

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ ФОВЕАЛЬНОЙ АВАСКУЛЯРНОЙ ЗОНЫ С ПОМОЩЬЮ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ-АНГИОГРАФИИ

© М.А. Бурнашева, А.Н. Куликов, Д.С. Мальцев

ФГБУ ВПО МО РФ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург

Для цитирования: Бурнашева М.А., Куликов А.Н., Мальцев Д.С. Персонализированный анализ фовеальной аваскулярной зоны с помощью оптической когерентной томографии-ангиографии // Офтальмологические ведомости. — 2017. — Т. 10. — № 4. — С. 32–40. doi: 10.17816/OV10432-40

Поступила в редакцию: 03.10.2017

Принята к печати: 23.11.2017

✧ **Цель** — разработать высокочувствительный метод оценки изменений площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) с помощью оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТА), основанный на взаимоотношении ФАЗ и зоны отсутствия внутреннего ядерного слоя (ВЯС). **Материал и методы.** В исследование включили 36 здоровых добровольцев (36 глаз) и 9 пациентов (12 глаз) с непролиферативной диабетической ретинопатией (нПДР). Всем пациентам была выполнена ОКТА. Площадь зоны отсутствия ВЯС и площадь ФАЗ, а также их отношение были определены на изображениях поверхностного капиллярного сплетения и сопоставлены между здоровыми добровольцами и пациентами с нПДР. **Результаты.** Среднее значение площади ФАЗ у здоровых добровольцев и пациентов с нПДР составило  $0,3 \pm 0,1$  и  $0,56 \pm 0,28$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) соответственно; среднее значение площади зоны отсутствия ВЯС у здоровых добровольцев и пациентов с нПДР —  $0,33 \pm 0,07$  и  $0,28 \pm 0,1$  мм<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ) соответственно; отношение площади зоны отсутствия ВЯС и площади ФАЗ у здоровых добровольцев и пациентов с нПДР составило  $1,08 \pm 0,25$  и  $0,57 \pm 0,2$  ( $p < 0,001$ ) соответственно. При ROC-анализе соотношение площади зоны отсутствия ВЯС и площади ФАЗ имело большую площадь под кривой (0,98; чувствительность 91,7 % и специфичность 97,2 %) по сравнению с площадью ФАЗ (0,8; чувствительность 66,7 % и специфичность 87,1 %) при использовании данных диагностических критериев для дифференцировки пациентов с нПДР и здоровых пациентов. **Заключение.** Данное исследование показало, что анализ ФАЗ, основанный на оценке соотношения площади зоны отсутствия ВЯС и площади ФАЗ на изображениях ОКТА, обладает большей диагностической ценностью и точностью в диагностике нПДР по сравнению с традиционной оценкой площади ФАЗ.

✧ **Ключевые слова:** оптическая когерентная томография-ангиография; фовеальная аваскулярная зона; диабетическая ретинопатия.

## PERSONALIZED ANALYSIS OF FOVEAL AVASCULAR ZONE WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY

© М.А. Burnasheva, A.N. Kulikov, D.S. Maltsev

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Burnasheva MA, Kulikov AN, Maltsev DS. Personalized analysis of foveal avascular zone with optical coherence tomography angiography. *Ophthalmology Journal*. 2017;10(4):32-40. doi: 10.17816/OV10432-40

Received: 03.10.2017

Accepted: 23.11.2017

✧ **Aim.** To investigate the relationship between the foveal avascular zone (FAZ) and inner nuclear layer (INL) — free zone in order to provide a personalized approach for evaluation of the FAZ area with optical coherence tomography-angiography (OCTA). **Material and methods.** Thirty-six healthy individuals (36 eyes) and 9 patients (12 eyes) with nonproliferative diabetic retinopathy (nPDR) were included in this study. The FAZ area as well as INL-free zone were measured in superficial capillary plexus on OCTA images. The FAZ area, INL-free area, and the ratio of the INL-free area to the FAZ area were compared between healthy subjects and nPDR patients. **Results.** The mean FAZ area in healthy subjects and nPDR patients was  $0.33 \pm 0.1$  and  $0.56 \pm 0.28$  mm<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ), respectively. The mean INL-free zone in healthy

subjects and nPDR patients was  $0.33 \pm 0.07$  and  $0.28 \pm 0.1 \text{ mm}^2$  ( $p > 0.05$ ), respectively. The ratio of the INL-free area to the FAZ area in healthy subjects and nPDR patients was  $1.08 \pm 0.25$  and  $0.57 \pm 0.2$  ( $p < 0.001$ ), respectively. Receiver operating characteristic analysis showed that the ratio of the INL-free area to the FAZ area had the higher area under curve (0.98; 91.7% sensitivity and 97.2% specificity) compared to the FAZ area (0.8; 66.7% sensitivity and 87.1% specificity) for differentiating nPDR from healthy eyes. **Conclusion.** This study showed that personalized analysis of the FAZ area based on the relationship between the actual FAZ and INL-free zone has better diagnostic accuracy compared to the conventional FAZ area measurement on OCTA images.

✧ **Keywords:** optical coherence tomography-angiography; foveal avascular zone; diabetic retinopathy.

Оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТА) представляет собой новый неинвазивный метод, позволяющий визуализировать сосуды структур заднего сегмента глаза с разрешением до 20 мкм. Одной из наиболее важных клинических областей применения ОКТА является анализ микроциркуляторного русла макулярной области. ОКТА подтвердила сложную организацию микроциркуляторного русла сетчатки в макуле, которое включает поверхностное и глубокое сосудистые сплетения [6, 12]. Каждое сплетение имеет самостоятельное функциональное значение, поэтому их отдельный анализ даёт дополнительную информацию о патофизиологии сосудистых заболеваний сетчатки [1]. Кроме визуализации, ОКТА позволяет получить количественные данные о состоянии микроциркуляторного русла. Наиболее практически значимые и используемые показатели — плотность поверхностного и глубокого сосудистых сплетений, а также форма и площадь фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) [6, 9].

Морфометрический анализ (в первую очередь, оценка площади) ФАЗ наиболее часто используется для определения тяжести и динамики ретинопатий сосудистого генеза. Хотя увеличение площади ФАЗ выявлено при диабетической ретинопатии (ДРП) и окклюзиях ветвей центральной вены сетчатки, существенным препятствием для практического применения площади ФАЗ как рутинного диагностического критерия является широкий разброс (достигающий 10-кратного) этого показателя в норме [8]. Таким образом, у отдельного пациента при оценке площади ФАЗ не всегда можно однозначно считать показатель нормальным или патологически увеличенным. В связи с этим представляет интерес разработка метода персонализированной оценки площади ФАЗ, учитывающего индивидуальную норму. Мы предполагаем, что это может быть достигнуто на основании изучения взаимоотношений ФАЗ с гистологическими структурами фовеальной об-

ласти, более устойчивыми к ишемическому поражению, чем микроциркуляторное русло.

Недавно J. Park et al. (2016) с помощью специфического алгоритма сегментации охарактеризовали срединное капиллярное сплетение (оно при стандартной сегментации относится к глубокому капиллярному сплетению), которое залегает на уровне внутренней границы внутреннего ядерного слоя (ВЯС) и включает концевые сегменты капилляров, формирующие ФАЗ [10]. Таким образом, срединное капиллярное сплетение имеет тесную анатомическую связь с ВЯС и площадь зоны отсутствия ВЯС в центре макулы должна соответствовать площади ФАЗ.

Принимая во внимание сказанное выше, целью исследования было разработать высокочувствительный метод оценки изменений площади фовеальной аваскулярной зоны, основанный на её взаимоотношении с зоной отсутствия ВЯС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Популяция исследования

В исследование включили здоровых добровольцев и пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести непролиферативной ДРП.

Критериями включения для пациентов с ДРП были: возраст 18–60 лет, отсутствие макулярного отёка по данным ОКТ, сила сигнала ОКТ 7/10 и выше. Для анализа использовали только ОКТА-изображения без артефактов в проекции ФАЗ.

Критериями исключения были: миопия более 3,0 Д, гиперметропия более 2,0 Д, пролиферативная форма ДРП, отсутствие признаков ДРП, снижение прозрачности оптических сред (включая катаракту сильнее степени 1 по Lens Opacity Classification System scale III), изменения витреоретинального интерфейса (фиброз внутренней пограничной мембраны, витреомакулярная адгезия, витреомакулярный тракционный синдром, макулярный разрыв), макулярный отёк или субфовеальная отслойка нейроэпителия. Макулярный

отёк был определён как наличие интратетинального скопления жидкости в проекции центрального подполя.

### Оптическая когерентная томография

После стандартного офтальмологического обследования всем пациентам была выполнена ОКТА на спектральном оптическом когерентном томографе Sorernicus REVO (Optopol, Польша) по протоколу Retinal Angiography в зоне  $3 \times 3$  мм (2 серии по 200 В-сканов, 320 А-сканов каждый). Площадь ФАЗ определяли на изображении поверхностного капиллярного сплетения в программе ImageJ после масштабирования изображения.

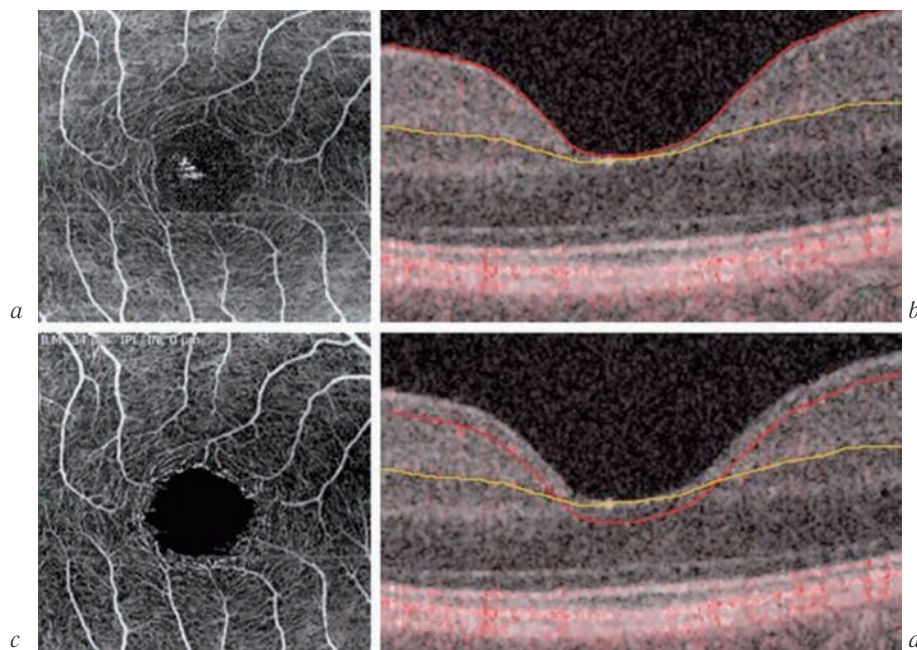
### Определение зоны отсутствия ВЯС

Визуализацию зоны отсутствия ВЯС проводили с использованием линий автоматической сегментации при помощи программного обеспечения Sorernicus REVO. Особенностью программного обеспечения томографа является формирование

зоны отсутствия ОКТ-сигнала на анфас-изображении, если наружная и внутренняя линии сегментации пересекаются (рис. 1). Для визуализации зоны отсутствия ВЯС в каждом случае мы использовали линии сегментации, проходящие по границе ВПС/ВЯС и по ВПМ. Линию сегментации ВПМ смещали в направлении линии ВПС/ВЯС на фиксированную глубину.

Разработка метода оценки площади зоны отсутствия ВЯС включала три ступени.

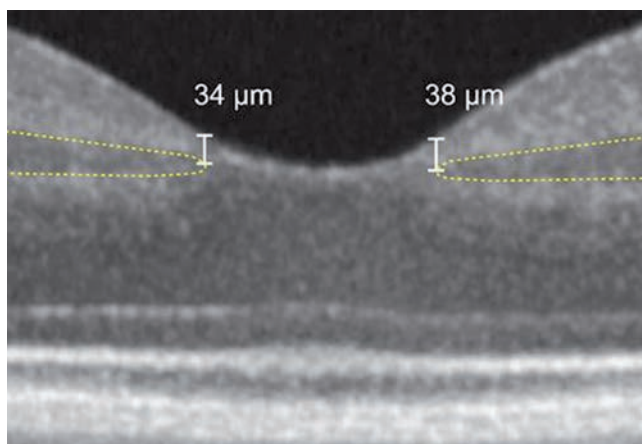
1. Определение глубины залегания ВЯС по краю зоны отсутствия ВЯС для оценки величины смещения линии сегментации границы ВПМ.
2. Тестирование соответствия площади зоны отсутствия ВЯС и площади ФАЗ при различных параметрах смещения линий сегментации ВПМ в пределах среднестатистического значения глубины залегания границ ВЯС.
3. Определение взаимоотношений площади ФАЗ и площади зоны отсутствия ВЯС при оптимальных параметрах смещения линий сегментации ВПМ в норме и в случае ДРП.



**Рис. 1.** Пример визуализации фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) и зоны отсутствия внутреннего ядерного слоя (ВЯС): *a* — визуализация ФАЗ на изображении поверхностного капиллярного сплетения; *b* — на соответствующем В-скане линии автоматической сегментации внутренней пограничной мембраны (ВПМ) и внутреннего плексиформного слоя (ВПС)/ВЯС для визуализации поверхностного капиллярного сплетения расположены без смещения (ВПМ = 0 мкм, ВПС/ВЯС = 0 мкм); *c* — визуализация зоны отсутствия ВЯС на изображении поверхностного капиллярного сплетения; *d* — на соответствующем В-скане линия автоматической сегментации ВПМ смещена в направлении линии автоматической сегментации ВЯС для визуализации зоны отсутствия ВЯС (ВПМ = -34 мкм, ВПС/ВЯС = 0 мкм)

**Fig. 1.** A representative example of visualization of foveal avascular zone (FAZ) and inner nuclear layer (INL)-free area with optical coherence tomography angiography; *a* – FAZ is visible on the superficial capillary plexus slab; *b* – automatic segmentation lines delineating the inner limiting membrane (ILM) and the border between the inner plexiform layer (IPL)/INL set without shift (ILM = 0  $\mu$ m, IPL/INL = 0  $\mu$ m); *c* – INL-free zone is clearly visible on the image of the superficial capillary plexus slab; *d* – automatic segmentation line delineating ILM shifted toward INL in order to show INL-free zone (ILM = -34  $\mu$ m, IPL/INL = 0  $\mu$ m)





**Рис. 2.** Пример оценки дистанции между внутренней пограничной мембраной и краем внутреннего ядерного слоя

**Fig. 2.** An example of measurement of distance between the inner limiting membrane and the borders of the inner nuclear layer

Оценку дистанции между ВПМ и краем ВЯС проводили на горизонтальных В-сканах (12-мм, усреднение 100 сканов по 1024 А-скана в каждом) 36 здоровых добровольцев. Расстояние рассчитывали вручную в программном обеспечении прибора с височной и носовой стороны от центра фовеа, для анализа использовали среднее значение двух показателей. Дистанция между ВПМ и краем ВЯС была определена как длина отрезка, совпадающего с осью сканирующего луча и соединяющего ВПМ и край ВЯС, расположенный наиболее близко к центру фовеа (рис. 2).

При тестировании соответствия площади зоны отсутствия ВЯС и площади ФАЗ при различных параметрах смещения линий сегментации ВПМ использовали только смещение линии сегментации ВПМ в направлении ВПС/ВЯС. Тестирование вариантов смещения осуществляли с шагом 2 мкм в пределах двух стандартных отклонений от средней глубины залегания ВЯС на группе, состоящей из 36 здоровых добровольцев. Таким образом были проверены варианты смещения линии ВПМ книзу на 28, 30, 32, 34, 36 мкм соответственно. Каждый вариант смещения линий сегментации был протестирован на 15 добровольцах из группы контроля. Соответственно каждому варианту смещения была рассчитана площадь зоны отсутствия ВЯС в программе ImageJ (NIH, Bethesda, США) после масштабирования изображения.

Анализ площади зоны отсутствия ВЯС, площади ФАЗ и их соотношения был проведён на группе здоровых добровольцев и группе лиц с ДРП с оптимальным смещением линий сегментации (определёнными ранее согласно тестированию различных вариантов смещения линий сегментации). Отношение площади отсутствия

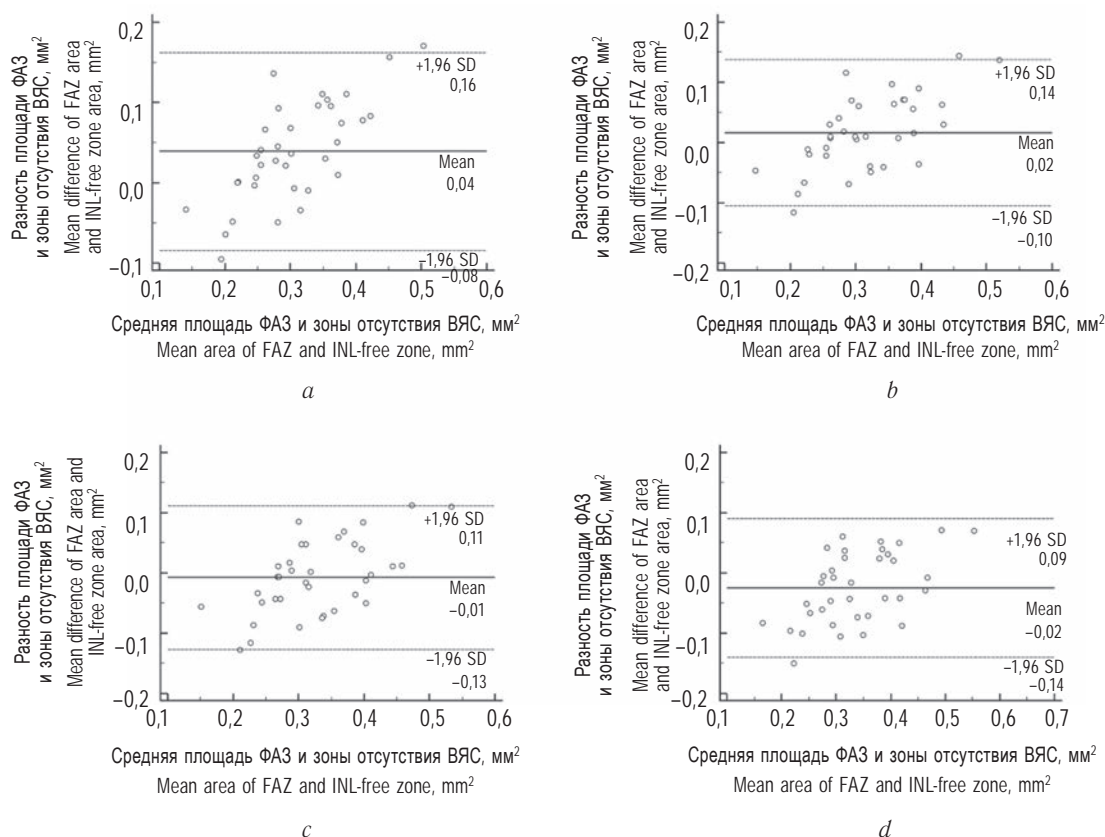
ВЯС к площади ФАЗ использовали в качестве диагностического критерия, отражающего альтерацию ФАЗ.

### Статистика

Для статистического анализа применяли программный пакет MedCalc 18.4.1 (MedCalc Software). Все данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Статистическую значимость различий площади ФАЗ и отношения площади ВПС/ВЯС к площади ФАЗ между здоровыми добровольцами и пациентами с ДРП оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Корреляцию площади ФАЗ и зоны отсутствия ВЯС оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Анализ Бланда – Альтмана использовали для определения оптимальной глубины смещения линий сегментации. Оценку работоспособности диагностических критериев (площадь ФАЗ и отношения площади ВПС/ВЯС к площади ФАЗ) проводили с помощью ROC-анализ. Порогом статистической значимости считали  $p < 0,05$ .

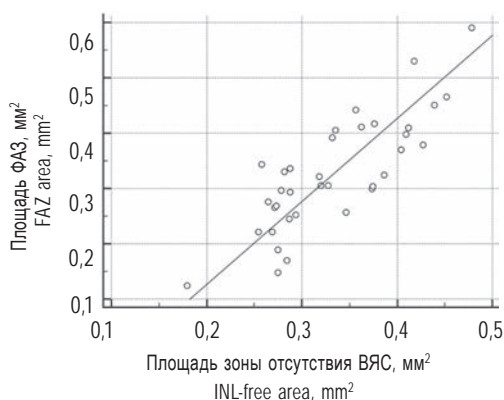
### РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ глубины залегания краёв ВЯС был выполнен на группе здоровых добровольцев: 36 человек — 20 мужчин и 16 женщин, средний возраст —  $51,2 \pm 11,5$  года. Средняя дистанция от ВПМ до границ ВЯС составила  $32,0 \pm 2,6$  мкм. Исходя из этих данных, оптимальное смещение линии сегментации ВПМ определяли в диапазоне 28–36 мкм. Оптимальные параметры смещения линии сегментации ВПМ рассчитывали в той же группе добровольцев. Наименьшее среднее различие в оценке площади ФАЗ было получено при смещении линии сегментации ВПМ на 34 мкм



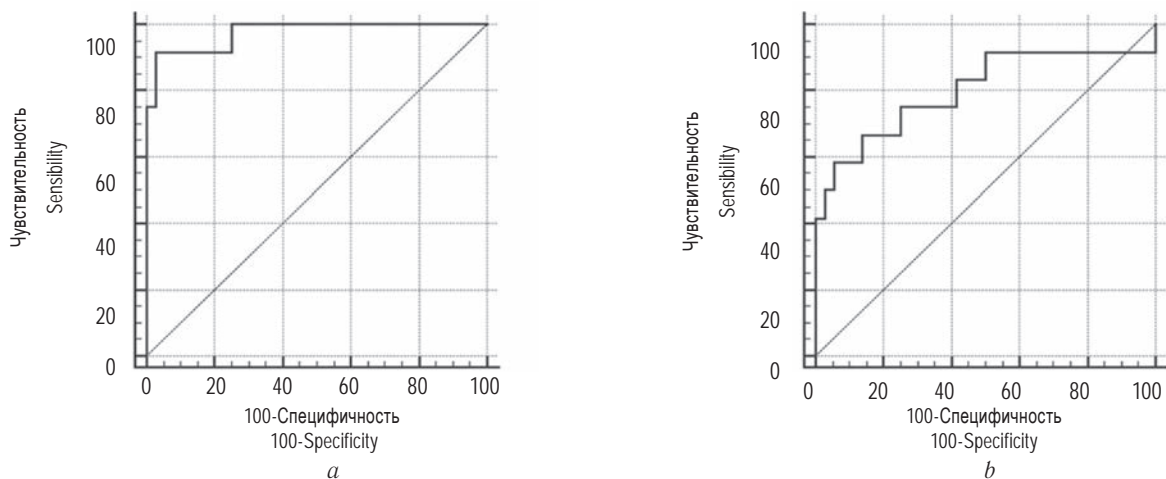
**Рис. 3.** Анализ Бланда – Альтмана для различных вариантов смещения линии сегментации внутренней пограничной мембраны (ВПМ); *a* — смещение линии сегментации ВПМ на  $-30$  мкм (ВПМ =  $-30$  мкм, внутренняя пограничная мембрана (ВПС)/внутренний ядерный слой (ВЯС) =  $0$  мкм); *b* — смещение линии сегментации ВПМ на  $-32$  мкм (ВПМ =  $-32$  мкм, ВПС/ВЯС =  $0$  мкм); *c* — смещение линии сегментации ВПМ на  $-34$  мкм (ВПМ =  $-34$  мкм, ВПС/ВЯС =  $0$  мкм); *d* — смещение линии сегментации ВПМ на  $-36$  мкм (ВПМ =  $-36$  мкм, ВПС/ВЯС =  $0$  мкм). Отметьте наименьшее среднее значение разницы площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) и зоны отсутствия внутреннего ядерного слоя (ВЯС) при смещении линии сегментации ВПМ на  $-34$  мкм

**Fig. 3.** Bland-Altman plots showing the agreement between the foveal avascular zone (FAZ) and the inner nuclear layer (INL)-free area in different automatic segmentation lines settings: *a* – automatic segmentation line delineating the inner limiting membrane (ILM) shifted toward INL for  $30$   $\mu\text{m}$ . (ILM =  $-30$   $\mu\text{m}$ , IPL/INL =  $0$   $\mu\text{m}$ ); *b* – automatic segmentation line delineating ILM shifted toward INL for  $32$   $\mu\text{m}$  (ILM =  $-32$   $\mu\text{m}$ , IPL/INL =  $0$   $\mu\text{m}$ ); *c* – automatic segmentation line delineating ILM shifted toward INL for  $34$   $\mu\text{m}$ . (ILM =  $-34$   $\mu\text{m}$ , IPL/INL =  $0$   $\mu\text{m}$ ); *d* – automatic segmentation line delineating ILM shifted toward INL for  $36$   $\mu\text{m}$  (ILM =  $-36$   $\mu\text{m}$ , IPL/INL =  $0$   $\mu\text{m}$ ). Note the lowest mean difference between FAZ and INL-free area with automatic segmentation line delineating ILM shifted toward INL for  $34$   $\mu\text{m}$



**Рис. 4.** График корреляции площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) и площади зоны отсутствия внутреннего ядерного слоя (ВЯС) при смещении линии сегментации внутренней пограничной мембраны на  $-34$  мкм

**Fig. 4.** Scatter plot showing a significant correlation between the foveal avascular zone (FAZ) area and inner nuclear layer (INL)-free area with automatic segmentation line delineating the inner limiting membrane shifted toward INL for  $34$   $\mu\text{m}$



**Рис. 5.** ROC-анализ исследуемых критериев в диагностике диабетической непролиферативной ретинопатии лёгкой и средней степеней тяжести: *a* — отношение площади зоны отсутствия внутреннего ядерного слоя и площади фовеальной аваскулярной зоны при смещении линии сегментации внутренней пограничной мембраны на  $-34$  мкм; *b* — площадь фовеальной аваскулярной зоны на изображении оптической когерентной томографии ангиографии

**Fig. 5.** Receiver operating characteristic plots demonstrating diagnostic accuracy of study criteria for mild to moderate nonproliferative diabetic retinopathy: *a* — the ratio of the inner nuclear layer (INL)-free area with automatic segmentation line delineating the inner limiting membrane shifted toward INL for  $34 \mu\text{m}$  to the foveal avascular zone (FAZ); *b* — the FAZ area on optical coherence tomography angiography image

и составило  $-0,007 \text{ мм}^2$  (95 % доверительный интервал:  $-0,02791-0,01330 \text{ мм}^2$ ) (рис. 3).

Для этого варианта смещения была выявлена прямая сильная корреляционная связь ( $r = 0,97$ ,  $p < 0,001$ ) между площадью ФАЗ и площадью зоны отсутствия ВЯС (рис. 4).

В группу испытуемых с ДРП было включено 9 человек (12 глаз) — 5 мужчин и 4 женщины, средний возраст —  $68,3 \pm 6,5$  года. Среднее значение площади ФАЗ в норме и в группе пациентов с ДРП составило  $0,33 \pm 0,1$  и  $0,56 \pm 0,28 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,05$ ) соответственно; среднее значение площади отсутствия ВЯС в норме и в группе пациентов с ДРП —  $0,33 \pm 0,07$  и  $0,28 \pm 0,1 \text{ мм}^2$  ( $p > 0,05$ ) соответственно; соотношение площади зоны отсутствия ВЯС и площади ФАЗ в норме и в группе пациентов с ДРП составило  $1,08 \pm 0,25$  и  $0,57 \pm 0,19$  ( $p < 0,001$ ) соответственно. ROC-анализ показал, что площадь ФАЗ обладает чувствительностью 66,7 % и специфичностью 87,1 % в диагностике ДРП с площадью под кривой 0,8. В то же время отношение площади зоны отсутствия ВЯС к площади ФАЗ обладает чувствительностью 91,7 % и специфичностью 97,2 % в диагностике ДРП с площадью под кривой 0,98 (рис. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование продемонстрировало, что анализ ФАЗ, основанный на измерении соотношения площади фактической ФАЗ и зоны отсутствия

ВЯС, обладает лучшей предсказательной способностью в диагностике непролиферативной диабетической ретинопатии лёгкой и средней степеней тяжести, чем традиционный анализ площади ФАЗ на изображениях ОКТА. Это обеспечивается персонализацией измерений для каждого отдельного случая.

Несмотря на то что большое количество исследований свидетельствует об информативности оценки площади ФАЗ в диагностике ДРП и постокклюзионных ретинопатий, категоризация этого показателя между нормой и патологией в отдельных случаях может вызывать затруднения. Это объясняется значительным разбросом нормальных значений этого показателя. Таким образом, измерение площади ФАЗ в большей степени подходит для оценки динамических изменений у конкретного пациента (например, увеличение площади ФАЗ при прогрессировании заболевания) и в меньшей степени — для первичной диагностики. Данное исследование демонстрирует, что оценка отношения площади зоны отсутствия ВЯС к площади ФАЗ обладает лучшими показателями работоспособности в диагностике лёгкой и средней степеней тяжести непролиферативной ДРП и может успешно применяться для первичной диагностики.

В основе метода лежит сопоставление на анфас-изображениях ОКТА площади зоны отсутствия ВЯС и площади фактической ФАЗ, так как в норме эти показатели практически иден-

тичны. Поскольку ВЯС достаточно стабильная структура, различие площади зоны отсутствия ВЯС и ФАЗ отражает патологическое увеличение естественной неперфузируемой зоны (ФАЗ) вследствие ишемии. Возможность визуализировать зону отсутствия ВЯС на анфас-изображении ОКТА — особенность ПО Sorergnicus REVO. Одновременная визуализация зоны отсутствия ВЯС и ФАЗ на одном изображении ОКТА, как это осуществляли в данном исследовании, облегчает процедуру оценки, что не является обязательным условием для такого анализа. Однако такая форма визуализации исследуемых зон позволяет проводить быструю полуколичественную оценку. Ключевыми особенностями предлагаемого алгоритма выступают применение: 1) линий автоматической сегментации, что делает предлагаемый вид анализа независимым от исследователя, и 2) стандартных параметров смещения линий сегментации, что даёт возможность легко воспроизводить метод для динамического наблюдения и сравнения случаев. Для этой процедуры можно использовать различные линии сегментации, но мы использовали линии сегментации ВПМ и ВПС/ВЯС. Преимущества применения линии сегментации ВПМ заключаются в наименьшей вероятности её некорректной сегментации (за счёт высокой контрастности по сравнению со стекловидным телом). С другой стороны, линия сегментации ВПС/ВЯС пролегает по границе ВЯС, наиболее близко расположенной к ВПМ, что позволяет точно определить край ВЯС по периметру центра макулы.

Для данного анализа важным является сохранность фовеолярного контура, поскольку его изменение будет влиять на точность автоматической сегментации линий ВПМ и ВПС/ВЯС и на их взаимоотношение. В связи с этим мы исключили из исследования глаза с макулярным отёком и аномалиями витреоретинального интерфейса (ВРИ). Во-первых, это связано с тем, что интратретинальные кисты как при макулярном отёке, так и при аномалиях ВРИ могут вызывать изменение топографических взаимоотношений сосудов микроциркуляторного русла и слоёв сетчатки, что может повлиять на корреляцию между ФАЗ и зоной отсутствия ВЯС. Во-вторых, снижение силы сигнала и изменение топографии слоёв сетчатки микрокистами повышает вероятность ошибок сегментации. Поскольку в нашем методе автоматические линии сегментации используются для визуализации зоны отсутствия ВЯС, их из-

менение будет влиять на достоверность анализа. В-третьих, как показано в ряде работ, изменение ВРИ ведёт к деформации ФАЗ на изображениях ОКТА [7]. Тем не менее описанный подход для глаз с макулярным отёком и аномалиями ВРИ заслуживает дальнейшего изучения. Другим случаем, когда предлагаемый вид анализа может вызвать затруднения, является наличие дезорганизации внутренних слоёв сетчатки (DRIL) [13], поскольку сегментация в этих случаях затруднена или невозможна. Однако дезорганизация внутренних слоёв сетчатки служит признаком тяжёлого ишемического поражения, в то время как наш подход в первую очередь предназначен для диагностики лёгких форм диабетической макулопатии.

Предложенный способ основан на оценке площади зон, однако мы предполагаем, что упрощённый подход, основанный на линейных измерениях диаметра ФАЗ и дистанции между краями ВЯС в одном или нескольких меридианах, также способен персонализировать измерение ФАЗ. Такой упрощённый вариант анализа может быть использован для моделей томографов, в программном обеспечении которых затруднена визуализация зоны отсутствия ВЯС.

Преимуществом персонализированного подхода выступает потенциальная возможность количественно оценить выраженность ишемического поражения макулы в зависимости от магнитуды увеличения площади ФАЗ. Вместе с тем это требует тщательной валидации, поскольку не ясно, указывает ли, например, двукратное увеличение площади ФАЗ на сходную степень тяжести ишемии в глазах с исходно малой и большой ФАЗ.

Предложенный нами вид анализа основан на данных о кровоснабжении фовеальной зоны. Ряд работ, выполненных ранее, уже показал наличие выраженной связи между морфометрическими параметрами фовеа и площадью ФАЗ [4, 5, 11]. Более того, T. Chui et al. (2014) продемонстрировали наличие тесной связи между ВЯС и положением концевых капилляров, формирующих ФАЗ, указав, что наличие капилляров необходимо для поддержания минимальной толщины (более 60 мкм) внутренних слоёв сетчатки [3]. Последние работы, в которых используется устранение проецируемых артефактов (projection-resolved algorithm), смогли изолированно визуализировать срединное и глубокое капиллярные сплетения, расположенные соответственно внутренней и наружной границе



ВЯС [2], первое из которых и формирует ФАЗ [10]. Это позволяет заключить, что в норме ВЯС имеет выраженную анатомическую связь с глубоким капиллярным сплетением (или со средним и собственно глубоким), что совершенно закономерно, поскольку формирующие ВЯС нейроны требуют интенсивного кровоснабжения. Именно поэтому мы постулировали, что расхождение в локализации ВЯС и глубокого сосудистого сплетения может служить диагностическим критерием, особенно для мягкой ишемии, когда в целом анатомия фовеа сохранена. При выраженной ДРП применение ФАЗ в качестве диагностического критерия имеет меньшее прикладное значение, так как диагноз и тяжесть состояния могут быть установлены по другим многочисленным признакам. Для этой категории пациентов динамическое наблюдение приобретает ключевое значение. Напротив, основные затруднения в диагностике и стадировании тяжести ретинопатии связаны с лёгкими формами заболевания.

Исследуя различную глубину расположения линий сегментации, мы выяснили, что именно смещение линии сегментации ВПМ на 34 мкм в направлении ВЯС наиболее достоверно отражает нормальную ФАЗ. Таким образом, с помощью описанного подхода можно понять, какими характеристиками должна обладать ФАЗ в норме для данного пациента и какие отклонения от нормы ФАЗ имеет в настоящий момент. Этот факт существенно повышает значение этого параметра для первичной диагностики, а также для более детального и тонкого исследования в динамике. Дополнительным преимуществом этого показателя может быть возможность его применения при начальных изменениях ФАЗ, когда увеличение площади незначительно и не выходит за рамки нормальных значений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа демонстрирует лучшие диагностические возможности персонализированного анализа ФАЗ по сравнению с классической оценкой площади ФАЗ при диагностике непролиферативной диабетической ретинопатии лёгкой и средней степеней тяжести. Предлагаемый нами подход основан на сравнении площади зоны отсутствия ВЯС и фактической ФАЗ, при этом расширение ФАЗ за границы зоны отсутствия ВЯС указывает на ишемическое поражение.

*Информация о финансировании и конфликте интересов*

У авторов нет конфликта интересов и материальной заинтересованности в данном исследовании.

*Участие авторов*

Концепция и дизайн исследования — Д.С. Мальцев.

Сбор и обработка материала — Д.С. Мальцев, М.А. Бурнашева.

Написание текста — Д.С. Мальцев, А.Н. Куликов, М.А. Бурнашева.

Редактирование — А.Н. Куликов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С., Руховец А.Г., Титаренко А.И. Информативность ОКТ-ангиографии в сочетании с исследованиями регионарной гемодинамики при окклюзии вен сетчатки // Офтальмол. ведомости. – 2017. – Т. 10. – №2. – С. 40–48. [Tultseva SN, Astakhov YS, Rukhovets AG, Titarenko AI. Diagnostic value of OCT-angiography and regional hemodynamic assessment in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology Journal*. 2017;10(2):40-48. (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV10240-48.
2. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2017;7:42201. doi: 10.1038/srep42201.
3. Chui TY, Van Nasdale DA, Elsner AE, Burns SA. The association between the foveal avascular zone and retinal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(10):6870-7.
4. Chui TY, Zhong Z, Song H, Burns SA. Foveal avascular zone and its relationship to foveal pit shape. *Optom Vis Sci*. 2012;89:602-10. doi: 10.1097/OPX.0b013e3182504227.
5. Dubis AM, Hansen BR, Cooper RF, et al. Relationship between the foveal avascular zone and foveal pit morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:1628-1636. doi: 10.1167/iovs.11-8488.
6. Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(18): E2395-402.
7. Kumagai K, Furukawa M, Suetsugu T, Ogino N. Foveal avascular zone area after internal limiting membrane peeling for epiretinal membrane and macular hole compared with that of fellow eyes and healthy controls. *Retina*. 2017; Aug1. [Epub ahead of print].
8. Krawitz BD, Mo S, Geyman LS, et al. Acircularity index and axis ratio of the foveal avascular zone in diabetic eyes and healthy-controls measured by optical coherence tomography angiography. *Vision Res*. 2017. pii: S0042-6989(17)30019-6.
9. Nesper PL, Roberts PK, Onishi AC, et al. Quantifying microvascular abnormalities with increasing severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(6): B10307-B10315.
10. Park JJ, Soetikno BT, Fawzi AA. Characterization of the middle capillary plexus using optical coherence tomography angiogra-



- phy in healthy and diabetic eyes. *Retina*. 2016;36(11):2039-2050. doi: 10.1097/IAE.0000000000001077.
11. Samara WA, Say EA, Khoo CT, et al. Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015Nov;35(11):2188-95. doi: 10.1097/IAE.0000000000000847.
  12. Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. *In vivo* characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2196-203. doi: 10.1097/IAE.0000000000000635.
  13. Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1309-16.

---

*Сведения об авторах*

**Мария Андреевна Бурнашева** — клинический ординатор клиники офтальмологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: maria.andreevna1@gmail.com.

**Алексей Николаевич Куликов** — д-р мед. наук, доцент, начальник кафедры офтальмологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: alexey.kulikov@mail.ru.

**Дмитрий Сергеевич Мальцев** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог клиники офтальмологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: glaz.med@yandex.ru.

---

*Information about the authors*

**Maria A. Burnasheva** — MD, resident of the Ophthalmology Department. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: maria.andreevna1@gmail.com.

**Alexey N. Kulikov** — MD, PhD, DSc, assistant professor, head of the Ophthalmology Department. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alexey.kulikov@mail.ru.

**Dmitrii S. Maltsev** — MD, PhD, ophthalmologist of the Ophthalmology Department. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: glaz.med@yandex.ru.