

Современные подходы к выявлению доклинических признаков диабетической ретинопатии с помощью ОКТ-ангиографии

А.Н. Стулова¹Н.С. Семенова¹А.В. Железнякова²В.С. Акопян¹Д.В. Липатов^{2,3}

¹ Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Ломоносовский пр-т, 27, корп. 1, Москва, 119991, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 117036, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, Медицинский институт
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(2):391–398

Изобретение оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А) позволило по-новому взглянуть на ранние стадии диабетической ретинопатии (ДР). Результаты последних исследований демонстрируют значимые изменения фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) — ее площади, индекса ациркулярности (ИА), соотношения осей ФАЗ и угла ФАЗ до возникновения офтальмоскопических проявлений. Большое количество работ посвящено оценке сосудистой плотности (СП) на уровне отдельных сосудистых сплетений, причем зачастую авторы используют разные методы обработки изображений, разные количественные и качественные параметры. Не менее важным признаком доклинической ДР является формирование неперфузируемых зон (НЗ). ОКТ-А позволяет не только детектировать их на разных уровнях, но и провести вычисления их площади. Изменение извитости ретинальных сосудов, описанное ранее при анализе изображений глазного дна, может быть зарегистрировано и количественно подсчитано на ОКТ-А сканах. Кроме того, в отдельных исследованиях у пациентов без офтальмоскопических признаков ДР были выявлены микроаневризмы (МА). В представленном обзоре проведен анализ современных подходов к оценке ранних ангиографических изменений сетчатки и оценены перспективы ОКТ-ангиографии в совершенствовании диагностических алгоритмов ДР.

Ключевые слова: доклиническая диабетическая ретинопатия, ОКТ-ангиография, фовеальная аваскулярная зона, индекс ациркулярности, сосудистая плотность

Для цитирования: Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В., Акопян В.С., Липатов Д.В. Современные подходы к выявлению доклинических признаков диабетической ретинопатии с помощью ОКТ-ангиографии. *Офтальмология*. 2022;19(2):391–398. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-391-398>

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

Конфликт интересов отсутствует



OCT-Angiography in Detecting Preclinical Diabetic Retinopathy

A.N. Stulova¹, N.S. Semenova¹, A.V. Zheleznyakova², V.S. Akopyan¹, D.S. Lipatov^{2,3}

¹ Faculty of Medicine, M. V. Lomonosov Moscow State University
Lomonosov ave., 27/1, Moscow, 119991, Russian Federation

² Endocrinology Research Center
Dmitry Ulyanov str., 11, Moscow, 117036, Russian Federation

³ RUDN University, Institute of Medicine
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(2):391–398

The introduction of OCT-angiography was a milestone in studying the early stages of diabetic retinopathy (DR). The latest findings show significant changes in foveal avascular zone (FAZ) parameters (FAZ area, FAZ perimeter, acirculatory index, axis ratio, FAZ angle) in diabetes mellitus (DM) patients with no ophthalmoscopic signs of DR. Many research groups evaluate vessel density (VD) in superficial and deep plexuses in these patients using different methods of image postprocessing, different qualitative and quantitative parameters. Nonperfusion areas (NA) are very important findings at the preclinical stage of DR, which can be detected in superficial and deep layers. With OCT-A it is possible not only to reveal them but also to calculate their area. Vascular tortuosity (VT) was described earlier using fundus photography. Nowadays VT can be assessed at the microcirculation level in OCT-A scans. Microaneurysms are the earliest clinical sign of DR. They can be missed in fundus photos, but easily detected with OCT-A. The aim of the current review is to analyze the latest OCT-A findings at the preclinical stage of DR and to discuss the future diagnostic value of OCT-A in DR.

Keywords: preclinical diabetic retinopathy, optical coherence tomography angiography, foveal avascular zone, vessel density

For citation: Stulova A.N., Semenova N.S., Zheleznyakova A.V., Akopyan V.S., Lipatov D.S. OCT-Angiography in Detecting Preclinical Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(2):391–398. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-391-398>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В 1975 году венский офтальмолог Н. Freyler описал изменения ретинального кровотока на флюоресцеиновой ангиограмме у пациентов с сахарным диабетом (СД) без офтальмоскопических признаков диабетической ретинопатии (ДР) и ввел понятие «доклинической ДР» [1]. Впоследствии термин использовался для обозначения ранних функциональных нарушений, выявляемых с помощью электроретинографии и периметрии [2], а позже — структурных изменений, регистрируемых на ОКТ [3]. Изобретение оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А) стало технологическим прорывом в офтальмологии, позволившим по-новому взглянуть на сосудистые заболевания сетчатки.

Высокая скорость сканирования современных томографов обуславливает их способность детектировать движения эритроцитов в кровеносном русле и генерировать трехмерные ОКТ-ангиограммы, формируя более детальное представление об интратретинальном и хориоидальном кровотоке. В 2017 году J.P. Campbell и соавт. пересмотрели классификацию сосудистых сплетений и предложили новую номенклатуру, основанную на анализе ОКТ-ангиограмм [4].

Накопление данных об анатомии микроциркуляторного русла дало толчок к изучению капиллярных особенностей доклинической ретинопатии. Результаты последних исследований демонстрируют значимые изменения фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) и сосудистой плотности (СП) до возникновения офтальмоскопических

проявлений, однако большинство авторов используют разные методы обработки изображений, разные количественные и качественные параметры. В представленном обзоре мы проводим анализ современных подходов к оценке ранних ангиографических изменений и оцениваем перспективы ОКТ-ангиографии в совершенствовании алгоритмов диагностики ДР.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ФАЗ

Впервые оценка диаметра ФАЗ с помощью флюоресцеиновых ангиограмм была описана L. Laatikainen и J. Larinkari в 1977 году, но в клинической практике количественная оценка ФАЗ не нашла широкого применения [5]. С появлением ОКТ-А возникла новая волна исследований, посвященных анализу параметров ФАЗ. В настоящее время программное обеспечение большинства оптических когерентных томографов последнего поколения позволяет автоматически производить расчет многих характеристик [6].

Ввиду относительной простоты измерения площадь и периметр ФАЗ (рис. 1А) являются наиболее часто оцениваемыми параметрами у пациентов с ДР [7–10]. De Carlo и соавт. первыми продемонстрировали значимое увеличение площади ФАЗ на доклинической стадии ретинопатии, однако в последующих исследованиях были получены противоречивые результаты [11]. Сравнивая площадь ФАЗ у пациентов с СД 1-го типа без видимой ДР и у здоровых добровольцев, Н. Опое и соавт. обнаружили значимые различия, в отличие от мнения J. Goëbiewska и соавт. [12, 13].

А.Н. Стулова, Н.С. Семенова, А.В. Железнякова, В.С. Акопян, Д.В. Липатов

Несогласованность результатов может быть частично связана с выбором разного сосудистого уровня для измерения ФАЗ. Так, M. Niestrata-Ortiz и соавт. зарегистрировали большую разницу площади ФАЗ в глубоком сплетении и гораздо менее выраженные изменения в поверхностном сплетении у пациентов с доклинической ДР по сравнению с контрольной группой [14]. Тем не менее многие авторы не согласны с тактикой оценки ФАЗ на разных уровнях. По мнению Dupas и соавт., ФАЗ — единая анатомическая единица вследствие наличия анастомозов между сплетениями в области фовеа и разделение ее на отдельные слои является необоснованным [15].

На точность вычисления площади ФАЗ влияет также аксиальная длина (АД), поскольку истинный размер получаемого изображения зависит от общей увеличительной способности камеры и глаза. Tang и соавт. обнаружили отрицательную корреляцию АД и размера ФАЗ, что может быть связано с увеличением расстояния от камеры до сетчатки [16]. Напротив, Cheng и соавт. описывают увеличение площади ФАЗ у пациентов с миопией высокой степени и объясняют это растяжением макулярной зоны вследствие элонгации глазного яблока [17]. На данный момент программное обеспечение томографов не позволяет автоматически внести поправку на АД, но сканы могут быть скорректированы вручную с помощью специальных математических алгоритмов (например, в программе MATLAB) [18]. Высокая вариабельность значений площади ФАЗ, в том числе и среди здорового населения, и ее зависимость от других факторов способствовали поиску других количественных параметров [19].

Индекс ациркулярности (ИА)

ИА был впервые предложен J. Там и соавт. в 2011 году [20]. ИА отражает отклонение формы ФАЗ от идеального круга и рассчитывается как отношение периметра ФАЗ к периметру круга соответствующей площади (рис. 1В). При идеальной циркулярности ФАЗ индекс близок к 1, чем больше отклонение формы ФАЗ, тем выше значения ИА. В литературе встречается и обратный показатель — индекс циркулярности [21]. Изменения формы ФАЗ описаны как один из самых ранних признаков ДР. Патологические механизмы ациркулярности ФАЗ могут быть связаны с окклюзией мелких капилляров и их ремоделированием [22].

В.Д. Krawitz и соавт. ввели дополнительные параметры, характеризующие форму ФАЗ: соотношение осей ФАЗ

и угол ФАЗ (рис. 1С и D). Соотношение осей рассчитывается как отношение наибольшей к наименьшей оси соответствующего эллипса (в норме стремится к 1), а угол ФАЗ представляет собой угол между наиболее длинной осью ФАЗ и горизонтальным меридианом. При сравнении описанных параметров у пациентов с доклинической ДР и в контрольной группе были выявлены значимые изменения. Однако авторы отдают предпочтение ИА как более чувствительному показателю [23].

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА КАПИЛЛЯРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

В литературе описано множество подходов к количественной оценке плотности капилляров [24–27]. В программном обеспечении современных томографов есть функция вычисления сосудистой плотности (СП). Исследования показали, что автоматическая оценка СП на одном и том же приборе обладает высокой воспроизводимостью, однако сравнение результатов томографов разных производителей затруднительно [28].

Вычисление количественных показателей микроциркуляции вручную обладает рядом преимуществ.

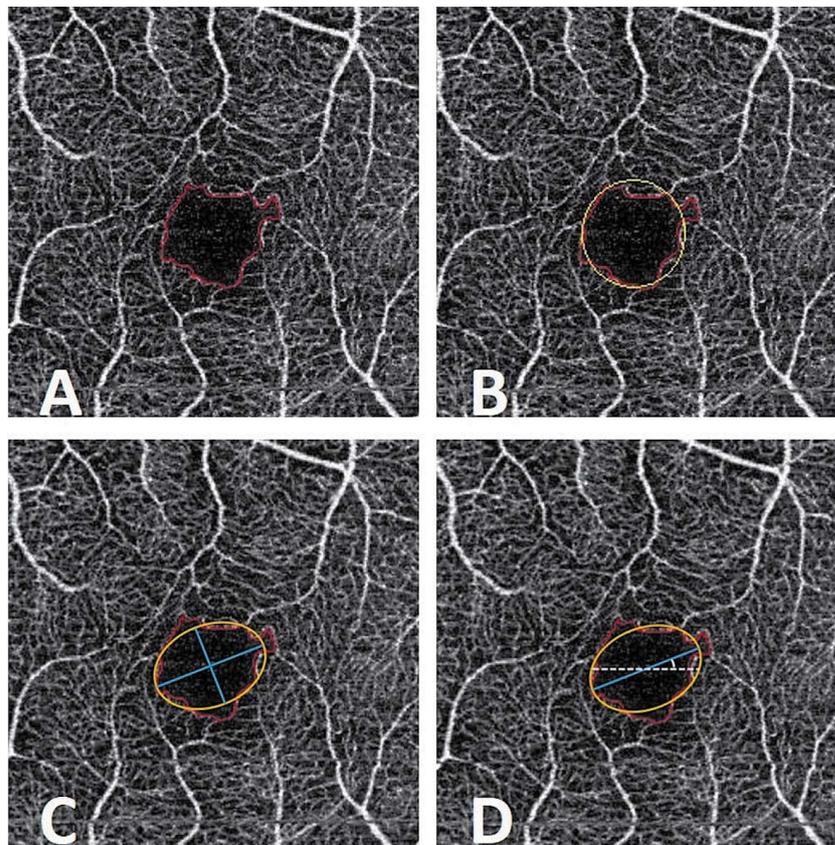


Рис. 1. Схематическое изображение количественных параметров фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ). А — площадь ФАЗ, В — индекс ациркулярности, С — соотношение осей, D — угол ФАЗ. На основе изображений R.E. Linderman et al. [19]

Fig. 1. Schematic presentation of quantitative parameters of foveal avascular zone (FAZ). A — FAZ area, B — acircularity index, C — axis ratio, D — FAZ angle. Based on the figures of R.E. Linderman et al. [19]

Во-первых, есть возможность использовать разные методы обработки изображений (бинаризация, скелетизация) и анализировать большой спектр параметров. Во-вторых, исследователь может оценить кровоток на разном расстоянии от фовеа (в отличие от стандартных алгоритмов, предлагаемых томографами: сетка ETDRS, кольцо в 300 мкм) [29]. Наконец, программы для постпроцессинга изображений (ImageJ, MATLAB) позволяют в некоторой степени стандартизировать снимки, полученные на разных приборах, что особенно важно при проведении многоцентровых исследований.

В работах по оценке ранних микроциркуляторных признаков ДР наиболее часто оцениваются следующие параметры: сосудистая плотность (vessel/perfusion/flow density), плотность длины сосудов (vessel length density), индекс диаметра сосудов (vessel diameter index), фрактальная размерность (fractal dimension).

Сосудистая плотность (СП)

СП представляет собой отношение количества пикселей, составляющих сосудистую сеть, к общему количеству пикселей изображения (или его части). Для вычисления этого параметра необходимо перевести исходное ОКТ-А изображение в двухцветную бинарную форму (рис. 2А, В). Несмотря на кажущуюся простоту этого преобразования, оно требует большой точности и предварительного подбора порога — значения, с которым сравнивается яркость каждого пикселя [30]. Ошибка на этом этапе может привести к утрате важных деталей (ветвей сосудов, мелких капилляров) или, напротив, к появлению ложных объектов.

В последние годы было опубликовано несколько исследований, демонстрирующих значимое снижение СП у пациентов с СД 1-го и 2-го типа без видимых офтальмоскопических проявлений. Параметр СП в зоне 300 мкм от границы ФАЗ (СП-300) был предложен Inanc и соавт. в качестве одного из наиболее чувствительных параметров для оценки ранних васкулярных изменений на доклинической стадии ДР [22]. Большинство авторов ука-

зывают на более выраженные изменения СП в глубоком сплетении [31]. Однако в ряде работ были продемонстрированы нарушения и в поверхностном сосудистом сплетении [32]. По результатам Durbin и соавт., снижение СП в поверхностном сплетении коррелировало со снижением остроты зрения по мере прогрессирования ДР [33].

Forte и соавт., используя swept-source-томограф, выявили значимое изменение плотности хориокапилляров у пациентов с доклинической ДР [34]. Нарушения плотности хориокапилляров были зарегистрированы в 45,9 % глаз в группе СД. Диабетическая дегенерация хориокапилляров была описана ранее в исследованиях post-mortem. Результаты Forte и соавт. предполагают повреждение хориокапилляров до появления клинических признаков ДР. Аналогичные изменения хориоидеи у пациентов с СД были описаны Choi и соавт. [35].

Параметры, оцениваемые с помощью скелетизации

Бинарная ОКТ-ангиограмма может быть подвергнута дополнительной обработке (рис. 2С). Функция скелетизации трансформирует изображение таким образом, чтобы толщина рисунка сосудистой сети в любой точке составляла 1 пиксель. Такая видоизмененная ангиограмма используется для анализа дополнительных параметров: плотности длины сосудов, индекса диаметра сосудов.

Плотность длины сосудов (в отдельных работах обозначена как «скелетизированная плотность» — skeleton density) рассчитывается как отношение числа пикселей сосудистого рисунка к общему количеству пикселей скелетизированного изображения. Таким образом, устраняется влияние диаметра сосудов на оценку васкулярной плотности, и крупные сосуды вносят меньший вклад в результат измерения.

Для оценки среднего диаметра капилляров исследуемой области используется индекс диаметра сосудов (ИДС), представляющий собой соотношение числа пикселей васкулярной сети бинарного изображения к соответствующему числу пикселей скелетизированного. Увеличение индекса — признак расширения капилляров

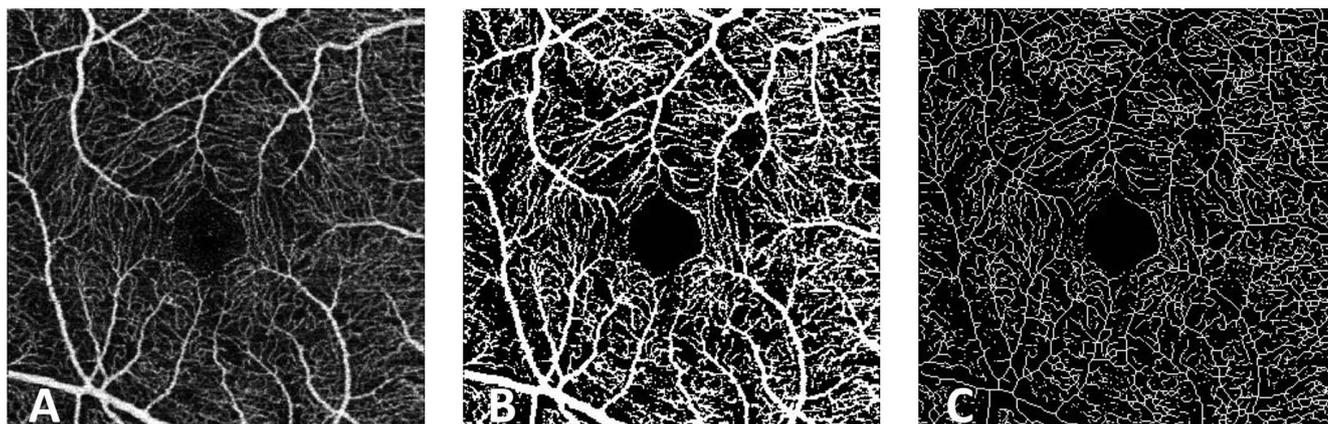


Рис. 2. Примеры обработки ОКТ-А сканов. А — исходное изображение, В — результат бинаризации, С — скелетизированное изображение

Fig. 2. Examples of OCT-A scans processing. A — the original image, B — the result of binarization, C — the skeletonized image

сетчатки. По результатам Tang и соавт., ИДС коррелировал со стадией ДР и уровнем гликированного гемоглобина. Патологические механизмы, лежащие в основе вазодилатации, вероятно, связаны с локальной гипоксией и нарушением ауторегуляции сосудов [36].

Фрактальная размерность

Понятие «фрактальной размерности (ФР)» используется в офтальмологии для характеристики степени сложности ветвления ретинальных сосудов. Первые исследования по применению ФР были связаны с анализом сосудистого рисунка на фундус-снимках глазного дна. Сейчас этот параметр все чаще применяется при изучении ОКТ-ангиограмм [37, 38]. Было установлено, что ФР может быть ранним маркером ДР — ее величина была значимо ниже в поверхностных и глубоких сосудистых сплетениях у пациентов с СД по сравнению с контрольной группой и коррелировала со стадией ДР [39].

АНАЛИЗ НЕПЕРФУЗИРУЕМЫХ ЗОН

Формирование аваскулярных зон — одно из звеньев патологической цепи ДР, и флуоресцеиновая ангиография (ФА) остается ведущим инструментальным методом в выявлении ишемических изменений. Однако с появлением ОКТ-А стало возможным детектировать мельчайшие зоны нарушения перфузии, не доступные визуализации с помощью ФА [40].

Авторы первых работ, посвященных оценке неперфузируемых зон (НЗ) на ОКТ-ангиограммах пациентов с доклинической ДР, не использовали количественный анализ, отмечая только наличие или отсутствие аваскулярных областей [11, 41]. Их результаты демонстрируют значимую разницу между группой СД и контрольной группой. В дальнейшем Hwang и соавт. предложили автоматизированный алгоритм для подсчета площади НЗ. По данным этого исследования, наиболее высокая чувствительность была зарегистрирована для площади НЗ в поверхностном сплетении и общей площади НЗ во всех сплетениях. В целом на ранних стадиях ДР эти параметры оказались более чувствительными, чем СП, вычисляемая программным обеспечением томографа [42].

Альтернативный способ анализа НЗ заключается в оценке межкапиллярных пространств (МП — intercapillary areas). Schottenhamml и соавт. первыми предложили алгоритм подсчета площади МП и вычисления средней площади наиболее крупных из них [43]. В дальнейшем P. Lauer mann и соавт. усовершенствовали описанный метод, внося поправку на расстояние МП от границы сосуда — истинные границы МП рассчитывали с учетом определенной дистанции от сосудистой стенки [44]. Krawitz и соавт., оценивая различия между группой доклинической ДР и контролем, использовали другой подход: площадь каждого МП сравнивали с нормативной базой и классифицировали МП как НЗ при обнаружении разницы в два и более стандартных отклонения. Согласно их результатам, значимых различий между исследуемыми группами обнаружено не было [45].

СОСУДИСТАЯ ИЗВИТОСТЬ

Изменение извитости ретинальных сосудов было описано как одно из ранних проявлений ДР при анализе изображений глазного дна. M.V. Sasongko и соавт. предложили автоматизированный алгоритм оценки сосудистой извитости (СИ) и продемонстрировали ее значимое повышение на ранних стадиях ДР [46, 47]. ОКТ-А дала возможность изучить СИ на уровне мелких капилляров. В работе De Carlo и соавт. признаки усиленной СИ были выявлены в 21 % глаз с доклинической ДР [11]. Напротив, в исследовании Carnevali и соавт. у пациентов с СД 1-го типа без офтальмоскопических проявлений ДР признаки усиленной капиллярной извитости обнаружены не были [48]. Это согласуется с более поздними работами, использующими методы автоматизированного количественного анализа, в которых СИ рассчитывается как отношение длины сосудистых ветвей к длине соответствующих прямых линий, соединяющих точки ветвления [49, 50]. Lee и соавт. описывают значимые изменения СИ от начальной непролиферативной ДР (НПДР) и связывают их с нарушением ауторегуляции сосудистой стенки, а также активизацией процессов адаптации к нарушениям перфузии.

НАЛИЧИЕ МИКРОАНЕВРИЗМ

Микроаневризмы (МА) представляют собой первый клинический симптом, выявляемый с помощью осмотра и фоторегистрации глазного дна. Thompson и соавт. продемонстрировали, что ОКТ-А обладает большей чувствительностью в детектировании МА, чем офтальмоскопия [51]. Согласно их данным, в ходе изучения ОКТ-ангиограмм МА были зарегистрированы у 40 % пациентов с СД без видимых офтальмоскопических проявлений. Ранее Cao и соавт. описали наличие МА в 11,3 % глаз у пациентов с СД 2-го типа на доклинической стадии ДР [41].

С помощью ОКТ-А можно оценить уровень локализации МА. По данным A. Ishibazawa и соавт., большая часть МА у пациентов с СД была обнаружена на уровне глубокого сосудистого сплетения, что согласуется с результатами гистологических исследований [40]. При сравнении возможностей ОКТ-А и ФА в выявлении МА было установлено, что ОКТ-А уступает ФА. Так, относительно ФА ее чувствительность составила 85 %, а специфичность — 75 %. Это, вероятно, объясняется тем, что технические особенности ОКТ-А не позволяют регистрировать очень медленный кровоток, характерный для отдельных МА [52].

ОГРАНИЧЕНИЯ ОКТ-АНГИОГРАФИИ

Несмотря на открывающиеся перспективы, метод ОКТ-А в настоящее время имеет ряд ограничений.

Движения глаз и моргание во время съемки могут приводить к выпадению сканов и образованию зубчатых дефектов на ОКТ-картах. Однако высокая скорость томографов последнего поколения и внедрение систем

eye-tracking позволили снизить частоту подобных артефактов. Качество визуализации глубоких слоев может быть снижено из-за отражения вышележащих структур. Подобные проекционные артефакты устраняются благодаря внедрению специальных алгоритмов постпроцессинга изображений.

Снижение прозрачности сред глаза (вследствие рубцовых изменений роговицы, выраженного помутнения хрусталика или стекловидного тела) препятствует получению качественных сканов, а отдельные параметры глаза (аксиальная длина, общая толщина сетчатки) влияют на значения ОКТ-А показателей. Кроме того, диаметр сосудов сетчатки и сосудистая плотность зависят от ряда системных факторов: возраста, уровня артериального давления, сердечного цикла, индекса массы тела [53, 54].

Правильная сегментация слоев сетчатки и сосудистых сплетений — ключевой момент в анализе ОКТ-ангиограмм. Ошибки сегментации могут быть исправлены вручную, однако это длительный и кропотливый процесс, который требует большого опыта оператора и реализуется преимущественно в исследовательской работе. Описанная проблема более актуальна при сканировании у пациентов со значительными изменениями макулярного профиля (например, вследствие отека или тракционного синдрома). Автоматическая сегментация слоев сетчатки у пациентов с доклинической ДР обычно не вызывает трудностей. Более того, томографы последнего поколения позволяют выделять сосудистые слои в соответствии с классификацией Campbell и соавт. [4], что способствует стандартизации измерений.

Главным вопросом при проведении многоцентровых исследований остается корректность сравнения данных, полученных на приборах разных производителей. У разных моделей томографов различаются протоколы и области сканирования, алгоритмы шумоподавления и усреднения сканов, что влияет на конечный результат измерений [55]. На данный момент большинство исследователей склоняются к неправомерности сравнения результатов разных приборов [56]. Использование программ для обработки ОКТ-сканов вручную (ImageJ, MATLAB) может в некоторой степени компенсировать различия, однако необходимы крупные исследования для оценки точности подобных подходов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время золотым стандартом диагностики ДР остается офтальмоскопия с мидриазом и 7-польная фоторегистрация глазного дна. Для оценки ретинального кровотока может использоваться ФА, обладающая высокой чувствительностью в выявлении ишемических зон, МА и фокусов неоваскуляризации. Однако проведение ФА имеет ряд ограничений из-за риска развития побочных эффектов при внутривенном введении красителя, длительности и высокой стоимости исследования. Кроме того, ФА не позволяет визуализировать разные уровни ретинального кровотока.

ОКТ-А открыла перед исследователями новые возможности для неинвазивного изучения микроциркуляторных нарушений в сетчатке. Публикации последних лет демонстрируют значимые изменения капиллярного кровотока в макуле еще до возникновения первых офтальмоскопических проявлений ДР. Однако результаты разных исследований противоречивы; так, нет четкого понимания, какие из описанных количественных и качественных параметров представляют наибольшую диагностическую ценность и могут быть внедрены в повседневную клиническую практику.

Ациркулярность ФАЗ, по-видимому, является более чувствительным параметром, чем непосредственная оценка ее размеров. Сравнение площади ФАЗ может быть целесообразно у одного и того же пациента на одном приборе в рамках динамического наблюдения. Значимые изменения СП описаны во многих работах, но требуют дальнейшего изучения для установления прогностически значимых параметров.

В настоящее время в офтальмологическом сообществе отсутствует единая ОКТ-А номенклатура, что, несомненно, затрудняет интерпретацию результатов разных исследований. Накопление стандартизированных данных о ранних васкулярных изменениях при ДР позволит разработать новые классификации для стратификации групп риска, а выявление новых, клинически значимых маркеров может способствовать совершенствованию протоколов лечения.

Сокращение времени исследования и интерпретация изображений могут быть достигнуты с помощью методов машинного обучения. Исследования показали, что ОКТ-ангиограммы легко подвергаются постпроцессингу, количественному и качественному анализу. Интеграция ОКТ-ангиографии и технологий искусственного интеллекта в будущем может радикально изменить существующие подходы к диагностике ДР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понятие «доклиническая ДР», широко используемое зарубежными специалистами-исследователями, приобрело новое звучание с появлением ОКТ-ангиографии. Полученные в настоящее время сведения указывают на наличие подгруппы пациентов со значимыми изменениями капиллярного кровотока в отсутствие офтальмоскопических проявлений. Вероятно, было бы оправданным использование этого термина и в отечественных работах, так как накопление новых данных и выявление прогностически значимых параметров может способствовать совершенствованию существующих диагностических алгоритмов диагностики и лечения ДР.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Стулова А.Н. — поиск и анализ данных литературы, написание текста;
Семенова Н.С. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста;
Железнякова А.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста;
Акопян В.С. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста;
Липатов Д.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ivanisević M., Stanić R. Importance of fluorescein angiography in the early detection and therapy of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*. 1990;201(1):9–13. DOI: 10.1159/000310117
- Lobefalo L., Verrotti A., Mastrospasqua L. Blue-on-yellow and achromatic perimetry in diabetic children without retinopathy. *Diabetes Care*. 1998;21(11):2003–2006. DOI: 10.2337/diacare.21.11.2003
- Vujosevic S., Midea E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. *J Diabetes Res*. 2013;2013:905058. DOI: 10.1155/2013/905058
- Campbell J.P., Zhang M., Hwang T.S. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2017;7:1–11. DOI: 10.1038/srep42201
- Laatikainen L., Larinkari J. Capillary-free area of the fovea with advancing age. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977;16(12):1154–1157.
- Tey K.Y., Teo K., Tan A.C.S. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a review of current applications. *Eye Vis*. 2019;6(37):1–10. DOI: 10.1186/s40662-019-0160-3
- Freiberg F.J., Pfau M., Wons J. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(6):1051–1058. DOI: 10.1007/s00417-015-3148-2
- Furino C., Montrone G., Cicinelli M.V. Optical coherence tomography angiography in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2019;1120672119895701. DOI: 10.1177/1120672119895701
- Lynch G., Romo J.S.A., Linderman R. Within-subject assessment of foveal avascular zone enlargement in different stages of diabetic retinopathy using en face OCT reflectance and OCT angiography. *Biomed Opt Express*. 2018;9(12):5982–5996. DOI: 10.1364/BOE.9.005982
- Liu L., Gao J., Bao W. Analysis of foveal microvascular abnormalities in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography with projection artifact removal. *J Ophthalmol*. 2018;2018:3926745. DOI: 10.1155/2018/3926745
- De Carlo T.E., Chin A.T., Bonini Filho M.A. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2364–2370. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000882
- Onoe H., Kitagawa Y., Shimada H. Foveal avascular zone area analysis in juvenile — onset type 1 diabetes using optical coherence tomography angiography. *Jpn J Ophthalmol*. 2020; 64(3):271–277. DOI: 10.1007/s10384-020-00726-3
- Golebiewska J., Olechowski A., Wysocka-Mincewicz M. Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. *PLoS One*. 2017;12(10):1–11. DOI: 10.1371/journal.pone.0186479
- Niestrata-Ortiz M., Fichna P., Stankiewicz W., Stopa M. Enlargement of the foveal avascular zone detected by optical coherence tomography angiography in diabetic children without diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(4):689–697. DOI: 10.1007/s00417-019-04264-8
- Dupas B., Minvielle W., Bonnin S. Association between vessel density and visual acuity in patients with diabetic retinopathy and poorly controlled type 1 diabetes. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(7):721–728. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.1319
- Tang F.Y., Chan E.O., Sun Z. Clinically relevant factors associated with quantitative optical coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes. *Eye Vis*. 2020;7:1–11. DOI: 10.1186/s40662-019-0173-y
- Cheng D., Chen Q., Wu Y. Deep perifoveal vessel density as an indicator of capillary loss in high myopia. *Eye (Lond)*. 2019;33(12):1961–1968. DOI: 10.1038/s41433-019-0573-1
- Sampson D.M., Gong P., An D. Axial length variation impacts on superficial retinal vessel density and foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(7):3065–3072. DOI: 10.1167/iovs.17-21551
- Linderman R.E., Muthiah M.N., Omoba S.B. Variability of foveal avascular zone metrics derived from optical coherence tomography angiography images. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(5):11–17. DOI: 10.1167/tvst.7.5.20
- Tam J., Dhamdhare K.P., Tiruveedhula P. Disruption of the retinal parafoveal capillary network in type 2 diabetes before the onset of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):9257–9266. DOI: 10.1167/iovs.11-8481
- Vujosevic S., Toma C., Villani E. Early detection of microvascular changes in patients with diabetes mellitus without and with diabetic retinopathy: comparison between different swept-source OCT-A instruments. *J Diabetes Res*. 2019;2019(2547216). DOI: 10.1155/2019/2547216
- Inanc M., Tekin K., Kiziltoprak H. Changes in retinal microcirculation precede the clinical onset of diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol*. 2019;207:37–44. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.04.011
- Krawitz B.D., Mo S., Geyman L.S. Acircularity index and axis ratio of the foveal avascular zone in diabetic eyes and healthy controls measured by optical coherence tomography. *Vis Res*. 2017;139:177–186. DOI: 10.1016/j.visres.2016.09.019
- Alibhai A.Y., Moulton E.M., Shahzad R. Quantifying microvascular changes using OCT angiography in diabetic eyes without clinical evidence of retinopathy. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(5):418–427. DOI: 10.1016/j.oret.2017.09.011
- Sun Z., Tang F., Wong R. OCT Angiography metrics predict progression of diabetic retinopathy and development of diabetic macular edema: a prospective study. *Ophthalmology*. 2019;126(12):1675–1684. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.06.016
- Samara W.A., Shahlaee A., Adam M.K. Quantification of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography and its relationship with visual acuity. *Ophthalmology*. 2016;124(2):235–244. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.10.008
- Lavia C., Couturier A., Erginay A. Reduced vessel density in the superficial and deep plexuses in diabetic retinopathy is associated with structural changes in corresponding retinal layers. *PLoS One*. 2019;14(7):1–15. DOI: 10.1371/journal.pone.0219164
- Buffolino N.J., Vu A.F., Amin A. Factors affecting repeatability of foveal avascular zone measurement using optical coherence tomography angiography in pathologic eyes. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:1025–1033. DOI: 10.2147/OPTH.S247172
- Rosen R.B., Romo J.S.A., Krawitz B.D. Earliest evidence of preclinical diabetic retinopathy revealed using optical coherence tomography angiography perfused capillary density. *Am J Ophthalmol*. 2019;203:103–115. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.01.012
- Terheyden J.H., Wintergerst M.W.M., Falahat P. Automated thresholding algorithms outperform manual thresholding in macular optical coherence tomography angiography image analysis. *PLoS One*. 2020;15(3):1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0230260
- Simonetti J.M., Scarinci F., Picconi F. Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(8):751–755. DOI: 10.1111/aos.13404
- Yang J.Y., Wang Q., Yan Y.N. Microvascular retinal changes in pre-clinical diabetic retinopathy as detected by optical coherence tomographic angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(3):513–520. DOI: 10.1007/s00417-019-04590-x
- Durbin M.K., An L., Shemonski N.D. Quantification of retinal microvascular density in optical coherence tomographic angiography images in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(4):370–376. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0080
- Forte R., Haulani H., Jürgens I. Quantitative and qualitative analysis of the three capillary plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Retina*. 2020;40(2):333–344. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002376
- Choi W., Waheed N.K., Moulton E.M. Ultrahigh speed swept source optical coherence tomography angiography of retinal and choriocapillaris alterations in diabetic patients with and without diabetic retinopathy. *Retina*. 2017;37(1):11–21. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001250
- Tang F.Y., Ng D.S., Lam A. Determinants of quantitative optical coherence tomography angiography metrics in patients with diabetes. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–10. DOI: 10.1038/s41598-017-02767-0
- Bhardwaj S., Tsui E., Zahid S. Value of fractal analysis of optical coherence tomography angiography in various stages of diabetic retinopathy. *Retina*. 2018;38(9):1816–1823. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001774
- Huang F., Dashtbozorg B., Zhang J. Reliability of using retinal vascular fractal dimension as a biomarker in the diabetic retinopathy detection. *J Ophthalmol*. 2016;2016:6259047. DOI: 10.1155/2016/6259047
- Kim A.Y., Chu Z., Shahidzadeh A. Quantifying microvascular density and morphology in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):362–370. DOI: 10.1167/iovs.15-18904
- Ishibazawa A., Nagaoka T., Takahashi A. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):35–44. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.04.021
- Cao D., Yang D., Huang Z. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2018;55(5):469–477. DOI: 10.1007/s00592-018-1115-1
- Hwang T.S., Hagag A., Wang J. Automated quantification of nonperfusion areas in 3 vascular plexuses with optical coherence tomography angiography in eyes of patients with diabetes. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(8):929–936. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2257
- Schottenhamml J., Moulton E.M., Ploner S. An automatic, intercapillary area based algorithm for quantifying diabetes related capillary dropout using OCT angiography. *Retina*. 2016;36:93–101. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001288
- Lauermann P., van Oterendorp C., Storch M.W. Distance-Thresholded intercapillary area analysis versus vessel-based approaches to quantify retinal ischemia in OCTA. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8(4):1–13. DOI: 10.1167/tvst.8.4.28
- Krawitz B.D., Phillips E., Bavier R.D. Parafoveal nonperfusion analysis in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(4):1–16. DOI: 10.1167/tvst.7.4.4
- Sasongko M.B., Wong T.Y., Nguyen T.T. Retinal vascular tortuosity in persons with diabetes and diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2011;54(9):2409–2416. DOI: 10.1007/s00125-011-2200-y
- Sasongko M.B., Wong T.Y., Nguyen T.T. Retinal vessel tortuosity and its relation to traditional and novel vascular risk markers in persons with diabetes. *Curr Eye Res*. 2016;41(4):551–557. DOI: 10.3109/02713683.2015.1034371
- Carnevali A., Sacconi R., Corbelli E. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2017;54(7):695–702. DOI: 10.1007/s00592-017-0996-8
- Zhu T.P., Li E.H., Li J.Y. Comparison of projection-resolved optical coherence tomography angiography-based metrics for the early detection of retinal microvas-

- cular impairments in diabetes mellitus. *Retina*. 2020 Sep;40(9):1783-1792.. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002655
50. Lee H., Lee M., Chung H., Kim H.C. Quantification of retinal vessel tortuosity in diabetic retinopathy in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2019;39(2):247–258. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001618
51. Thompson I.A., Durrani A.K., Patel S. Optical coherence tomography angiography characteristics in diabetic patients without clinical diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2019;33(4):648–652. DOI: 10.1038/s41433-018-0286-x
52. Salz D.A., de Carlo T.E., Adhi M. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(6):644–650. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0600
53. Tang F.Y., Chan E.O., Sun Z. Clinically relevant factors associated with quantitative optical coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes. *Eye Vis (Lond)*. 2020;7:1–11. DOI: 10.1186/s40662-019-0173-y
54. Brücher V.C., Storp J.J., Eter N., Alnawaiseh M. Optical coherence tomography angiography-derived flow density: a review of the influencing factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(4):701–710. DOI: 10.1007/s00417-019-04553-2
55. Семенова Н.С., Акопян В.С. *Оптическая когерентная томография: от спектральной к swept source. Атлас избранных клинических случаев*. М.: Печатный дом «Магистраль»; 2019. 112 с. [Semenova N.S., Akopyan V.S. *Optical coherence tomography: from spectral to swept source. Atlas of selected clinical cases*. Moscow: Magistral; 2019. 112 p. (In Russ.)].
56. Coscas G., Lupidi M., Coscas F. Optical coherence tomography angiography in healthy subjects and diabetic patients. *Ophthalmologica*. 2018;239(2-3):61–73. DOI: 10.1159/000485323

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Стулова Анна Николаевна
аспирант кафедры офтальмологии
Ломоносовский пр-т, 27, корп. 1, Москва, 119991, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5121-803X>

Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Семенова Наталия Сергеевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
Ломоносовский пр-т, 27, корп. 1, Москва, 119991, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-7928-5410>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Железнякова Анна Викторовна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эпидемиологии и государственного регистра СД
ул. Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 117036, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9524-0124>

Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Акопян Владимир Сергеевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
Ломоносовский пр-т, 27, корп. 1, Москва, 119991, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0481-3642>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Липатов Дмитрий Валентинович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением диабетической ретинопатии и офтальмохирургии
ул. Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 117036, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2998-3392>

ABOUT THE AUTHORS

Faculty of Medicine, M. V. Lomonosov Moscow State University
Stulova Anna N.
postgraduate at Ophthalmology department
Lomonosov ave., 27/1, Moscow, 119991, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5121-803X>

Faculty of Medicine, M. V. Lomonosov Moscow State University
Semenova Nataliya S.
PhD, Associate Professor at Ophthalmology department
Lomonosov ave., 27/1, Moscow, 119991, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7928-5410>

Endocrinology Research Center
Zheleznyakova Anna V.
PhD, senior research associate
Dmitry Ulyanov str., 11, Moscow, 115478, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9524-0124>

Faculty of Medicine, M. V. Lomonosov Moscow State University
Akopyan Vladimir S.
MD, Professor, head of Ophthalmology department
Lomonosov ave., 27/1, Moscow, 119991, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0481-3642>

Endocrinology Research Center
Lipatov Dmitry V.
MD, Professor
Dmitry Ulyanov str., 11, Moscow, 115478, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2998-3392>