

Возможности идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи



Е.В. Самкович



И.Е. Панова

Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Ярослава Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(2):172–180

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. Данная категория злокачественных новообразований отличается высокой агрессивностью в плане местного распространения, возникновения локорегионарных и отдаленных метастазов. По данным различных авторов, частота метастазирования достигает 50 %, риски метастатической болезни зависят от размеров опухоли, сроков наблюдения, клинико-морфологических характеристик меланомы хориоидеи и генетических факторов. В данной статье представлен детальный обзор литературы, посвященный изучению аспектов развития и динамики роста меланомы хориоидеи с точки зрения неоангиогенеза и феномена васкулогенной мимикрии, возможностям инструментальной диагностики для определения патологической сосудистой сети опухоли. Актуальность изучения данного вопроса определяется особенностями развития меланомы хориоидеи, которая может происходить, как *de novo*, так и вследствие злокачественной трансформации из невусных клеток, критической точкой для ее развития является толщина опухоли более 2 мм, при которой запускается процесс неоангиогенеза.

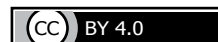
В данном обзоре подробно представлена роль различных методов инструментальной диагностики, таких как ультразвуковое исследование с использованием режима цветового доплеровского картирования для определения кровоснабжения опухоли и характеристик ее кровотока, ангиография с применением контрастов: флуоресцеина и индоцианина зеленого и оптическая когерентная томография-ангиография для идентификации патологической сосудистой сети и оценки ангиоархитектоники опухоли. Показано, что в диагностике, особенно малых меланом хориоидеи, представляющих значительную диагностическую сложность, важен мультимодальный подход с использованием вышеуказанных методов исследования. Не вызывает сомнений тот факт, что данные инструментальные технологии, направленные на возможности идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи, не только играют большую роль в диагностике, но и представляют значительный практический интерес при планировании лечения, в оценке его эффективности, а также в прогнозировании рисков развития метастатического процесса.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, увеальная меланома, неоангиогенез, васкулогенная мимикрия, индоцианин зеленая ангиография, оптическая когерентная томография-ангиография, офтальмоонкология, ультразвуковая доплерография

Для цитирования: Самкович Е.В., Панова И.Е. Возможности идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи. *Офтальмология*. 2020;17(2):172–180. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-2-172-180>

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

Конфликт интересов отсутствует

**Е.В. Самкович, И.Е. Панова**Контактная информация: Самкович Елена Владиславовна, e.samkovich@mail.ru**Возможности идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи**

Possibilities for Identifying the Malignant Vasculature of Choroidal Melanoma

E.V. Samkovich, I.E. Panova

St. Petersburg Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Yaroslava Gasheka str., 21, Saint-Petersburg, 192283, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(2):172–180

Choroidal melanoma is the most common and life-threatening intraocular malignant neoplasm affecting the eye choroid in about 90 % of cases. The incidence varies from 0.7 to 1.1 per 100,000 of the population. This category of malignant neoplasms is highly aggressive in terms of local distribution, the occurrence of loco-regional and distant metastases. According to various authors, the frequency of metastasis reaches up to 50 %, the risks of metastatic disease depend on the size of the tumor, the duration of observation, clinical and pathomorphological characteristics of the choroidal melanoma and genetic factors. This article provides a detailed literature review on the developmental aspects and growth dynamics of choroidal melanoma from the point of view of neoangiogenesis and the phenomenon of vasculogenic mimicry, and the possibilities of instrumental diagnostics for determining the malignant vasculature of a tumor. The relevance of studying this issue is determined by the peculiarities of the origin of choroidal melanoma, which can occur both *de novo* and due to malignant transformation from nevus cells and the critical point for it is a tumor thickness of more than 2 mm, at which the process of neoangiogenesis starts. This review details the role of various methods of instrumental diagnostics, such as doppler ultrasound imaging to determine the presence or absence of blood flow in the tumor and its blood flow characteristics, angiography using contrasts: fluorescein and indocyanine green angiography, and optical coherent tomography—angiography to identify the malignant vasculature and evaluation of tumor angioarchitectonics. It has been shown that in the diagnosis of especially small choroid melanomas, which are of significant diagnostic complexity, a multimodal approach using the above research methods is important. There is no doubt that these instrumental technologies aimed to identify the malignant vasculature of choroidal melanoma play a large role not only in diagnosis, but also are of considerable practical interest in planning treatment, in assessing its effectiveness, and also in predicting the risks of metastatic process development.

Keywords: choroidal melanoma, uveal melanoma, neoangiogenesis, vasculogenous mimicry, indocyanine green angiography, optical coherence tomography—angiography, ophthalmic oncology, color doppler imaging

For citation: Samkovich E.V., Panova I.E. Possibilities for Identifying the Malignant Vasculature of Choroidal Melanoma. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(2):172–180. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-2-172-180>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Меланома хориоидеи (МХ) занимает второе место в структуре злокачественных новообразований органа зрения и является опасным для жизни злокачественным новообразованием, поражающим сосудистую оболочку глаза примерно в 90 % случаев [1, 2]. Заболеваемость МХ варьирует в диапазоне от 0,7 до 1,1 на 100 000 населения, однако, не смотря на, казалось бы, относительно редкую частоту возникновения данной опухоли, каждая пятая (!) меланома, которая диагностируется онкологами, — это МХ [1, 2].

МХ относится к меланоцитарным опухолям, которые возникают из клеток, содержащих пигмент меланин. Данная категория злокачественных новообразований отличается высокой агрессивностью в плане местного распространения, возникновения локо-регионарных и отдаленных метастазов. По данным различных авторов, частота метастазирования варьирует в диапазоне 12–50 %, риски метастатической болезни зависят от размеров опухоли, сроков наблюдения, клинико-морфологических характеристик МХ и генетических факторов [2–6].

РАЗВИТИЕ И ДИНАМИКА РОСТА МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ

Развитие МХ может происходить как *de novo*, так и вследствие злокачественной трансформации из невусных клеток [2, 7]. Критической точкой является толщина

опухоли более 2 мм, при которой запускается процесс неоангиогенеза [8–10]. Средний ежегодный прирост массы опухоли составляет 10 % от ее исходного объема. Растет МХ, как правило, в виде солитарного узла. По данным литературы описаны три типа опухолевого роста: десмопластический, поверхностный и диффузный, при этом чаще встречаются узловые формы (75–85 %), реже — диффузные (5–15 %) [7].

В 2003 году Г.Г. Зиангировой было выделено и описано шесть стадий динамики роста опухолей сосудистого тракта глаза [7].

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 слоев склеры.

III стадия. Характеризуется формированием «гриба» без прорыва мембраны Бруха, инфильтрацией склеры на всю толщину без выхода опухоли за пределы

E.V. Samkovich, I.E. Panova

Contact information: Samkovich Elena.V. e.samkovich@mail.ru

Possibilities for Identifying the Malignant Vasculature of Choroidal Melanoma

фиброзной оболочки глаза. Высота опухоли не превышает 10 мм. Отставание скорости неоваскуляризации 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 ее отличительным признаком служит наличие отдаленных метастазов.

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

Доказано, что рост всех солидных опухолей зависит от процесса неоваскуляризации, а формирование неоваскулярной сети в злокачественной опухоли является критическим шагом в прогрессии заболевания, так как адекватная васкуляризация необходима для роста опухоли [7–9].

ОСОБЕННОСТИ И РОЛЬ АНГИОГЕНЕЗА В РАЗВИТИИ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ

Ангиогенез — многоступенчатый процесс формирования кровеносных сосудов, связанный с серией координированных биохимических реакций, которые в целом еще не изучены. Ангиогенез может быть индуцирован множеством эндогенных и экзогенных факторов, причем каждый из них занимает свое место в сложном каскаде ангиогенных реакций. Термин «ангиогенез» был предложен Рудольфом Вирховым в 1935 году при описании образования новых кровеносных сосудов в плаценте [8, 10–12].

Различают два вида ангиогенеза: физиологический и патологический, т.е. неоваскуляризация (в том числе опухолевый). Еще более 100 лет назад Р. 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 сети и доказано, что вертикальный рост опухоли зависит от ангиогенеза и что последний индуцируется самими опухолевыми клетками [13].

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 в настоящее время является одной из наиболее важных сфер исследования в онкологии [7].

Большой вклад в изучение ангиогенеза внес J. Folkman и соавт., который в 1971 г. 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 счет подлежащей и прилежащей ткани, получая все необходимое путем 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 процесса неоваскуляризации [12, 14–17].

Согласно новейшим представлениям опухолевый ангиогенез протекает путем ветвления новых микрокапилляров от 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 этого происходит инициация кровотока по вновь сформированному капилляру [13, 15, 18, 19].

К настоящему времени в зависимости от характера ангиогенеза официально выделено два типа меланосинтезирующих опухолей: меланома с невосприимчивым характером ангиогенеза, характеризующаяся ограниченной склонностью к метастазированию, высокой выживаемостью и большей продолжительностью жизни пациента, и высокоангиогенная меланома, склонная к метастазированию и быстрому росту [7].

Дальнейшее изучение васкуляризации МХ привело к обнаружению принципиально иного — альтернативного механизма развития сосудов без участия эндотелиальных клеток и молекулярных факторов ангиогенеза — васкулогенной мимикрии [20].

Васкулогенная мимикрия (ВМ) — это способность опухолевых клеток формировать ограниченные базальной мембраной сосудистоподобные каналы без участия эндотелиальных клеток и фибробластов [10].

Впервые ВМ была обнаружена R. Folberg и соавт. в гистологическом материале больных МХ и впоследствии была подтверждена *in vitro* при культивировании опухолевых клеток на внеклеточных матриксах [9].

В 1980 г. J. Folkman и соавт. для изучения ВМ *in vitro* проводили эксперименты, 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 Матригеле (компоненте базальных мембран) способны формировать сосудистоподобные (при культивиро-

вании 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 которых представляла собой так называемую васкулогенную мимикрию [20].

Таким образом, ВМ была определена как компонент экстравакулярной сети, представленной каналами, содержащими эритроциты и плазму крови между опухолевыми клетками, которые не окрашивались антителами к маркерам эндотелиальных клеток CD31 и CD34 [20, 21].

В результате исследований с использованием PAS-окрашивания R. Folberg и соавт. описали 7 типов структур, найденных на гистологических срезах первичной меланомы глаза [9]:

- 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.

По виду преобладающих PAS+ структур 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 [9].

Однако еще до открытия феномена васкулогенной мимикрии 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, по-

казали, что скопления опухолевых клеток сферической формы могли содержать между собой небольшое пространство, в котором были видны форменные элементы крови [22].

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.

В 2001 году M.J. Hendrix и соавт. сделали другое предположение — возможно, эти каналы участвуют в диссеминации опухоли [23].

В настоящее время остается актуальным и нерешенным вопрос о роли этих васкулярных каналов в развитии кровоснабжения опухоли. В литературе встречаются противоречивые мнения. Так, D.M. McDonald и соавт. не рассматривают данные структуры, как имеющие функциональное значение в качестве каналов, участвующих в кровотоке. Появление в этих каналах эритроцитов они объясняют выходом форменных элементов крови в соединительную ткань [24].

Однако исследования, проведенные A.J. Mueller, D.U. Bartsch, R. Folberg и соавт. и U. Schneider и соавт., 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 зеленого были найдены петлевые структуры, наличие которых в последующем было подтверждено исследованием гистологических срезов опухолей с помощью PAS-реакции. О результатах этих исследований детально будет изложено в соответствующем разделе данного обзора [25–27].

K. Alitalo, P. Carmeliet 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 [28].

В МХ процесс неоваскуляризации происходит из уже имеющихся сосудов, таким образом, можно утверждать, что в МХ процесс неоваскуляризации происходит как путем неоангиогенеза (из предшествующих сосудов), так и неангиогенным путем (т.н. «васкулогенная мимикрия»). Опухоль и ее сосудистая сеть составляют единую систему, в которой опухолевые клетки стимулируют неоангиогенез, а новообразованная капиллярная сеть, в свою очередь, питает опухоль и экспрессирует факторы, способствующие ее дальнейшему росту. Г.Г. Зигангирова [7] предполагает, что именно разрыв этого порочного круга может быть направлением в противоопухолевой терапии. В связи с этим не вызывает сомнений тот факт, что изучение васкуляризации МХ и других внутриглазных новообразований имеет существенное значение для понимания некоторых аспектов неоангиогенеза как части онкогенеза, а также для разработки ле-

чебной тактики и определения прогноза дальнейшего течения заболевания и аспектов метастазирования.

ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СОСУДИСТОЙ СЕТИ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ

В современных условиях для диагностики и визуализации сосудистой сети различных новообразований хориоидеи применяется мультимодальный подход с использованием таких методов исследования, как ультразвуковое исследование (УЗДГ) в режиме цветового (ЦДК) и энергетического (ЭДК) доплеровского картирования, ангиография с применением красителей флюоресцеина (ФАГ) и индоцианина зеленого (ИАГ), спектральная оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТ-А) [29].

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДОПЛЕРОГРАФИЯ

Идентификация сосудистой сети опухоли возможна с помощью применения метода УЗДГ. Данный метод дает возможность оценить не только размеры, структуру, контуры, форму опухоли, но и исследовать ее гемодинамические характеристики. В работах различных отечественных авторов указано, что УЗДГ позволяет идентифицировать внутриопухолевый кровоток при высоте опухоли от 1,2 мм [29–37].

Одними из первых, кто применил дуплексное сканирование в офтальмоонкологии, были R. Guthoff и соавт., W. Iieb и соавт. Этим авторам удалось исследовать гемодинамику в новообразованных сосудах УМ, впервые неинвазивно подтвердить обильную васкуляризацию опухоли. В зарубежных исследованиях изучением этих вопросов в последующем занимались и другие авторы [38–40].

Еще в 2000 году было признано, что использование цветового доплеровского кодирования в дифференциальной диагностике объемных внутриглазных образований ограничено размерами последних, так как при проминенции их в стекловидное тело менее 1,5–3,0 мм достоверно судить о наличии собственной сосудистой сети не представляется возможным [38]. В настоящее время это положение может быть подвергнуто сомнению, поскольку широко используются датчики, работающие с высокой (10 МГц и выше) частотой, что позволило значительно увеличить пространственное разрешение метода.

Так, по данным А.Ф. Бровкиной, А.Г. Амирян, В.Г. Лелюк минимальная проминенция УМ, при которой были получены убедительные признаки наличия внутриопухолевого кровотока, составила 2,2 мм. В ходе изучения ангиоархитектоники УМ данными авторами были выделены две основные формы кровоснабжения опухолей: опухоли, кровоснабжающиеся из системы ЗЦА, и опухоли, получающие «двойное» кровоснабжение (из системы задних цилиарных артерий и центральной артерии сетчатки). Авторами также было выделено два типа эхографической васкуляризации (распределения цветовых картограмм потоков): тип I. Основная масса (количе-

ство) 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 [30, 32].

По данным Е.А. Катьковой внутриопухолевый кровоток с применением метода УЗДГ возможно визуализировать при высоте опухоли от 1,8 мм [31].

По нашим данным при использовании многофункционального аппарата экспертного класса Philips Affinity 50 в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) с применением высокочастотного датчика L15-7io метод УЗДГ позволяет лоцировать кровоток при высоте опухоли от 1,2 мм [29, 36].

Современная методика проведения УЗДГ позволяет также определять 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. Одним из важных критериев в оценке спектральных характеристик кровотока также является изучение сопротивления сосудистой стенки (резистивность кровотока), которая отражает соответствие процессов роста опухоли и развития сосудистой сети [31, 32]. Так, по данным Е.А. Катьковой, при анализе характеристик сосудов и гемодинамики у пациентов с МХ не было обнаружено прямой зависимости между размерами опухоли и характером распределения сосудов, а также степенью ее васкуляризации. Однако было замечено, что высокорезистентный кровоток встречается обычно в крупных новообразованиях, когда в МХ, вероятно, начинаются деструктивные процессы, эмболообразование и т. д. [31].

Необходимо отметить, что ультразвуковые доплеровские методы исследования не позволяют дифференцировать новообразованные сосуды, сформированные путем неоангиогенеза, от сосудов, образованных путем «васкулогенной мимикрии». Данный метод исследования дает возможность 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, что необходимо для понимания патогенетических процессов, имеющих место в злокачественной внутриглазной опухоли, и определения течения опухолевого процесса.

Таким образом, с использованием метода ультразвукового дуплексного сканирования могут быть реализованы диагностические и научные исследования, направленные на изучение МХ, прежде всего, связанные с высокоточной неинвазивной оценкой опухолевого кровотока.

АНГИОГРАФИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КРАСИТЕЛЕЙ (ФЛУОРЕСЦЕИНА И ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЕНОГО)

Ангиография с флюоресцеином (ФАГ) позволяет идентифицировать паттерны, свидетельствующие о наличии новообразованных сосудов, и определять их проницаемость, однако пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) экранирует свечение данного красителя и не позволяет судить об ангиоархитектонике опухоли [41, 42].

Для большинства МХ характерна пятнистая флуоресценция. Так, по данным А.Ф. Бровкиной и соавт., до 65 % МХ имеют пятнистое окрашивание [2]. 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 создается путем блокады контраста за счет пигментации опухоли, отложений липофусцина и/или экссудата. Выявление данных паттернов опосредованно свидетельствует о наличии сосудистой сети, однако при беспигментной МХ центральной локализации данная методика позволяет более детально визуализировать новообразованные внутриопухолевые сосуды [2].

Перспективность применения конфокальной ангиографии с индоцианином зеленым (ИАГ) в диагностике различных патологических процессов в собственной сосудистой оболочке (новообразований, полипозной хориоидальной васкулопатии, увеитов и пр.), в отличие от флуоресцентной ангиографии, определяется отличительными характеристиками индоцианина зеленого, 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 [25, 41–46]. Кроме того, применение данного метода при МХ, в отличие от УЗДГ, дает возможность судить об ангиоархитектонике патологической сосудистой сети опухоли, в том числе при выявлении васкулогенной мимикрии, что может лежать в основе прогнозирования метастатического процесса [9, 47].

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

[44, 46, 47], поэтому в высоко пигментированных опухолях сосуды хориоидеи зачастую не визуализируются.

Как показывает ряд исследований, применение ангиографии с индоцианином зеленым вместе с УЗДГ является информативным при различных новообразованиях хориоидеи, в том числе при меланоме [41–43, 48]. Как свидетельствуют данные нашего исследования, визуализация неоваскулярной сети МХ с помощью ангиографии с индоцианином зеленым возможна у 77,8 % пациентов, а при применении метода УЗДГ — у 55,6 %. Следует отметить, что в данной работе исследуемую выборку составляли пациенты с малой меланомой, что, возможно, ограничивало информативность данных методов исследования [36].

A.J. Mueller, W.R. Freeman, R. Folberg описали микроваккуляризацию опухоли с помощью ИГА и показали, что частота выявления сосудистой сети в МХ высотой до 8 мм опухоли достигает 94 % [25, 26]. Мы полагаем, что высокая информативность этого метода у данных авторов обусловлена тем, что выборку составляли в том числе пациенты с большой опухолью.

В более раннем исследовании Sallet и соавт. [49] обнаружили патологические сосуды в 93 % случаев. Сосуды характеризовались неровностью, извитостью, дилатацией и петлями.

Перспективность изучения результатов ангиографии с индоцианином зеленым в настоящее время определяется возможностью идентификации васкулогенной мимикрии, о которой уже было подробно изложено в данном обзоре. Так, в исследованиях A.J. Mueller, D.U. Bartsch, R. Folberg и соавт. у 16 из 18 пациентов (89 %) при помощи ИАГ были идентифицированы опухолевые сосуды (петлевые структуры), которые в последующем были подтверждены исследованием гистологических срезов опухоли с помощью PAS-реакции [25].

S. Frenkel и соавт. 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 [47].

Учитывая, что выявление ангиографических паттернов в виде петлевых структур, анастомозов и сетей определяет риски развития метастатического процесса [9, 47], представляется перспективным дальнейшее изучение данного метода исследования.

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ — АНГИОГРАФИЯ

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — неинвазивный и высокоточный метод обследования, позволяющий получать изображение поперечного среза исследуемых тканей *in vivo* и измерять статическую плотность тканей в онлайн-режиме [50, 51]. Эволюция ОКТ в офтальмологии привела к появлению принципиально нового

метода исследования — ОКТ в ангиографическом режиме (ОКТ-А), в основе которого лежит разработанный Y. Jia и сотр. алгоритм декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра (split-spectrum amplitude decorrelation angiography — SSADA), дающий 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 [52–55].

В современной литературе существует немного работ по применению ОКТ-А в офтальмоонкологии. Большинство публикаций касается применения ОКТ-А для оценки изменений в макулярной зоне, развивающихся при радиационной ретинопатии после брахитерапии МХ. Использование данной методики позволяет определять ишемизацию макулярной области до и после лучевого лечения [56, 57].

B. Lumbroso и соавт. описали наличие васкуляризации при МХ и отсутствие при невусах хориоидеи (НХ) на примере нескольких пациентов [58].

A. Valverde-Megías и соавт. проведено исследование макулярной зоны у больных с МХ и НХ с измерением толщины сетчатки в области фовеа, площади поверхностной и глубокой аваскулярной зоны макулы, плотности поверхностной и глубокой васкуляризации парамакулярных зон в больном и здоровом глазу. Было доказано, что у пациентов с НХ показатели не различались в здоровом и больном глазу. В то же время при МХ отмечали утолщение сетчатки в зоне макулы, увеличение поверхностной аваскулярной зоны и плотности поверхностной васкуляризации парамакулярных зон, связанных с увеличением проминенции меланомы [59].

B.B. Нероевым, С.B. Сааякян и соавт. были изучены особенности васкуляризации начальной МХ с помощью ОКТ-А. В ходе данного исследования было показано, что ОКТ-А позволяла диагностировать наличие собственных сосудов в опухоли при начальной МХ (высота опухоли до 2 мм) у всех 13 обследованных больных. ОКТ-А позволила выявить наличие под ретинальным пигментным эпителием (РПЭ) неоваскулярного компонента с ограничивающей аваскулярной зоной, соответствующей склону опухоли. По данным ОКТ-А имелась петлевидная форма сосудов опухоли с многочисленными изгибами и переплетениями, расположенных под сосудами сетчатки [60].

F. Ghassemi и соавт. были опубликованы результаты исследования по применению ОКТ-А в дифференциальной диагностике НХ и МХ. Было показано, что данные патологические состояния имеют принципиальные различия по данным ОКТ-А. Так, для НХ было характерно наличие гипорефлективной «массы» без значительной деформации сосудистой сети хориоидеи и интактного мембранного комплекса Бруха-ПЭС. Данный участок был окружен интенсивным сосудистым ободком, названным поверхностным микроциркуляторным руслом.

В случае же с МХ при помощи ОКТ-А удалось обнаружить скрытый, поврежденный мембранный комплекс Бруха-ПЭС и наружных слоев 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 [61].

Отдельного внимания, на наш взгляд, заслуживает работа M. Pellegrini и соавт., в которой были изучены возможности визуализации внутренней сосудистой сети МХ с помощью оптической когерентной томографии (SS-OCT-A). Данными авторами было выполнено мультимодальное исследование с применением методов фоторегистрации глазного дна, ультразвукового исследования глаза, ФАГ, ИАГ и ОКТ-А. Было показано, что ФАГ и ИАГ выявили собственную сосудистую сеть опухоли соответственно в 4 (20 %) и 20 (100 %) случаях, ОКТ-А позволила определить микрососудистую патологическую сеть в 22 (100 %) случаев. В ходе данного исследования авторами было продемонстрировано, что ОКТ-А представляет достоверные данные по визуализации внутренней микрососудистой сети опухоли, несмотря на различный размер опухоли, локализацию и историю предшествующего лечения [62].

Таким образом, появление в современной офтальмологии ОКТ-А позволяет решать ряд существующих диагностических проблем, а также изучать особенности ангиоархитектоники новообразований хориоидеи малых размеров. Кроме того, ОКТ-А является неинвазивным методом диагностики, что дает возможность проводить его больным с полиаллергией, бронхиальной астмой, инсультами и инфарктами в анамнезе. Однако в настоящее время существует ряд сложностей в диагностике меланоцитарных опухолей при использовании данного метода, связанных с разрешающей способностью приборов и экранирующим действием пигмента.

Таким образом, в настоящее время представляет значительный клинический интерес изучение аспектов развития, динамики роста и метастазирования МХ с точки зрения неоангиогенеза и феномена васкулогенной мимикрии. Мультимодальный диагностический подход, направленный на изучение кровоснабжения и ангиоархитектоники МХ с сопоставлением данных УЗДГ, индоцианин зеленой ангиографии, ангио-ОКТ, а также проведение параллелей с морфологической оценкой сосудистой сети опухоли позволит уточнить некоторые аспекты течения заболевания. Научная и практическая значимость данных исследований определяется возможностью выявления рисков развития метастатического процесса, возможностью планирования лечения и оценкой его эффективности.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Самкович Е.В. — поиск и анализ данных литературы, написание текста;
Панова И.Е. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Важенин А.В., Панова И.Е. *Избранные вопросы офтальмоонкологии*. М.: Изд-во РАМН; 2006. [Vazhenin A.V., Panova I.E. *Selected issues of ophthalmology*. Moscow: Publishing house of RAMS; 2006 (In Russ.).]
- Бровкина А.Ф. *Офтальмоонкология*. М.: Медицина; 2002. [Brovkina A.F. *Ophthalmic oncology*. Moscow: Medicine; 2002 (In Russ.).]
- Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., Mashayekhi A. et al. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012;32(7):1363–1372. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31824d09a8
- Бровкина А.Ф., Панова И.Е., Саакян С.В. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):13–19. [Brovkina A.F., Panova I.E., Saakyan S.V. Ophthalmology: new over the past two decades. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2014;130(6):13–9 (In Russ.).]
- Саакян С.В., Ширин Т.В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой. *Опухоли головы и шеи*. 2012;2:53–56. [Saakyan S.V., Shirina T.V. Analysis of metastasis and survival of patients with uveal melanoma. *Tumors of the head and neck = Opuholi golovy i shei*. 2012;2:53–56 (In Russ.).]
- Damato B., Eleuteri A., Taktak A.F., Coupland S.E. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Progress in retinal and eye research*. 2011;30(5):285–295. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.003
- Зиангирова Г. Г., Лихванцева В. Г. *Опухоли сосудистого тракта глаза*. М.: Последнее слово; 2003. [Ziangirova G.G., Likhvantseva V.G. *Tumors of the vascular tract of the eye*. Moscow: Last word; 2003 (In Russ.).]
- Пальцев М.А., Аничков Н.М. *Атлас патологии опухолей человека*. М.: Медицина; 2005. [Pal'tsev M.A., Anichkov N.M. *Atlas of the pathology of human tumors*. Moscow: Medicine; 2005 (In Russ.).]
- Folberg R., Hendrix M.J.C., Maniotis A.J. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *The American journal of pathology*. 2000;156(2):361–381. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64739-6
- Зербино Д.Д., Дмитриук И.М. Внутриопуховая пролиферация сосудов. *Архив патологии*. 1983;45(4):80–83. [Zerbino D.D., Dmitruk I.M. Intratumoral proliferation of blood vessels. *Pathology Archive = Arhiv patologii*. 1983;45(4):80–83 (In Russ.).]
- Карамышева А.Ф. *Ангиогенез опухолей: механизмы, новые подходы к терапии*. Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.; 2000:298–309 [Karamysheva A.F. *Tumor angiogenesis: mechanisms, new approaches to therapy*. *Carcinogenesis*. Ed. D.G. Zaridze. Moscow; 2000:298–309 (In Russ.).]
- Лихтенштейн А.В., Шапот В.С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы. *Патологическая физиология*. 1998;3:25–44. [Lichtenstein A.V., Shapot V.S. Tumor growth: tissues, cells, molecules. *Pathological physiology = Patologicheskaja fiziologija*. 1998;3:25–44 (In Russ.).]
- Копнин Б.П. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы их возникновения. *Практическая онкология*. 2002;3(4):229–235. [Kornin B.P. Neoplastic cell: basic properties and mechanisms of their occurrence. *Practical oncology = Prakticheskaja onkologija*. 2002;3(4):229–235 (In Russ.).]
- Степанова Е.В., Барышников А.Ю., Личиницер М.Р. Оценка ангиогенеза опухоли человека. *Успехи современной биологии*. 2000;120(6):599. [Stepanova E.V., Baryshnikov A.Yu., Lichinitser M.R. Evaluation of the angiogenesis of human tumors. *Advances in Modern Biology = Uspehi sovremennoj biologii*. 2000;120(6):599 (In Russ.).]
- Folkman J. Tumor angiogenesis. *Advances in cancer research*. Academic Press. 1974;(19):331–358. DOI: 10.1016/S0065-230X(08)60058-5
- Folkman J. Angiogenesis inhibitors generated by tumors. *Molecular medicine*. 1995;1(2):120–122. DOI: 10.1007/BF03401559
- Folkman J. Tumors Are Angiogenesis Dependent? *Journal of the National Cancer Institute: JNCI*. 1990;82(1):4.
- Владимирская Е.Б. *Биологические основы противоопухолевой терапии*. М.: Агат-Мед; 2001:1. [Vladimirskaia E.B. *Biological basis of antitumor therapy*. Moscow: Agat-Med; 2001:1 (In Russ.).]
- Мертвецов Н.П., Стефанович Л.Е. *Ангиогенин и механизм ангиогенеза*. Новосибирск: Наука; 1997:78. [Mertvetsov N.P., Stefanovich L.E. *Angiogenin and the mechanism of angiogenesis*. Novosibirsk: Nauka; 1997:78 (In Russ.).]
- Folkman J., Haudenschild C. Angiogenesis in vitro. *Nature*. 1980;288(551):6. DOI: 10.1038/288551a0
- Thompson W.D., Shiach K.J., Fraser R.A., McIntosh L.C., et al. Tumors acquire their vasculature by vessel incorporation, not vessel ingrowth. *J. Pathol.* 1987;(151):323–332. DOI: 10.1002/path.1711510413
- Shubik P., Warren B.A. Additional literature on 'vasculogenic mimicry' not cited. *Am. J. Pathol.* 2000;156:736. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64778-5
- Hendrix M.J., Seftor E.A., Meltzer P.S., et al. Expression and functional significance of VE-cadherin in aggressive human melanoma cells: role in vasculogenic mimicry. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001;98:8018–8023. DOI: 10.1073/pnas.131209798
- McDonald D.M., Lance Munn, Rakesh K.J. Vasculogenic Mimicry: How Convincing, How Novel, and How Significant? *American Journal of Pathology*. 2000;156(2):383–388. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64740-2
- Mueller A.J., Bartsch D.U., Folberg R., et al. Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal indocyanine green scanning laser ophthalmoscopy. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:31–33. DOI: 10.1001/archophth.116.1.31
- Mueller A.J., Freeman W.R., Folberg R., et al. Evaluation of microvascularization pattern visibility in human choroidal melanomas: comparison of confocal fluorescence with indocyanine green angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237:448–456. DOI: 10.1007/s004170050260
- Schneider U., Gelissen F., Inhoffen W., Kreissig I. Indocyanine-green videoangiography of malignant melanomas of the choroid using the scanning laser ophthalmoscope. *Ger J Ophthalmol*. 1996;5:6–11.
- Alitalo K., Carmeliet P. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease. *Cancer Cell*. 2002;1:219–227. DOI: 10.1016/S1535-6108(02)00051-X
- Самкович Е.В., Мелихова М.В., Панова И.Е. Комплексная инструментальная диагностика «малых» новообразований хориоидеи. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;6(31):104–107. [Samkovich E.V., Melikhova M.V., Panova I.E. Complex instrumental diagnostics of "small" neoplasms of the choroid. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tehnologii v oftalmologii*. 2019;6(31):104–107 (In Russ.).]
- Амирян А.Г., Бровкина А.Ф., Лелюк В.Г. Ангиоархитектоника увеальных меланом. *Офтальмология*. 2005;2(1):37–40. [Amiryan A.G., Brovkina A.F., Lelyuk V.G. Angioarchitectonics of uveal melanomas. *Ophthalmology = Oftalmologija*. 2005;2(1):37–40 (In Russ.).]
- Каткова Е.А. *Диагностический ультразвук. Офтальмология: практическое руководство*. М.: ООО «Фирма СТРОМ». 2002:122. [Katkova E.A. *Diagnostic ultrasound. Ophthalmology: a practical guide*. Moscow: LLC "Firm STROM"; 2002:122 (In Russ.).]
- Лелюк В.Г., Бровкина А.Ф., Амирян А.Г. Комплексное ультразвуковое исследование при увеальной меланоме. *Эхография*. 2004;5(2):166. [Lelyuk V.G., Brovkina A.F., Amiryan A.G. Integrated ultrasound examination for uveal melanoma. *Sonography = Jehografija*. 2004;5(2):166 (In Russ.).]
- Яровой А.А., Линник Л.Ф., Семикова Т.С., Булгакова Е.С. Малые меланомы хориоидеи: особенности клиники и выбора метода лечения. *Новое в офтальмологии*. 2004;2:28–37. [Yarovy A.A., Linnik L.F., Semikova T.S., Bulgakova E.S. Small melanomas of the choroid: clinical features and the choice of treatment method. *New in ophthalmology = Novoe v oftalmologii*. 2004;2:28–37 (In Russ.).]
- Wang Z.Y., Yang W.L., Li D.J., Chen W., et al. Ultrasound diagnosis and differential diagnosis of medium and small choroidal melanomas. *Chinese journal of ophthalmology*. 2018;54(11):843–848. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.11.009
- Wolff-Korman P.G., Korman B.A., Hasenfratz G.C., et al. Duplex and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of choroidal tumors. *Acta Ophthalmologica*. 1992;70(204):66–70. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb04928.x
- Самкович Е.В., Мелихова М.В., Панова И.Е. Возможности идентификации сосудистой сети пигментированных новообразований хориоидеи. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;4(29):223–227. [Samkovich E.V., Melikhova M.V., Panova I.E. Possibilities of identification of the vasculature of pigmented neoplasms of the choroid. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tehnologii v oftalmologii*. 2019;4(29):223–227 (In Russ.).] DOI: 10.25276/2312-4911-2019-4-223-227
- Нероев В.В., Киселева Т.Н. *Ультразвуковые исследования в офтальмологии: Руководство для врачей*. 1-е изд. М.: ИКАР; 2019:324. [Neroev V.V., Kiseleva T.N. *Ultrasound Research in Ophthalmology: A Guide for Physicians*. 1st ed. Moscow: IKAR; 2019:324 (In Russ.).]
- Рыкун В.С., Каткова Е.А. Особенности сосудистой сети меланомы хориоидеи по результатам триплексного ультразвукового исследования. *Вестник офтальмологии*. 2001;2:17–18. [Rykun V.S., Katkova E.A. Features of the vascular network of choroid melanoma according to the results of triplex ultrasound. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2001;2:17–18 (In Russ.).]
- Lassau N. New hemodynamic approach to angiogenesis: color and pulsed Doppler ultrasonography. *Invest. Radiol*. 1999;34(3):194–198.
- Proniewska-Skrettek E. An application of color Doppler ultrasonography in evaluate of brachytherapy in patients with uveal melanoma. *Klin. Oczna*. 2007;109(4–6):187–190. DOI: 10.1080/02713683.2017.1341534
- Shields C.L., Shields J.A., De Potter P. Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumours. *British journal of ophthalmology*. 1995;79(3):237–245. DOI: 10.1136/bjo.79.3.237
- Atmaca L.S., Batioglu F., Atmaca P. Fluorescein and indocyanine green videoangiography of choroidal melanomas. *Japanese journal of ophthalmology*. 1999;43(1):25–30. DOI: 10.1016/S0021-5155(98)00059-8
- Andersen M.V., Scherfig E., Prause J.U. Differential diagnosis of choroidal melanomas and naevi using scanner laser ophthalmoscopic indocyanine green angiography. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1995;73(5):453–456. DOI: 10.1111/j.1600-0420.1995.tb00308.x
- Kubicka-Trzaska A., Starzycka M., Romanowska-Dixon B. Indocyanine green angiography in the diagnosis of small choroidal tumours. *Ophthalmologica*. 2002;216(5):316–319. DOI: 10.1159/000066177
- Shiraki K., Moriaki M., Yanagihara N., Kohno T. Indocyanine green angiograms of choroidal nevi: Comparison between confocal and nonconfocal scanning ophthalmoscope and fundus video camera. *Japanese journal of ophthalmology*. 2001;45(4):368–374. DOI: 10.1016/S0021-5155(01)00362-8
- Yannuzzi L. Lawrence A. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. *American journal of ophthalmology*. 2011;151(5):745–751. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.01.043
- Frenkel S., Barzel I., Levy J., Lin A.Y. Demonstrating circulation in vasculogenic mimicry patterns of uveal melanoma by confocal indocyanine green angiography. *Eye*. 2008;22(7):948. DOI: 10.1038/sj.eye.6702783
- Shields C.L., Furuta M., Berman E.L., Zahler J.D. Choroidal nevus transformation into melanoma. Analysis of 2514 consecutive cases. *Archives of Ophthalmology*. 2009;127(8):981–987. DOI: 10.1001/archophthol.2009.151

49. Sallet G., Amoaku W.M.K., Lafaut B.A., Brabant P., De Laey J.J. Indocyanine green angiography of choroidal tumors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233:677–689. DOI: 10.1007/BF00164669
50. Свиринов А.В., Кийко Ю.И., Обруч Б.В., Богомолов А.В. Спектральная оптическая когерентная томография: принципы и возможности метода. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2009;2:50–53. [Svirin A.V., Kiiko Yu.I., Obruch B.V., Bogomolov A.V. Spectral optic coherent tomography: principles and possibilities (Literary review). *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossijskij medicinskij zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2009;2:50–53 (In Russ.)].
51. Duker J.S., Waheed N.K., Goldman D.R. Handbook of retinal OCT: optical coherence tomography. Philadelphia: WB Saunders; 2014.
52. Jia Y., Tan O., Tokayer J. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710. DOI: 10.1364/oe.20.004710
53. Chalam K. V., Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Journal of ophthalmic & vision research*. 2016;11(1):84. DOI: 10.4103/2008-322X.180709
54. Jia Y., Bailey S.T., Hwang T.S., McClintic S.M. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(18):2395–2402. DOI: 10.1073/pnas.1500185112
55. Coscas G., Lupidi M., Coscas F. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:1–5. DOI: 10.1159/000442768
56. Shields C.L., Sioufi K., Fuller T., Higgins T. Which tumor, what imaging modality. *Retina Today*. 2016;08:57–64.
57. Shields C.L., Say E.A., Samara W.A., Khoo C.T. Optical coherence tomography angiography of the macula after plaque radiotherapy of choroidal melanoma: Comparison of irradiated versus nonirradiated eyes in 65 patients. *Retina*. 2016;36(8):1493–1505. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001021
58. Lumbroso B., Huang D., Jia Y., Fujimoto J.A., Rispoli M. Clinical guide to Angio-OCT. *Jaypee*; 2014.
59. Valverde-Megías A., Say E.A., Ferenczy S.R., Shields C.L. Differential macular features on optical coherence tomography angiography in eyes with choroidal nevus and melanoma. *Retina*. 2017 Apr;37(4):731–740. doi: 10.1097/IAE.0000000000001233
60. Нероев В. В., Саакян, С. В., Мякошина, Е. Б. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике начальной меланомы и отграниченной гемангиомы хориоидеи. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(3):4–18. [Neroev V.V., Sahakyan, S.V., Myakoshina, E. B. Optical coherence tomography-angiography in the diagnosis of initial melanoma and delimited choroid hemangioma. *Annales of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2018;134(3):4–18 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201813434
61. Ghassemi F., Mirshahi R., Fadakar K., Sabour S. Optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma and nevus. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2018;12:207. DOI: 10.2147/OPHTH.S148897
62. Pellegrini M., Corvi F., Invernizzi A., Ravera V. Swept-source optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma: an analysis of 22 consecutive cases. *Retina*. 2019;39(8):1510–1519. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002205

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Самкович Елена Владиславовна

врач-офтальмолог 3-го хирургического отделения, младший научный сотрудник ул. Ярослава Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>

Санкт-Петербургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Панова Ирина Евгеньевна

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ул. Ярослава Гашека, 21, Санкт-Петербург, 192283, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

St. Petersburg Branch S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution , Samkovich Elena V.

ophthalmologist of the 3rd surgical department, junior researcher Yaroslava Gasheka str., 21, Saint-Petersburg, 192283, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>

St. Petersburg Branch S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution Panova Irina E.

MD, Professor, deputy director for scientific research Yaroslava Gasheka str., 21, Saint-Petersburg, 192283, Russian Federation