

Методы калиброметрического анализа сосудов сетчатки. Обзор литературы



Н. С. Семенова



В. С. Акопян



А. С. Родин

ГУНУ Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы отражено современное состояние проблемы автоматизированной оценки калибра сосудов сетчатки. Описаны математические модели, применяемые для расчета калиброметрических параметров. Перечислены проблемы, лежащие на пути решения данной задачи, и способы их решения.

Ключевые слова: калиброметрия, сосуды сетчатки, артериальная гипертензия

ABSTRACT

N. S. Semenova, V. S. Akopyan, A. S. Rodin

Progress in measurement of retinal vascular caliber. Review

This review presented advances in computer-assisted methods of retinal vessels caliber assessment. Current mathematical models and associated problems are discussed.

Key words: caliber assessment, retinal vessels, arterial hypertension

Офтальмология. — 2012. — Т. 9, № 1. — С. 14–17.

Поступила 15.01.12. Принята к печати 27.02.12

Доступность к неинвазивному осмотру и визуализации делает сосуды сетчатки (СС) наиболее информативными для анализа локальной микроциркуляции и прогностически значимыми в плане оценки гемодинамики всего организма. Уменьшение калибра артериол и артерио-венозного соотношения, а также увеличение калибра венул свидетельствуют о высоком риске развития артериальной гипертензии, инсульта и ишемической болезни сердца в будущем [1]. Неточность и вариабельность офтальмоскопической оценки калибра СС доказывает необходимость создания автоматизированной системы оценки калибра СС (калиброметрии). Создание методики калиброметрии СС невозможно без решения ряда задач: распознавание (сегментация) СС на цифровых изображениях глазного дна; выбор методологии анализа и математической модели сосудистого русла сетчатки для последующих расчетов; определение нормативных значений для калиброметрических параметров; решение ряда второстепенных проблем, которые могут искажать получаемые результаты. Ниже представлен обзор решений каждой из упомянутых задач, описанных в литературе.

1. СЕГМЕНТАЦИЯ СОСУДОВ СЕТЧАТКИ

Проблема распознавания СС на цифровых изображениях глазного дна была описана авторами ранее [2]. Главная задача данного этапа максимально точно распознать границы СС для последующих математических расчетов параметров калиброметрии.

2. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ СОСУДИСТОГО РУСЛА СЕТЧАТКИ

В 1974 г. J. C. Parr и G. F. S. Spears предложили единый алгоритм количественной оценки СС. Авторами было введено понятие «центральный артериоларный эквивалент сетчатки» (central retinal arteriolar equivalent — CRAE) и разработана формула для его вычисления:

$$\overline{W} = (0.87w_1^2 + 1.01w_2^2 - 0.22w_1w_2 - 10.76)^{1/2} (1)$$

где: w_1 — ширина узкой ветви, w_2 — ширина широкой ветви, $\overline{W}$ — ширина материнского (питающего) сосуда.

Вычисления начинались с артериол 4-5 порядка, на фотографиях измерялась ширина двух ветвей, далее по формуле (1) высчитывалась ширина материнского сосуда, который в свою очередь являлся ветвью другого сосуда. Попарные вычисления повторялись, пока не было получено итоговое значение эквивалента, являющегося суммарной оценкой артериолярного русла [3].

В 1999 г. L. D. Hubbard и соавт. доказали, что не обязательно производить попарное суммирование двух ветвей одного сосуда, а достаточно последовательно выбирать самую узкую и самую широкую ветвь, включая их в формулу. Значение эквивалента незначительно отличалось от результатов J. C. Parr, а сама процедура была существенно упрощена. Анализ СС предлагалось производить в кольцевой зоне радиусом от $\frac{1}{2}$ до 1 диаметра диска зрительного нерва. Кроме того, авторы разработали аналогичный эквивалент для венозного русла, назвав его центральный веноулярный эквивалент сетчатки (central retinal venular equivalent — CRVE):

$$W_c = \sqrt{0.72W_a^2 + 0.91W_b^2 + 450.05} (2)$$

где: W_c — ширина материнского сосуда, W_a — ширина меньшей ветви, W_b — ширина большей ветви [4].

В 2003 г. M. D. Knudtson и соавт. выявили два существенных недостатка в указанных формулах. Во-первых, формулы Parr-Hubbard допускают к расчетам любое количество СС, что влияет на итоговый результат и может исказить общую оценку сосудистого русла. Во-вторых, в формуле имеются константы, которые затрудняют расчеты при использовании других единиц измерения — пикселей, а не микрон. M. D. Knudtson и соавт. предложили учитывать только 6 самых крупных СС, попадающих в зону анализа [5]. Для компенсации вариативности количества бифуркаций в глазу был применен эмпирически выведенный еще в 1919 г. коэффициент бифуркации (BC — branching coefficient):

$$BC = \frac{(w_1^2 + w_2^2)}{W^2} (3)$$

где: w_1 — ширина узкой ветви, w_2 — ширина широкой ветви, W — ширина материнского (питающего) сосуда [6].

Анализ здоровых добровольцев позволил рассчитать коэффициенты бифуркации артериол и венул, равные 1.25 и 1.11, соответственно. Тогда формулы приобретают следующий вид:

$$CRAE : \bar{W} = 0.88 \times (w_1^2 + w_2^2)^{\frac{1}{2}} (4)$$

$$CRAE : \bar{W} = 0.95 \times (w_1^2 + w_2^2)^{\frac{1}{2}} (5)$$

где: w_1 — ширина узкой ветви, w_2 — ширина широкой ветви, W — ширина материнского (питающего) сосуда [5].

Модифицированные формулы Knudtson и соавт. использовались в нескольких крупных популяционных исследованиях, продемонстрировали хорошую воспроизводимость и высокую точность. Возможно, расчеты Knudtson также содержат ряд допущений и неточностей, которые предстоит исправить. Например, в 2006 г. N. Patton и соавт. предложили модифицированную формулу для расчета коэффициента бифуркации артериол с учетом индекса асимметрии [7]. Таким образом, поиск адекватной математической модели сосудистого русла сетчатки и разработка более точных формул остаются весьма актуальными.

3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ НОРМАТИВНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ КАЛИБРОМЕТРИИ

Все популяционные исследования, в которых применялся метод калибromетрии, ставили перед собой задачу обнаружить связь диаметра СС с наличием сердечно-сосудистых заболеваний, выявить возможность предсказывать их неблагоприятный исход, оценить влияние внешних факторов на ширину СС (курение, физическая нагрузка, антигипертензивная терапия). Однако все эти работы не очень приблизили нас к определению нормативных значений ширины СС. Было показано, что ширина СС зависит от возраста, пола, ряда системных (АД) и глазных (ВГД) физиологических показателей, расовой принадлежности и образа жизни [8]. Многофакторность анализа значительно усложняет исследование. Попытки определить норму путем обследования здоровых детей также несут ряд допущений, поскольку не доказано, что строение сосудистого русла детей идентично строению сосудов взрослых индивидов. Наконец, различия программных решений сегментации СС, формул расчетов, используемых фундус-камер (ФК) и популяционных групп существенно затрудняют сравнение результатов исследований.

4. ПРОЧИЕ ПРОБЛЕМЫ КАЛИБРОМЕТРИИ

Увеличивающий эффект оптики фундус камеры (ФК) и аномалии рефракции глаза вызывают отклонение результатов измерения объектов глазного дна от истинных размеров. Коэффициент увеличения M является отношением размеров изображения к реальному размеру предмета и складывается из увеличения оптикой камеры (k) и увеличения средами глаза (B) [9]. A. R. Rudnicka и соавт. в 1997 г., изучив ряд ФК, рассчитали для каждой поправочный фактор (коэффициент увеличения) [10]. Согласно формуле Littmann для камеры фирмы Zeiss, реальный размер структур глазного дна рассчитывается по формуле:

$$t = 1.37qs (6)$$

где: s — результат измерений, проведенных на фотографии, q — переменная, зависящая от строения гла-

за и его преломляющей силы, рассчитываемая с учетом радиуса роговицы и ее преломляющей силы [11].

В. Bengtsson и С. Е. Т. Krakau также предлагают несколько формул для расчета коэффициента увеличения:

$$M = 1.336k / (l - 0.0016) \quad (7)$$

$$M = k\bar{D} / (l - G/\bar{D}) \quad (8)$$

$$M = k\bar{D} / (1 + (A + 0.84)/\bar{D}) \quad (9)$$

где: k — константа увеличения используемой ФК, l — длина глаза, $\bar{D}$ — «нормальная» рефракция глаза, G — рефракция корректирующей линзы, A — рефракция роговицы [12].

Исследования А. G. Bennett и соавт. показали, что из всех методов компенсации оптической силы глаза самым простым и точным является следующая формула расчета переменной q , для которой требуется только знать длину глаза:

$$q = 0.01306(l - 1.82) \quad (10)$$

где: l — длина глаза [13].

Сердечный цикл также влияет на калибр СС. Эта проблема может быть решена путем синхронизации ФК и электрокардиографа. Поскольку влияние пульсации на ширину СС незначительно и зачастую сугубо индивидуально, большинство исследователей им пренебрегает.

Еще одним фактором, который может вызывать ошибки в измерении калибра СС, является степень пигментированности глазного дна. Различное содержание меланина и других пигментов в сетчатке, влияющих на фоновый цвет получаемого изображения, приводит к изменению точности распознавания границ сосудов. Возможно, именно с этим связаны различия калибра СС, выявляемые у представителей разных рас [8]. Наконец, не стоит забывать о высокой корреляции между артериальным и венозным сосудистыми руслами: сужение артериол сопровождается сужением венул [14]. Проблему можно решить, проводя статистический анализ результатов с поправкой на ширину артериол и венул.

5. ДРУГИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА СОСУДИСТОГО РУСЛА СЕТЧАТКИ

До сих пор золотым стандартом в области диагностики гипертонической ангиопатии остается классическая офтальмоскопия. Однако несколько исследований продемонстрировали низкую воспроизводимость данного метода: межиндивидуальная вариабельность составляет 20-40%, а внутрииндивидуальная — 10-33% [15].

Ряд исследователей убеждены, что только контрастирование кровотока с помощью флуоресцеина в ходе ангиографии позволяет оценить истинный просвет сосуда. Действительно, описанные выше методы калибromетрии СС производятся на бесцветных фотографиях сетчатки и получили наибольшую популярность, в том числе по причине своей простоты и неинвазивности. В СС форменные элементы крови располагаются по центру, образуя центральный столбец, а вокруг присутствует только плазма. При офтальмоскопии мы видим центральный столб крови, состоящий из «стопок» эритроцитов, а пристеночная плазма по причине своей прозрачности остается невидимой. Введение флуоресцеина позволяет равномерно прокрасить весь просвет сосуда. Однако последние исследования продемонстрировали отсутствие значимых различий между результатами измерений на бесцветных фотографиях и ангиограммах, тем самым доказав, что при калибromетрии по бесцветным фотографиям производится измерение просвета сосуда, а не только ширины столба эритроцитов [16].

Первые работы в области оксиметрии в офтальмологии были выполнены в 60-х годах Nickam и соавт. Методика оценки оксигенированности крови в СС основывается на том, что оксигенированная и деоксигенированная кровь обладает разным спектром светопоглощения. Путем анализа абсорбции кровью света разных длин волн можно оценить степень насыщенности гемоглобина кислородом. Главной трудностью остаются малые размеры анализируемой области, невозможность исключить мелкие движения глаз в процессе исследования, оптические aberrации. В апреле 2011 г. были опубликованы первые результаты применения комбинированной технологии оксиметрии и калибromетрии. К ретинальному оксиметру Oxymap Retinal Oxymeter была добавлена функция вычисления калибра СС. Однако пока программное обеспечение позволяет считать диаметр лишь двух самых крупных сосудов первого и второго порядка, что исключает вычисление общепринятых параметров калибromетрии и сравнение результатов с мировыми данными [17].

Существует множество методов оценки гемодинамики заднего отрезка глаза, основанных на оценке скорости кровотока в сосудах глаза. К группе методов, базирующихся на эффекте Доплера, относятся: лазерная доплеровская велосиметрия, лазерная доплеровская флоуметрия по Рива, сканирующая лазерная доплеровская флоуметрия, ультразвуковая импульсная доплерография с цветным кодированием изображения, транссклеральная контактная лазерная доплеровская флоуметрия. Каждый из перечисленных методов имеет свои преимущества и недостатки. Получаемые результаты позволяют судить о характере кровоснабжения диска зрительного нерва и сетчатки. Отдельно следует отметить систему лазерной доплеровской флоуметрии фирмы Canon (Canon laser Doppler flowmetry), которая помимо

скорости кровотока в отдельных СС может рассчитывать диаметр заданного сосуда [18]. Подробно перечисленные методы описаны в работе Котляр К.Е. и соавт [19].

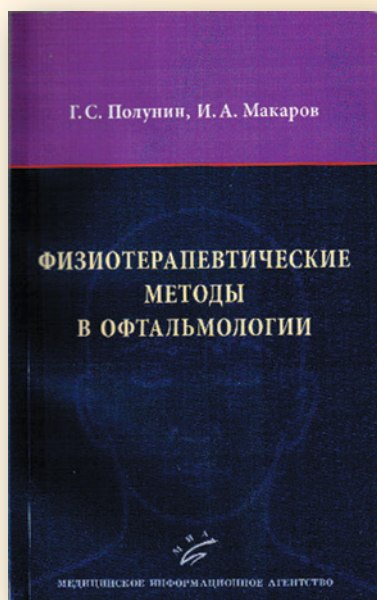
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В идеале оценка СС должна производиться по трем направлениям: анализ хода и калибра СС, оценка ско-

рости и характера кровотока и определение степени насыщения крови кислородом. Однако до сих пор не создано метода, объединяющего все три направления. Перспективность калибromетрии СС заключается в неинвазивности, доступности и невысокой стоимости исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wong T.Y., Klein R., Nieto F.J., et al. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 110, № 5. – P. 933-940.
2. Антонов Е.А., Аюбян В.С., Родин А.С. и др. Методы автоматизированной обработки изображений сетчатки в телемедицинском скрининге диабетической ретинопатии // *Офтальмология*. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 4-8.
3. Parr J.C., Spears G.F. General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery // *Am.J. Ophthalmol.* – 1974. – Vol. 77, № 4. – P. 472-427.
4. Hubbard L.D., Brothers R.J., King W.N., et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities // *Study. Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 106, № 12. – P. 2269-2280.
5. Knudtson M.D., Lee K.E., Hubbard L.D., et al. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters // *Curr. Eye Res.* – 2003. – Vol. 27, № 3. – P. 143-9.
6. Blum E. The relationship between the cross-sections of trunk and arteries in the arterial system // *Pfluegers Arch.* – 1919. – Vol. 175, № 1. – P. 1-19
7. Patton N., Aslam T., Macgillivray T., et al. Asymmetry of retinal arteriolar branch widths at junctions affects ability of formulae to predict trunk arteriolar widths // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. – Vol. 47, № 4. – P. 1329-1333.
8. Sun C., Wang J.J., Mackey D.A., et al. Retinal Vascular Caliber: Systemic, Environmental, and Genetic Associations. *Surv. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 74-95.
9. Bengtsson B. The variation and covariation of cup and disc diameters // *Acta. Ophthalmol. (Copenh.)*. – 1976. – Vol. 54, № 6. – P. 804-818.
10. Rudnicka A.R., Burk R.O., Edgar D.F., et al. Magnification characteristics of fundus imaging systems // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105, № 12. – P. 2186-2192.
11. Littmann H. Zur Bestimmung der wahren GröÙe eines Objekts auf dem Hintergrund des lebenden // *Auges. Klin.Mbl. Augenheilk.* – 1982. – Vol. 180. – P. 286-289.
12. Bengtsson B, Krakau CE. Correction of optic disc measurements on fundus photographs // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 230, № 1. – P. 24-28.
13. Bennett A.G., Rudnicka A.R., Edgar D.F. Improvements on Littmann's method of determining the size of retinal features by fundus photography // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 232, № 6. – P. 361-367.
14. Liew G., Wong T.Y., Mitchell P., et al. Are narrower or wider retinal venules associated with incident hypertension? // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48, № 2. – P. 10.
15. Kagan A., Aureli E., Dobree J. A note on signs in the fundus oculi and arterial hypertension: conventional assessment and significance // *Bull. World Health Organ.* – 1966. – Vol. 34. – P. 955-960.
16. Pakter H.M., Fuchs S.C., Maestri M.K., et al. Computer-assisted methods to evaluate retinal vascular caliber: what are they measuring? // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 9, № 52 (2). – P. 810-815.
17. Blondal R., Sturludottir M.K., Hardarson S.H., et al. Reliability of vessel diameter measurements with a retinal oximeter // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 249, № 9. – P. 1311-1317.
18. Gilmore E.D., Hudson C., Preiss D., et al. Retinal arteriolar diameter, blood velocity, and blood flow response to an isocapnic hyperoxic provocation // *Am.J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288, № 6. – P. 2912-2917.
19. Котляр К.Е., Дроздова Г.А., Шамшинова А.М. Гемодинамика глаза и современные методы ее исследования. Часть III. Неинвазивные методы исследования кровообращения глаза. Методы регистрации скорости движения кровяных телец и кровотока в отдельных сосудах и регионах глаза // *Глаукома*. – 2007. – № 1. – С. 60-76.



УДК 615.8:617.7

ББК 53.54:56.7

П53

Полунин Г.С., Макаров И.А.

Физиотерапевтические методы в офтальмологии. – М.: 000 «Медицинское информационное агентство», 2012. – 208 с.: ил.

ISBN 978-5-8948-] 692-0

В книге представлены сведения о современных физиотерапевтических методах лечения в офтальмологии, механизмах лечебного действия основных физических факторов, данные о современной физиотерапевтической аппаратуре, общих и местных показаниях и противопоказаниях. Приведены рекомендации по применению физических методов лечения при определенных нозологических формах глазных заболеваний. Освещены вопросы организации работы физиотерапевтического отделения (кабинета) и техники безопасности.

Для практикующих врачей, специализирующихся по офтальмологии и физиотерапии.

© Полунин Г.С., Макаров И.А., 2012

© Оформление. 000 «Медицинское информационное агентство», 2012