

КЛИНИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕВУСА ХОРИОИДЕИ

Гурко Т.С.

ФГАУ «НМИЦ “МНТК «Микрохирургия глаза”» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Тамбовский филиал, Тамбов, e-mail: naukatmb@mail.ru

Источником опухолей в сосудистую оболочку глаза чаще всего являются элементы нервного гребня или вторая пигментная система глаза. Основную долю новообразований хориоидеи составляют пигментированные опухоли сосудистой оболочки. К доброкачественным опухолям второй пигментной системы относятся невусы хориоидеи. Но достаточно часто они прогрессируют и перерождаются в меланому хориоидеи. Многообразие первичных симптомов меланомы хориоидеи, их различное сочетание маскируют клиническую картину, приводя к диагностическим ошибкам. Поэтому важно распознать первые симптомы озлокачествления по офтальмологической картине в совокупности с инструментальными методами исследования: ультразвуковой диагностикой с доплеровским режимом, флюоресцентной ангиографией, индоцианин-зеленой ангиографией, спектральной оптической когерентной томографией, оптической когерентной томографией с ангиографическим режимом, которая позволяет неинвазивно изучать сосудистые структуры глаза, выявлять патологическую сосудистую сеть на ранних стадиях заболевания. В последнее время появилась возможность выявления генетических предикторов опухолевой трансформации в периферической крови. Знание клинических проявлений различных новообразований хориоидеи в совокупности с современными диагностическими методиками позволяет провести дифференциальный диагноз между невусом хориоидеи и меланомой хориоидеи, что определяет дальнейшую тактику ведения пациента.

Ключевые слова: офтальмоонкология, невус хориоидеи, прогрессирующий невус, меланома хориоидеи.

CLINICAL PICTURE AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CHOROIDAL NEVUS

Gurko T.S.

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov branch, Tambov, e-mail: naukatmb@mail.ru

The source of choroidal tumors is most often the elements of the neural crest or the second pigment system of the eye. The main part of choroidal neoplasms are pigmented choroidal tumors. Choroidal nevi are benign tumors of the second pigment system. However, quite often it progresses and degenerates into choroidal melanoma. The variety of primary symptoms of choroidal melanoma, their various combinations mask the clinical picture, leading to diagnostic errors. Therefore, it is important to recognize the first symptoms of malignancy by the ophthalmic picture coupled with instrumental research methods: Doppler ultrasound, fluorescence angiography, indocyanine green angiography, spectral optical coherence tomography, and optical coherence tomography-angiography that allows studying the vascular structures of the eye non-invasively, identifying the pathological vascular network in the early stages of the disease. Recently, it became possible to identify genetic predictors of tumor transformation in the peripheral blood. Knowledge of the clinical manifestations of various choroidal neoplasms, in combination with modern diagnostic techniques, allows making a differential diagnosis between choroidal nevus and choroidal melanoma, which determines the further tactics of patient management.

Keywords: ophthalmoonkology, choroidal nevus, progressive nevus, choroidal melanoma.

Источником опухолей в сосудистую оболочку чаще всего являются элементы нервного гребня или вторая пигментная система глаза. В центральном отделе сосудистой оболочки расположено максимальное количество меланоцитов, где и локализуется большая часть меланом. Основную долю новообразований хориоидеи составляют пигментированные опухоли сосудистой оболочки. К доброкачественным опухолям второй пигментной системы относятся невусы хориоидеи. Микроскопически невус представляет собой очаговое скопление меланоцитов, тесно связанных между собой, с различной степенью пигментации. В начальных стадиях развития клеточный пролиферат связан с поверхностными слоями хориоидеи, далее

он распространяется во все слои сосудистой оболочки, выравнивая хориокапиллярный слой в этой зоне. Клеточный пролиферат имеет форму линзы с четкими границами, с максимальной толщиной в центральной части. Новообразованные сосуды отсутствуют, а собственные сосуды хориоидеи в этой зоне имеют щелевидную форму. При крупных невусах наблюдаются дистрофические изменения в мембране Бруха и клетках пигментного эпителия, формируются друзы, нарушается структура межклеточных связей. Клетки невуса могут быть веретенообразными, полигональными с дендритическими или короткими утолщенными отростками. Строение клетки сходно с нормальными меланоцитами сосудистой оболочки. Цитоплазма клеток хорошо выражена, содержание меланиновых гранул различно, ядро небольшого размера. Чаще невусы состоят из одного вида клеток, преобладает веретенноклеточный вариант.

Цель исследования: провести анализ клинической картины новообразований хориоидеи в совокупности с современными методами функциональной диагностики для правильной постановки диагноза невуса хориоидеи.

Клиника. Невус хориоидеи - самая часто встречаемая доброкачественная внутриглазная опухоль. При биомикроскопическом осмотре невус выглядит как пигментированное образование, при стационарном невусе окраска равномерная, однородная от светло-серого до серо-аспидного цвета с четким переходом к нормальному рисунку здоровой ткани. Также контуры невусов могут быть нечеткими, размытыми, перистыми. Пигментация при стационарном невусе однотонная, серая, без дополнительных включений. Форма невуса чаще овальная или округлая, без видимой проминенции, размер различный - от 0,5 до 5 диаметров диска зрительного нерва. Могут наблюдаться множественные формы невусов, как вблизи друг от друга, так и в разных секторах; или невусы в заднем отрезке глаза могут сочетаться с пигментными пятнами в радужке [1, 2].

В конце XX в. в литературе появился термин «прогрессирующий невус», который занимает промежуточное место по офтальмологической картине между типичным невусом и меланомой хориоидеи [3]. По данным литературы, риск трансформации в меланому хориоидеи составляет от 0,78% до 7% [4, 5].

При прогрессирующем невусе появляются или увеличиваются дистрофические изменения в мембране Бруха и пигментном эпителии сетчатки. Увеличивается количество друз, могут появляться плоские отслойки пигментного и нейроэпителия, возможно возникновение незначительного количества субретинального экссудата. Может наблюдаться ореол желтоватого цвета вокруг невуса. Также описаны случаи появления на поверхности невуса микрогеморрагий и зерен оранжевого пигмента [6]. Меняется окраска невуса как в сторону неравномерного усиления, так и ослабления пигментации. Необходимо обращать

внимание на появление признаков прогрессирования: увеличение размера невуса; размытые контуры вокруг новообразования, изменение окраски, увеличение количества друз, появление экссудативного компонента, геморрагической активности [4, 6, 7].

Если проводить дифференциальную диагностику с гемангиомой хориоидеи, то эта доброкачественная сосудистая опухоль в 62% случаев локализуется с височной стороны от диска зрительного нерва. Ее отграниченная форма представляет собой проминирующее образование округлой или овальной формы с размытыми контурами розово-оранжевого или темно-красного цвета. Характерным диагностическим признаком является побледнение опухоли при компрессии глаза во время биомикроофтальмоскопии [8].

Метастатическая опухоль хориоидеи может быть первым признаком онкологического заболевания. Локализуются метастазы в основном в центральной зоне. Офтальмоскопически имеют вид белого или желтоватого цвета рыхлого очага с небольшой проминенцией и размытыми контурами. Опухоль быстро увеличивается в диаметре, в каждом третьем случае это многоочаговый процесс с тенденцией к слиянию. Рано появляется экссудативная реакция, что приводит к развитию зрительных нарушений.

По данным Шилдса, невус хориоидеи с диаметром 5 мм и толщиной 1,5 мм может стать злокачественным в течение 1 года у 2%, в течение 5 лет - у 9%, а через 10 лет - у 13% пациентов [4]. Поэтому выявление первых признаков озлокачествления или проведение дифференциальной диагностики с меланомой хориоидеи очень важны для дальнейшей тактики ведения больных.

Дифференциальная диагностика опухолей хориоидеи исключительно важна для правильного выбора тактики лечения. Так, многообразие первичных симптомов меланомы хориоидеи, их различное сочетание маскируют клиническую картину, приводя к диагностическим ошибкам. А.Ф. Бровкина предлагает разделить заболевания на 2 группы, которые требуют проведения дифференциальной диагностики с увеальной меланомой: 1-я группа - другие опухоли; 2-я группа - опухолеподобные заболевания. В процессе работы офтальмологи пополняют перечень этих заболеваний. 1-я группа: опухоли, маскирующиеся под меланому, невус, гемангиома хориоидеи, гемангиома сетчатки, меланоцитома, ангиоматоз сетчатки, остеома хориоидеи, злокачественная лимфома, нейрофиброма, метастаз рака, ретинобластома. 2-я группа: опухолеподобные заболевания и пороки развития: хроническая гранулема, субретинальное кровоизлияние, реактивный глиоз сетчатки, центральный серозный хориоидит, первичная и реактивная гиперплазия пигментного эпителия, серозная и регматогенная отслойка сетчатки, прогрессирующая форма сенильного шизиса и другие заболевания [9].

Для дифференциальной диагностики меланомы хориоидеи и невуса хориоидеи применяют следующие методы диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплеровским режимом, флюоресцентную ангиографию (ФАГ), спектральную оптическую когерентную томографию (СОКТ), оптическую когерентную томографию с ангиографическим режимом (ОКТ-А) [10]. Однако вышеуказанные методы не равнозначны по диагностической точности. Так, при выполнении УЗИ с доплеровским режимом не всегда можно отдифференцировать хориоидальную и патологическую опухолевую сосудистую сеть.

Также для оценки хориоидальной и ретинальной васкуляризации применяют ФАГ, однако эта методика имеет много противопоказаний по общему состоянию пациента: бронхиальная астма, инфаркт миокарда в анамнезе, инсульт, аллергия, варикозное расширение вен нижних конечностей. По данным различных авторов, ценность методики неоднозначна. Так, по данным С.В. Саакян, Е.Б. Мякошиной и иных в 42,6% случаев пигментированная форма меланомы аваскулярна [11], а по данным А.Ф. Бровкиной, Н.В. Складовой и иных возможно выявление сосудистой сети во всех случаях меланомы хориоидеи в начальной стадии при беспигментной форме [12].

Наличие субретинального экссудата затрудняет визуализацию сосудистой сети. Однозначно нельзя различить картину исследования начальных стадий меланомы хориоидеи и прогрессирующего невуса, поскольку ангиографические признаки сходны: выявляется мелкопятнистая гиперфлюоресценция с расширенными по периферии сосудами хориоидеи. А при стационарном невусе определяется стойкая гипофлюоресценция во всех фазах исследования [13].

Одним из современных методов диагностики и дифференциальной диагностики является СОКТ. Она позволяет выявить различную внутриглазную патологию сетчатки, хориоидеи. При СОКТ в режиме EDI (enhanced depth imaging - режим глубокого изображения) выявлены следующие изменения при прогрессирующем невусе: гиперрефлексивность на уровне хориокапилляров, веретенообразное изменение профиля хориоидеи, эффект тени подлежащих структур. Также возможна отслойка нейроэпителия и пигментного эпителия, в некоторых случаях - появление интра- и субретинального экссудата в виде единичных кист, дезорганизация пигментного эпителия сетчатки. Однако вышеуказанные изменения могут выявляться и при начальной стадии меланомы хориоидеи [14].

При исследовании стационарного невуса отмечены следующие особенности: гиперрефлексивность на уровне хориокапилляров, эффект тени подлежащих структур, ровный хориоидальный профиль.

В настоящее время самым информативным для диагностики и дифференциальной диагностики патологических состояний в хориоидее является ОКТ-А, которая позволяет

неинвазивно изучать сосудистые структуры глаза, выявлять патологическую сосудистую сеть на ранних стадиях заболевания. По литературным данным, при начальной меланоме хориоидеи в наружном ядерном слое сетчатки и слое хориокапилляров формируется патологическая крупночечистая сосудистая сеть, напоминающая паутину, сосуды которой имеют неравномерный калибр [15].

Также изучена сосудистая сеть при меланоме хориоидеи в макулярной зоне. В отличие от невуса, при меланоме происходят следующие изменения: уменьшается плотность васкуляризации хориокапилляров; увеличивается толщина сетчатки макулы, увеличивается площадь поверхностной и глубокой фовеолярной аваскулярной зоны [16, 17].

В исследованиях С.В. Саакян с соавт. была изучена ангиоархитектоника 128 больных с невусами хориоидеи и меланомой. Авторы отмечают наличие изорефлективных хориокапилляров в зоне стационарного невуса, гиперрефлективное расширение хориокапиллярной сети при прогрессирующем невусе и появление патологических извитых сосудов на фоне гиперрефлективных хориокапилляров при начальной меланоме хориоидеи. Также при невусах хориоидеи нет деформации сосудистой сети и скорость кровотока одинакова с парным глазом [11].

В отличие от меланомы хориоидеи, при прогрессирующих невусах отслойка нейроэпителлия наблюдается в центральной проминирующей зоне, не распространяясь на периферические отделы. Появление субретинальной жидкости, динамика ее распространения точно определяются с помощью метода ОКТ, он помогает расширить дифференциально-диагностические возможности, особенно при аваскулярных хориоидальных новообразованиях с небольшой элевацией (до 3 мм) [18].

Отечественными офтальмологами В.В. Нероевым, С.В. Саакян, Е.Б. Мякошиной и иными определены томографические признаки хориоидальных новообразований: при стационарном невусе наблюдается утолщение сетчатки I степени за счет увеличения ее толщины на уровне пигментного эпителия гиперрефлективного слоя. При прогрессирующем невусе появляется ретинальный отек I степени в центральной зоне опухоли; изменяется хориоидальный профиль I степени, появляются друзы.

А при начальной меланоме появляется распространенная серозная отслойка нейроэпителлия I степени, могут наблюдаться множественные кисты мелкого и среднего размера, возникают локальная отслойка пигментного эпителия I степени, неравномерное увеличение гиперрефлективного слоя на уровне пигментного эпителия, утолщение сетчатки в зоне плоской серозной отслойки нейроэпителлия. Наблюдается дугообразное изменение хориоидального профиля II-III степени, в зоне ретинального пигментного эпителия отмечается дезорганизация пигмента [14, 19].

Для диагностики различных новообразований хориоидеи применяется ангиография с индоцианином зеленым. Впервые в медицинской практике краситель индоцианин зеленый применили в 1970 г. для изучения гемодинамики мозга обезьяны. Индоцианин зеленый является трикарбоцианиновым красителем, не проникает через фенестрированные капилляры, связывается с белками плазмы до 98%, хорошо проникает через пигментный эпителий, ксантофилл макулярной зоны и большинство тканей глазного яблока, так как имеет рН 5,5-6,5, длительно персистируется в кровотоке, пик поглощения 835 нм (инфракрасный диапазон). Данные преимущества позволяют детально визуализировать собственные и новообразованные сосуды хориоидеи. Так, при выявлении меланомы хориоидеи с помощью ангиографии с индоцианином зеленым можно изучить особенности ангиоархитектоники патологической сосудистой сети и выявить васкулогенную мимикрию, что позволяет прогнозировать метастатический процесс [20].

И.Е. Панова с соавт. провели исследование по идентификации собственной сосудистой сети при новообразованиях хориоидеи с применением ангиографии с индоцианином зеленым и ультразвуковой доплерографией (УЗДГ). В исследовании участвовали 46 пациентов: диагноз меланомы хориоидеи установлен у 27 пациентов, невуса хориоидеи - у 10, гемангиомы - у 5, метастазов в хориоидею - у 4. На момент исследования средняя проминенция опухоли - $1,87 \pm 0,637$ мм, средний диаметр - $8,38 \pm 2,45$ мм. При проведении ангиографии с индоцианином зеленым был исследован хориоидальный сосудистый рисунок в основании опухоли, определен тип сосудистой сети.

Невус хориоидеи характеризуется диффузной гипофлюоресценцией во всех фазах ангиографии, с четкой границей. Сосуды хориоидеи в зоне невуса были размыты по сравнению с окружающей сосудистой оболочкой. Если невус прогрессирует и возникают отслойка нейроэпителия, отложения на пигментном эпителии, то при ангиографии характерно отсутствие патологических сосудов, а появление в поздние фазы очагов гипо- и гиперфлюоресценции соответствует дегенеративным изменениям в пигментном эпителии. Также у пациентов данной группы кровотоков по данным ультразвуковой доплерографии не выявляется. По данным авторов, при меланоме собственная сосудистая сеть в ткани опухоли визуализировалась у 77,8% больных (у 21 пациента из 27). Превалировали пациенты с меланомой малых размеров (высота до 3 мм). На фоне гипофлюоресценции определялись собственные сосуды в опухоли уже в раннюю фазу (до 15 секунд) с последующим усилением гиперфлюоресценции. Атипичные ангиографические паттерны регистрировались в виде прямых линий с анастомозами. При УЗДГ патологический кровоток выявлен в 18 случаях из 27 [21].

В диагностический арсенал современной медицины входят генетические исследования. Наличие мутаций в генах GNAQ и GNA11 является патогномоничным признаком у пациентов с меланомой хориоидеи, частота встречаемости данных мутаций достигает до 96% случаев [22].

Данные маркеры могут быть исследованы после ликвидационного лечения или при тонкоигольной аспирационной биопсии. Как альтернативный метод дифференциальной диагностики возможно определение специфических онкогенов GNAQ и GNA11 в опухолевых ДНК периферической крови [23].

С.В. Саакян с соавт. провели исследование по выявлению генетических предикторов опухолевой трансформации при меланоцитарных внутриглазных новообразованиях. Изучение мутаций в генах GNAQ/GNA11 осуществляли с помощью анализа кривых плавления и метода определения полиморфизма длины рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ-анализ) [24].

В исследовании принял участие 81 пациент. I группу составили пациенты со стационарным невусом (23 глаза), II группу - с прогрессирующим невусом (24 глаза), III группу - с начальной меланомой (36 глаз). У пациентов I группы частота встречаемости мутаций в генах GNAQ и GNA11 в циркулирующих опухолевых ДНК периферической крови составила 37,5%, у пациентов II и III групп - 87,5% и 86,0% соответственно. Отсутствие значимых различий у пациентов с начальной меланомой и прогрессирующим невусом свидетельствует о высоком риске трансформации прогрессирующего невуса в меланому [25].

Заключение. Знание клинических проявлений различных новообразований хориоидеи в совокупности с современными диагностическими методиками позволяет провести дифференциальный диагноз между невусом хориоидеи и меланомой хориоидеи, что определяет дальнейшую тактику ведения пациента.

Список литературы

1. Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С., Попова З.С. Невусы хориоидеи: особенности клинического течения // Вестник офтальмологии. 2015. Т. 131. № 1. С. 5-11.
2. Федорова Е.В., Петухова Л.М. Невус хориоидеи // Белые цветы - 2020: сборник тезисов. VII Международный молодежный научно-медицинский форум. Казань, 2020. С. 110-111.
3. Бровкина А.Ф. Диагностика и лечение опухолей хориоидеи. В кн.: Краснов М.М., Нестеров А.П., Дебов С. Актуальные проблемы офтальмологии. М.: Медицина, 1981. С. 211-253.

4. Shields C.L., Furuta M., Berm E., Zahler J.D., Hoberman D.M., Dinh D.H., Mashayekhi A., Shields J.A. Choroidal nevus transformation into melanoma. Analysis of 2514 consecutive cases. Arch. Ophthalmol. 2009. Vol. 127. No. 8. P. 981-987. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.151.
5. Doro D., Kotsafti O., Cimatti P. Long-term echo graphic surveillance of elevated choroidal nevi. Am. J. Ophthalmol. 2013. Vol. 156. No 3. P. 438-443. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.04.010.
6. Гурко Т.С. Опыт лечения прогрессирующего невуса хориоидеи с помощью транспупиллярной термотерапии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2021. № 1. С. 23-28.
7. Стоюхина А.С., Лернер М.Ю. Меланома хориоидеи, развившаяся из невуса // Офтальмологические ведомости. 2020. Т. 13. № 1. С. 91-94. DOI: 10.17816/OV21328
8. Магарамов Д.А., Яровой А.А., Логинов Р.А., Соломин В.А. Отдаленные результаты лазерных методов лечения гемангиомы хориоидеи // Современные технологии в офтальмологии. 2017. № 1. С. 176-178.
9. Бровкина А.Ф. Дифференциальная диагностика меланомы хориоидеи // Офтальмологические ведомости. 2008. № 4. С. 68-76.
10. Самкович Е.В., Мелихова М.В., Панова И.Е. Комплексная инструментальная диагностика «малых» новообразований хориоидеи // Современные технологии в офтальмологии. 2019. № 6. С. 104-107. DOI: 10.25276/2312-4911-2019-6-104-107.
11. Саакян С.В., Хлгатын М.Р., Цыганков А.Ю., Мякошина Е.Б., Бурденный А.М., Логинов В.И. Морфометрические и генетические предикторы опухолевой трансформации при меланоцитарных внутриглазных новообразованиях // Голова и шея. 2020. Т. 8. № 4. С. 8-17. DOI: 10.25792/HN.2020.8.4.8-16.
12. Бровкина А.Ф., Склярова Н.В., Юровская Н.Н. Флюоресцентная ангиография в диагностике беспигментных меланом хориоидеи // Вестник офтальмологии. 2004. Т. 120. № 6. С. 8-11.
13. Мякошина Е.Б. Начальная меланома хориоидеи и псевдомеланомы: методы дифференциальной диагностики (обзор литературы). Часть 3 // Российский офтальмологический журнал. 2020. Т. 13. № 4. С. 91-98. DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-91-98.
14. Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Юровская Н.Н., Рябина М.В. и др. Классификация опухоли-ассоциированных ретинальных изменений при увеальных новообразованиях // Российский офтальмологический журнал. 2010. № 4. С. 25-32.
15. Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Хлгатын М.Р. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике начальной меланомы и невусов хориоидеи //

Российский общенациональный офтальмологический форум, 11-й: Сб. науч. тр. Т. 2. Москва: Апрель, 2018. С. 387-391.

16. Valverde-Megias 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. Vol. 37. No. 4. P. 731-740. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001233.

17. Самкович Е.В., Мелихова М.В., Панова И.Е. Возможности идентификации сосудистой сети пигментированных новообразований хориоидеи // *Современные технологии в офтальмологии*. 2019. № 4. С. 223-227. DOI: 10.25276/2312-4911-2019-4-223-227.

18. Панова И.Е., Самкович Е.В., Мелихова М.В., Григорьева Н.Н. Ангиография с индоцианином зеленым в диагностике новообразований хориоидеи // *Вестник офтальмологии*. 2020. Т. 136. № 5. С. 5-13. DOI: 10.17116/oftalma20201360515.

19. Мякошина Е.Б., Саакян С.В., Хлгатын М.Р. Способ дифференциальной диагностики начальной меланомы хориоидеи и невусов хориоидеи с помощью оптической когерентной томографии с ангиографическим режимом // Патент РФ №2705419. Патентообладатель ФГБУ "НМИЦ ГБ им. Гельмгольца" Минздрава России. 2019. Бюл. 31.

20. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Хлгатын М.Р. Способ диагностики начальной меланомы и невуса хориоидеи // Патент РФ №2689190. Патентообладатель ФГБУ "НМИЦ ГБ им. Гельмгольца" Минздрава России. 2019. Бюл. 15.

21. Самкович Е.В., Панова И.Е. Индоцианин-зеленая ангиография: перспективы использования для визуализации сосудистой сети меланомы хориоидеи (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020. Т. 16. №2. С. 642-646.

22. Alexander N.S., Richard D.C. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2014. Vol. 24. No. 6. P. 525-534. DOI: 10.1097/CMR.000000000000121.

23. Bidard F.C., Madic J., Mariani P., Piperno-Neumann S., Rampanou A., Servois V., Cassoux N., Desjardins L., Milder M., Vaucher I., Pierga JY, Lebofsky R., Stern MH, Lantz O. Detection rate and prognostic value of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. *Int. J. Cancer*. 2014. Vol. 134. No. 5. P. 1207-1213. DOI: 10.1002/ijc.28436.

24. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Мякошина Е.Б., Бурденный А.М., Логинов В.И., Хлгатын М.Р. Ассоциация клинико-инструментальных и молекулярно-генетических предикторов с риском развития и опухолевой прогрессии меланоцитарных внутриглазных новообразований // *Российский офтальмологический журнал*. 2020. Т. 13. № 4. С. 24-32. DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-24-32.

25. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Хлгатын М.Р., Скларова Н.В. ОКТ-ангиография в диагностике начальной меланомы и невусов хориоидеи. *Офтальмология*. 2020. Т. 17. № 3. С. 465-472. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-3-465-472.

