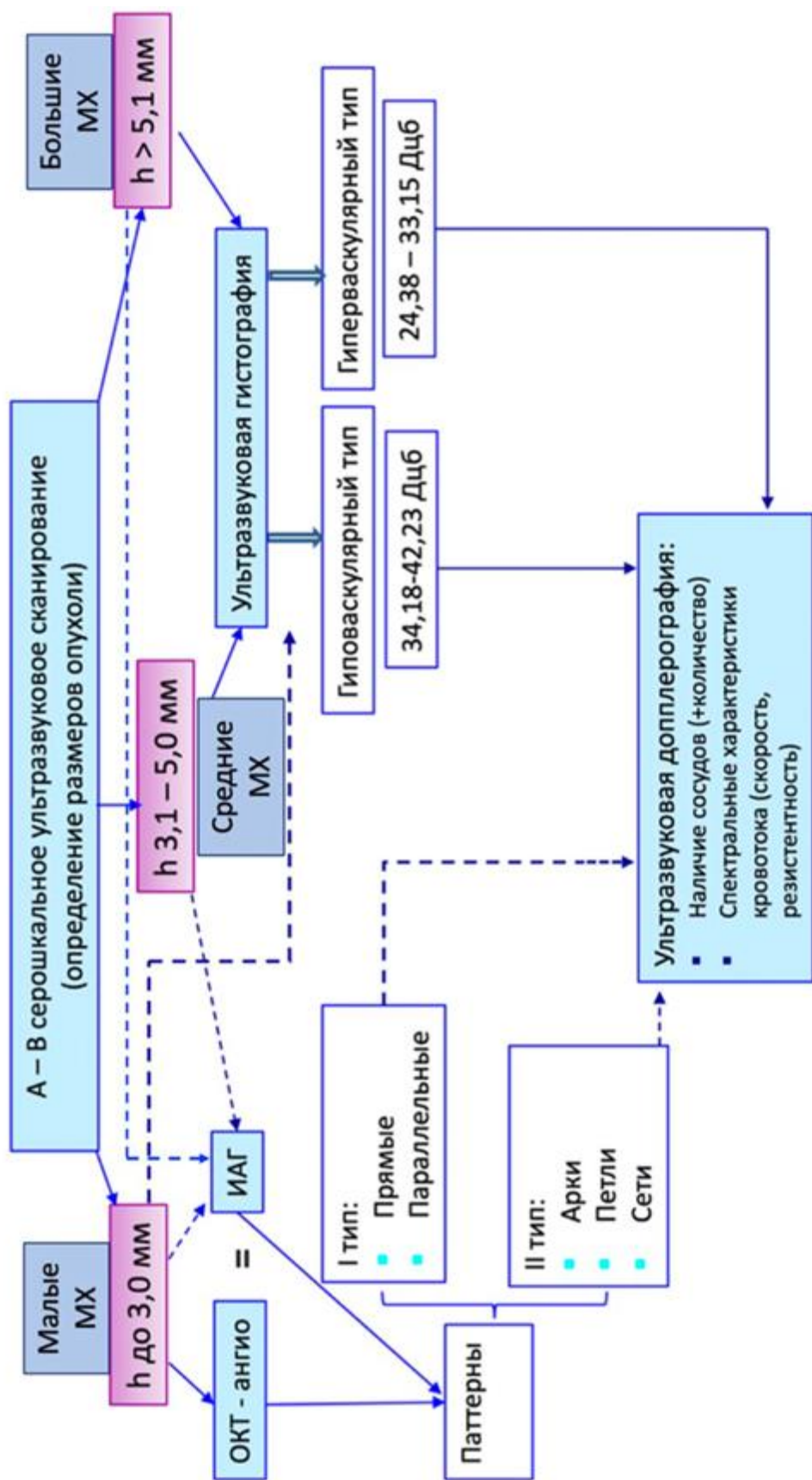


А – ROC-анализ прогностической ценности ОКТ-ангиографии: чувствительность 95,8%; специфичность 100%; точность 96,6%; площадь под кривой (AUC)=0,979;

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

Рисунок 2 – ROC-анализ прогностической ценности диагностических методов исследования при меланомах хориоидеи малых размеров

Полученные результаты легли в основу предложенного алгоритма инструментальной диагностики, основанного на последовательном применении различных диагностических технологий в оценке кровоснабжения МХ (рисунок 3).



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

Рисунок 3 – Алгоритм оценки кровоснабжения опухоли в диагностике меланомы хориоидеи

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 гиперваскулярного 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» меланом, 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 работ, опубликованных по теме диссертации в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации

1. Панова, И.Е. Ангиография с индоцианином зеленым в диагностике новообразований хориоидеи / И.Е. Панова, Е.В. Самкович, М.В. Мелихова, Н.Н. Григорьева // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 5. – С. 5-13. – <https://doi.org/10.17116/oftalma20201360515>.
2. Самкович, Е.В. Возможности идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи / Е.В. Самкович, И.Е. Панова // Офтальмология. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 172-180. – <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-2-172-180>.
3. Самкович, Е.В. Индоцианин-зеленая ангиография: перспективы использования для визуализации сосудистой сети меланомы хориоидеи / Е.В. Самкович, И.Е. Панова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 642–647.
4. Панова, И.Е. Диагностическая оценка ангиоархитектоники меланомы хориоидеи /Панова И.Е., Самкович Е.В., Нечипоренко П.А., Григорьева Н.Н. // Российский офтальмологический журнал. – 2021. – Т.14, №3. – С. 38-45.

Прочие публикации

5. Панова, И.Е. Clinical and instrumental criteria for the risk of choroidal melanoma metastasis / И.Е. Панова, Е.И. Гюнтер, Е.В. Самкович // Interactive EURETINA – 2019. Congress – 05.09-08.09.2019 г. – Франция, Париж, 2019.
6. Самкович, Е.В. Возможности идентификации сосудистой сети пигментированных новообразований хориоидеи / Е.В. Самкович, М.В. Мелихова, И.Е. Панова // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 4. – С. 223-227.
7. Самкович, Е.В. Комплексная инструментальная диагностика «малых» новообразований хориоидеи / Е.В. Самкович, М.В. Мелихова, И.Е. Панова // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – Т. 31, № 6. – С. 104-107.
8. Самкович, Е.В. Clinical and pathomorphological features of uveal melanoma / Е.В. Самкович, И.Е. Панова, Е.И. Гюнтер // ePoster presentations EURETINA 2019. Congress – 05.09-08.09.2019 г. – Франция, Париж, 2019.
9. Панова, И.Е. Комплексный диагностический подход в идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи / И.Е. Панова, Е.В. Самкович // 13-й Российский общенациональный офтальмологический форум : сборник научных трудов : В 2 т. / под ред. В.В. Нероева. – Москва: Апрель, 2020. – Т. 2. – С. 360-363
10. Панова, И.Е. Методы диагностики ангиоархитектоники меланомы хориоидеи / И.Е. Панова, Е.В. Самкович // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – Т. 35, № 4. – С. 185.
11. Самкович, Е.В. Ультразвуковое исследование в режиме цветового доплеровского картирования в изучении кровоснабжения меланомы хориоидеи / Е.В. Самкович, И.Е. Панова // Медицина. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 125-135.
12. Панова, И.Е. Комплексная диагностическая технология оценки кровоснабжения начальных стадий меланомы хориоидеи / И.Е. Панова, Е.В. Самкович // Медицина. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 1-13.

13. Panova, I. Indocyanin green angiography in the diagnosis of choroidal tumors / I. Panova, E. Samkovich // EURETINA 2020. Virtual. 02.10-04.10.2020 г.

Изобретения по теме диссертации

1. **Патент № 2745691 Российская Федерация, А61В 8/10 (2020./08); А61F 9/00 (2020.08).** Способ оценки васкуляризации меланомы хориоидеи по ее акустической плотности : № 2020125755 : заявл. 03.08.2020 : опубл. 30.03.2021 / Бойко Э.В., Панова И.Е., Самкович Е.В.; заявитель и патентообладатель ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ. – Бюл. 17.

2. **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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Дб	– децибел
ИАГ	– ангиография с индоцианином зеленым
Мкм	– микрометр
МХ	– меланома хориоидеи
ОКТ-А	– оптическая когерентная томография ангиография
УЗ	– ультразвук
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УМ	– увеальная меланома
ФАГ	– флюоресцентная ангиография
ЦДК	– цветное доплеровское картирование

Автобиография

Самкович Елена Владиславовна, 1991 года рождения. В 2015 г. окончила ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет Минздрава России по специальности «Лечебное дело».

С 2015 по 2017 гг. проходила обучение в клинической ординатуре по специальности «глазные болезни» на базе ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

2017 г. – специализация по специальности «Ультразвуковая диагностика» (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России).

С 2017 г. по настоящее время – врач-офтальмолог третьего офтальмохирургического (витреоретинального) отделения, младший научный сотрудник научно-образовательного отдела СПб филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

С 2018 г. по настоящее время – врач – ультразвуковой диагностики (по внутреннему совместительству) СПб филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

В 2019 году прикреплена для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «глазные болезни» в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.Фёдорова» Минздрава России.

Автор 36 научных работ, из них 13 в журналах, рецензируемых ВАК РФ, в том числе 7 в зарубежной печати, 5 патентов на изобретение. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 работы в рецензируемых ВАК изданиях, получен 1 патент на изобретение и 1 приоритет на изобретение.

Дважды становилась победителем (1 место) научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения» – СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, 2015-2016 гг).

Победитель (1 место) Всероссийской научно-практической конференции «Академические чтения: фундаментальные науки и клиническая медицина» – 2018 г. (г. Челябинск).

Призёр (3 место) XIII Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2019).

Владеет всеми современными методами инструментальной диагностики в офтальмоонкологии, выполнила более 1000 офтальмохирургических операций, из них 2/3 при опухолях органа зрения.

Член общества офтальмологов России и европейского общества ретинальных специалистов (EURETINA).