

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
имени М.М. Краснова»

на правах рукописи

Павлов Владислав Геннадьевич

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОТОБРАЖАЕМЫХ БИОМАРКЕРОВ ПРИ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА

3.1.5. Офтальмология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Юсеф Юсеф

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	14
1.1. Существующие подходы к скринингу диабетической ретинопатии..	14
1.2. Роль биомаркеров в диагностике диабетической ретинопатии.....	18
1.3 Мультиmodalный подход в диагностике диабетической ретинопатии.....	21
1.4. Автоматизированная оценка параметров сосудистого русла сетчатки в диагностике диабетической ретинопатии.	31
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Общая характеристика исследуемой группы пациентов.....	34
2.2 Разделение на группы.....	35
2.3. Методы офтальмологического обследования пациентов.....	36
2.3.1. Стандартные офтальмологические методы обследования.....	36
2.3.2. Специальные офтальмологические методы обследования	38
2.4. Автоматизированный анализ сосудистого русла сетчатки	43
2.5 Результаты автоматизированного анализа морфометрических параметров сосудистого русла сетчатки у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.....	45
2.6. Статистические методы обработки результатов исследования	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	56
3.1 Возможности и преимущества мультиmodalного подхода при скрининге пациентов с ДР.	56
3.2 Особенности течения диабетической ретинопатии при различной степени тяжести клинических проявлений сахарного диабета.....	58
3.3. Влияние визуализируемых биомаркеров на течение диабетической ретинопатии	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	81
ВЫВОДЫ.....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ - активированная микроглия

ГРТ – гиперрефлективные точки (HRS)

ДЗН – диск зрительного нерва

ДМО - диабетический макулярный отек

ДР - диабетическая ретинопатия

ИРМА – интратетинальные микрососудистые аномалии

ЛАЗ - локальные аваскулярные зоны (вне фовеа)

МА – микроаневризмы

МКОЗ - максимальная корригируемая острота зрения

нНПДР – начальная непролиферативная диабетическая ретинопатия

НПДР - непролиферативная диабетическая ретинопатия

ОКТ-А – ОКТ в ангио режиме

ПДР - пролиферативная диабетическая ретинопатия

ПРЛК - панретинальная лазеркоагуляция сетчатки

СД - сахарный диабет

СД1 - сахарный диабет 1 типа

СД2 - сахарный диабет 2 типа

СРЖ - субретинальная жидкость

тНПДР - тяжелая непролиферативная диабетическая ретинопатия

уНПДР – умеренная непролиферативная диабетическая ретинопатия

ФАГ – флуоресцентная ангиография

ФАЗ - фовеолярная аваскулярная зона

ЦТС - центральная толщина сетчатки

ДСР - от англ. deep capillary plexuses (глубокое капиллярное сплетение)

DRIL - от англ. Disorganization of retinal inner layers. дезорганизация внутренних слоев сетчатки

ELM - External Limiting Membrane (Наружная Пограничная Мембрана)

ETDRS – от англ. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study - Клинические рекомендации по раннему лечению диабетической ретинопатии

EZ - от англ. Ellipsoid zone. эллипсоидная зона

GCL+ - от англ. Ganglion Cell Layer. слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой сетчатки

GCL++ - включает слой нервных волокон макулярной области, слой тел ганглиозных клеток и их дендритов

HbA1c – гликированный гемоглобин

ILM - Internal Limiting Membrane (Внутренняя Пограничная Мембрана)

IPL - Inner Plexiform Layer (Внутренний Плексиформный Слой)

OPL - от англ. Outer Plexiform Layer (Наружный Плексиформный Слой)

ОКТ - оптическая когерентная томография

RNFL TT - от англ. retinal nerve fiber layer total thickness (слой нервных волокон сетчатки)

RPE - Retinal Pigment Epithelium (Пигментный Эпителий Сетчатки С Мембраной Бруха)

SCP - от англ. superficial capillary plexuses (поверхностное капиллярное сплетение)

VAD - от англ. Vessel area density (плотность площади сосудов)

VCI - от англ. Vessel complexity index (индекс извитости (сложности) сосудов)

VDI - от англ. Vessel diameter index (индекс диаметра сосудов)

VEGF – от англ. Vascular Endothelial Growth Factor - эндотелиальный фактор роста сосудов

VSD - от англ. Vessel skeleton density (плотность скелета сосудов)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Согласно данным Федерального Регистра Сахарного Диабета от, включающего статистику по 85 регионам Российской Федерации (РФ), общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете на 01.01.2023 г. составила 4 962 762 человека (3,31% населения РФ), из них: СД 1 типа — 5,58% (277,1 тыс.), СД 2 типа — 92,33% (4,58 млн.), другие типы СД — 2,08% (104 тыс.). Распространенность СД 1 типа в среднем по РФ составила 191,0 на 100 тыс. населения [9]. Диабетическая ретинопатия (ДР) – специфичное позднее нейромикрососудистое осложнение сахарного диабета, развивающееся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов, до появления новообразованных сосудов и фиброглиальной ткани. Является одним из проявлений генерализованной микроангиопатии [16, 17].

ДР является основной причиной слепоты у трудоспособного населения развитых стран, а также входит в число ведущих причин снижения зрения в возрастной группе старше 65 лет, наряду с ВМД и глаукомой. В Российской Федерации (РФ) по данным регистра больных СД, на конец 2018 г. на диспансерном учете состояло 4,58 миллионов человек (3,1% населения), из них 256 тысяч (6%) – с СД 1 типа (СД1) (из них взрослых – 219 тыс.) и 4,2 млн (92%) с СД 2 типа (СД2) [10, 11, 38]. Структура новых случаев ДР по данным на 2016 год следующая: непролиферативная стадия (НПДР) на фоне СД1 – 71,4%, на фоне СД2 – 80,3%, препролиферативная – 16,4%/13,8%, пролиферативная (ПДР) – 12,1%/5,8%, терминальная – 0,2%/0,1% при СД1/СД2 соответственно, что свидетельствует о преимущественном выявлении ДР на ранней стадии [15]. Известно, что слепота у больных СД развивается в 25 раз чаще, чем в среднем в популяции [19]. Несмотря на то, что данные о распространённости ДР варьируют в значительных пределах, бесспорным является тот факт, что чем больше длительность СД, тем выше шансы на развитие ДР. При СД 1 типа с длительностью заболевания более 20

лет ДР диагностируется более чем у 88% пациентов [2]. Основными факторами риска развития ДР являются: длительность СД, плохой контроль гликемии и высокое артериальное давление [139, 32]

Чем дольше человек болеет СД и хуже контролирует эти показатели, тем выше риск развития ДР. К факторам прогрессирования ДР можно отнести наличие нефропатии, нейропатии, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 7,0\%$, инсулиновую терапию, употребление алкоголя, нарушение обмена холестерина, повышение уровня ЛПВП и наличие беременности.

Основной причиной снижения остроты зрения у пациентов с СД является диабетический макулярный отек (ДМО), который может развиваться на любой стадии ДР и обусловлен повышением уровня проангиогенных факторов в сетчатке.

Серьезной проблемой в диагностике и лечении ДР является ее бессимптомное прогрессирование в начальных стадиях заболевания. Пациенты часто остаются в неведении о постепенном развитии сосудистой дисфункции сетчатки. Клинические проявления ДР обычно возникают на поздних стадиях или при возникновении клинически значимого ДМО. Лечение ДР, начатое на ранних стадиях заболевания, более эффективно по сравнению с лечением пролиферативной ДР (ПДР). Именно поэтому актуальным является раннее выявление ДР, определение факторов прогрессирования, для назначения своевременного лечения и минимизации ее осложнений, ведущих к слепоте и слабовидению у трудоспособного населения [69, 119, 130, 48].

С целью стратификации индивидуального риска заболевания у здоровых лиц, выявления заболевания, подбора терапии, оценки его эффективности и прогнозирования течения и исхода заболевания используются биологические маркеры (биомаркеры). Биомаркер – исследуемый параметр, измерение которого отличается высокой точностью, надежностью и воспроизводимостью, что позволяет отражать напряженность

физиологических процессов, состояния здоровья, степень риска или факт развития заболевания, его стадию и прогноз. Как следствие, выявление биомаркеров позволит начать терапию глазных осложнений у пациентов с СД задолго до проявления симптомов заболевания [82]. В решение этого вопроса существенный вклад вносят скрининговые программы, направленные как на выявление различных стадий ДР, так и на темпы ее прогрессирования.

Скрининг – диагностическая процедура, проводимая у пациентов группы риска (с установленным диагнозом СД) с целью выявления поражения сетчатки, требующего дополнительного обследования и лечения [127]. Для раннего выявления изменений, возникающих на глазном дне, все чаще стали использоваться автоматизированные программы анализа изображений, полученных с помощью таких диагностических методов как фотографирование глазного дна, ОКТ и ОКТ-Ангиография (ОКТ-А). Учитывая, что зрительная система человека хорошо оценивает качественные характеристики объектов, но количественное описание тех же объектов в большинстве случаев является достаточно субъективным. Автоматизация анализа характеристик объектов (подсчет количества и измерение их параметров) позволяет не только увеличить точность оценки объектов, но и позволяет сохранять изображения и результаты их обработки в базе данных, следовательно, использовать при диагностике большие объемы обучающих, контрольных и тестовых данных, что, наряду с унификацией измерений, позволяет увеличить объективность проводимой диагностики [77]. Оценка сосудистого русла по данным ОКТ-А может способствовать более раннему выявлению патологических изменений и своевременной корректировке терапии заболевания. Автоматизированный анализ ОКТ-Ангиограмм, на основе искусственного интеллекта (ИИ), может упростить скрининговые обследования, снизив нагрузку на медицинский персонал. Глубокое обучение является еще одной перспективной технологией для скрининга ДР [8, 20, 137].

Эта форма ИИ известна довольно давно, однако в последнее время вновь стала актуальна, учитывая технологический прогресс, появление вычислительных систем с улучшенной вычислительной мощностью (например, графические процессоры), наличие многих общедоступных глубоких нейронных сетей, таких как сверточные нейронные сети и программное обеспечение для кодирования [23, 51, 89].

Характерные для ДР изменения микрососудистого русла сетчатки включают в себя: микроаневризмы (МА), интравитреальные микрососудистые аномалии (ИРМА), расширение и эрозия края фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ), зоны ишемии и неоваскуляризацию. У пациентов с СД без ДР при помощи ОКТ-А были выявлены ранние микрососудистые изменения в макулярной области, более выраженные при СД 1 типа и коррелирующие с длительностью заболевания [99]. Доказано, что ФАЗ изменяется с увеличением своей площади при сосудистых заболеваниях сетчатки (в том числе и при ДР). Существует отрицательная корреляция между площадью ФАЗ и максимальной корригируемой остротой зрения (МКОЗ) [71]. Обнаружено, что сосудистая плотность (VAD) в поверхностном (SCP) и глубоком капиллярном сплетениях (DCP) коррелирует с МКОЗ, наибольшая корреляция выявлена с изменениями в DCP, что свидетельствует о том, что капилляры сетчатки в глубоком сплетении в наибольшей степени подвержены ишемическим изменениям при ДР [101].

Полиморфность картины глазного дна при скрининге диабетической ретинопатии и необходимость анализировать томограммы опытным офтальмологом-ретинологом, а при потребности в дифференциальной диагностике необходимость созыва консилиума, создают перегрузку в работе врачей, что делает крайне актуальным создание автоматизированной системы идентификации патологических изменений на томограммах. Применение диагностической системы поможет разгрузить работу медицинских офтальмологических центров за счет оперативной консультативной помощи,

уменьшив психологическую нагрузку на пациентов и врачей. Программы постпроцессинга изображений, такие как ImageJ, позволяют произвести количественную оценку параметров сосудистой сети сетчатки, однако в условиях масштабного скрининга ДР, с целью повышения качества и упрощения диагностики, необходима разработка специализированного программного обеспечения, предоставляющего возможности количественного анализа с охватом широкого спектра биомаркеров [27]. Несмотря на повышенный исследовательский интерес к выявлению доклинических признаков ДР, актуальным направлением в формировании прогностической модели остается изучение биомаркеров, специфичных для каждой стадии ДР. Учитывая большую вариабельность структурных и сосудистых биомаркеров, отсутствие единой номенклатуры и разнородность исследований, посвященных их изучению при ДР, важной задачей является валидация информативности биомаркеров при ДР различных стадий с целью повышения эффективности диагностических алгоритмов и создания программного обеспечения для автоматического расчета скорости прогрессирования ДР [28]. Оценка взаимосвязи структурных и микроваскулярных параметров на различных стадиях ДР, как один из компонентов решения этой задачи, не теряет своей актуальности [36].

Было доказано, что у пациентов с сахарным диабетом без ДР при помощи ОКТ-А существуют патологические изменения ФАЗ, более выраженные при СД 1 типа, чем при СД 2 типа и коррелирующие с длительностью заболевания. Однако подавляющее большинство исследований включало малую выборку пациентов и, что более важно, почти все они выполнялись у пациентов с СД 2 типа. СД 2 типа имеет совершенно другую патофизиологию, чем СД 1 типа, и обычно развивается у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония или дислипидемия, которые могут влиять на качественную и количественную оценку изображений ОКТ-А. В связи с чем изучение отображаемых

биомаркеров у пациентов с ДР развившейся на фоне СД1 типа является актуальной проблемой современной ретинологии.

Целью настоящего исследования является анализ клинического значения отображаемых биомаркеров при диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом первого типа.

Задачи исследования:

1. Изучить возможности использования мультимодального подхода оценки тяжести ДР при скрининге пациентов с СД1.

2. Разработать и внедрить в практику программное обеспечение для автоматизированной оценки снимков ОКТ-А с целью оптимизации скрининга ДР.

3. Оценить роль разработанного программного обеспечения в анализе течения ДР у пациентов с СД1.

4. Исследовать диагностические возможности разработанного алгоритма в оценке функциональных изменений у пациентов с СД1

5. Изучить особенности течения различных стадий ДР путем оценки отображаемых ОКТ и ОКТ-А биомаркеров при СД1.

6. На основании проведенного скрининга выявить предикторы прогрессирования ДР.

Научная новизна работы

1. Разработан и внедрен в клиническую практику автоматизированный анализ изображений ОКТ-А позволяющий получить точную информацию о степени тяжести и возможности прогрессирования ДР у пациентов с СД1 (патент RU2021680053).

2. Впервые проведено комплексное научное обоснование применения данных о состоянии нейроэпителлия и ретинальной микроциркуляции, полученных с использованием мультимодального подхода, в оценке тяжести течения ДР у пациентов СД1.

3. Выявлены биомаркеры прогрессирования ДР у пациентов с СД1:

толщина слоя ганглиозных клеток ($K_k=0,52$), активированная микроглия ($K_k=0,43$), гиперрефлективные точки ($K_k=0,6$), наличие дезорганизации: внутренних слоев сетчатки (0,63) наружного плексиформного слоя ($K_k=0,5$); наружной пограничной мембраны ($K_k=0,57$) и эллипсоидной зоны ($K_k=0,6$).

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

1. Разработано программное обеспечение, способное анализировать изображения, полученные с помощью метода ОКТ-А, и с высокой достоверностью разделять по признаку «норма»/«патология».
2. Выявлены особенности микроциркуляторного русла сетчатки, встречающиеся у пациентов с СД 1 типа без клинических признаков ДР.
3. Изучены особенности микроциркуляторного русла сетчатки у пациентов с СД 1 типа различной степени тяжести, а также при ДР на разных стадиях.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного когортного открытого исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выраженность нарушений нейроэпителия и ретинальной микроциркуляции, сопровождающая проявление сахарного диабета первого типа, оцененная при помощи цифровых снимков, стандартной оптической когерентной томографии и в ангиорежиме позволяет судить о тяжести течения диабетической ретинопатии.
2. На этапе скрининга пациентов с СД проведение ОКТ-ангиографии с целью выявления микрососудистых изменений глазного дна таких, как: МА, локальные аваскулярные зоны (ЛАЗ), изменения скелетонизированной

сосудистой плотности (VSD) и индекса диаметра сосудов (VDI), позволяет правильно определить стадию диабетической ретинопатии.

3. Применение программного обеспечения для анализа ОКТ-ангиограмм позволяет с высокой достоверностью разделять пациентов по признаку «норма»/«патология», и предоставляет возможность количественного анализа параметров микроциркуляторного русла сетчатки, таких как площадь ФАЗ, VAD, VSD, VDI и извитости (VCI) сосудов, которые служат биомаркерами определения степени тяжести и прогрессирования диабетической ретинопатии у пациентов сахарным диабетом первого типа.

4. Применение мультимодальной диагностики с анализом отображаемых биомаркеров, информативно и целесообразно для объективной диагностики и мониторинга диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом первого типа.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность проведенных исследований и их результатов определяется достаточным и репрезентативным объемом материала. В работе использовано современное сертифицированное офтальмологическое оборудование. Исследования проведены в стандартизованных условиях. Анализ материала и статистическая обработка полученных данных выполнены с применением современных методов.

Материалы диссертации изложены на XII съезде Общества Офтальмологов России 2020 год, на конференции молодых ученых «Федоровские чтения» 2021 год и заседании проблемной комиссии ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» 2022 год.

Личный вклад автора в проведенные исследования состоит в непосредственном участии в планировании и проведении данного исследования, апробации результатов, подготовке публикаций и докладов по теме работы. Вся обработка и интерпретация полученных результатов выполнена лично автором.

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в клиническую практику ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 5 в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, изложенных в 3 главах, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 143 источника (42 отечественных и 101 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 16 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Существующие подходы к скринингу диабетической ретинопатии.

Распространенность ДР в популяции напрямую зависит от ранней диагностики СД. В решение этого вопроса существенный вклад вносят скрининговые программы, направленные как на выявление СД, так и ДР в частности. Скрининг – диагностическая процедура, проводимая у пациентов группы риска (с установленным диагнозом СД) с целью выявления поражений сетчатки, требующих дополнительного обследования и лечения [16]. В условиях хорошего материального оснащения скринингового центра, ДР выявляется на доклинической стадии, что крайне важно в перспективе [82]. Скрининговые программы должны отвечать ряду критериев, включая простоту, точность и воспроизводимость, адекватную стоимость, а также высокую чувствительность и специфичность [26]. Важно, чтобы используемые исследования были просты в исполнении и могли проводиться младшим медицинским и вспомогательным персоналом. Кроме того, исследование должно показывать не только истинные результаты измерений показателя у обследуемых, но и стабильные результаты при повторном проведении исследования. Расходы на скрининг должны соотноситься с преимуществами раннего обнаружения заболевания, т. е. наличия доказательств повышения вероятности выздоровления при раннем начале лечения. При этом диагностический тест, использующийся для скрининга, должен с высокой точностью давать положительный результат, когда у пациента верифицировано заболевание и с такой же высокой точностью давать отрицательный результат, когда у обследуемого заявленная патология отсутствует.

Скрининговые программы для пациентов с диабетом преследуют множество целей, особое внимание следует уделять необходимости введения мер для снижения риска развития тяжелых осложнений ДР [87, 126]. Также доказали свою эффективность программы мобильного скрининга пациентов с

ДР при помощи дистанционной интерпретации изображений глазного дна [46, 123]. Применение телескрининга в офтальмологической практике подразумевает формирование мобильных бригад для проведения фоторегистрации глазного дна с применением мидриатических или немидриатических портативных камер для фотофиксации состояния сетчатки. Выезд к пациенту выполняется, как правило, средним медицинским персоналом (с целью повышения экономической эффективности скрининга), обученным для получения фотографий глазного дна. Полученные снимки анализируются врачом-офтальмологом. Анализ цифровых изображений на наличие визуальных биомаркеров помогает установить стадию ДР и сформировать соответствующие рекомендации [5]. Телеофтальмология с анализом изображений на основе искусственного интеллекта может упростить скрининг, снизив нагрузку на врачей-ретинологов. Глубокое обучение является еще одной перспективной технологией для скрининга ДР [22, 137]. Глубокое обучение - это форма искусственного интеллекта (ИИ), которая в последнее время снова стала актуальна, учитывая улучшение технической базы (например, графические процессоры), наличие многих общедоступных глубоких нейронных сетей, таких как сверточные нейронные сети и программное обеспечение для кодирования [51, 89]. В первую очередь системы скрининга требуются в регионах с высокими показателями заболеваемости СД, труднодоступных или малонаселенных районах, без возможности регулярного посещения пациентами специалистов.

Классификация.

Поражение глазного дна ДР характеризуется наличием МА, кровоизлияний, четкообразных изменений ретинальных вен, интратретинальных микрососудистых аномалий (ИРМА), твердых и мягких экссудатов, а также ретинальной неоваскуляризации. Данные признаки имеют различную выраженность проявлений в зависимости от стадии ДР.

1. Непролиферативная Диабетическая Ретинопатия (НПДР)

НПДР подразделяется на начальную, умеренную, выраженную и тяжелую стадии. Правильная идентификация ДР по степени тяжести позволяет прогнозировать риск прогрессирования ДР и формировать соответствующие рекомендации по мониторингу и лечению заболевания.

2. Проллиферативная диабетическая ретинопатия

Проллиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) является наиболее тяжёлой стадией ДР и представляет собой вазопродлиферативную реакцию сетчатки на обширную ишемию вследствие капиллярной окклюзии. Неоваскуляризация сетчатки обычно характеризуется как появление новых сосудов на диске зрительного нерва или новых сосудов любой другой локализации вдоль сосудистых аркад. Неоваскуляризация часто возникают на стыке между перфузируемыми и неперфузируемыми зонами сетчатки (табл. 1)

Таблица 1. Классификация и клинические проявления диабетической ретинопатии по ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991 [67])

Уровень по ETDRS	Стадия ретинопатии	Офтальмоскопическая картина
Непролиферативная Диабетическая Ретинопатия		
10	Нет ретинопатии	МА и другие изменения отсутствуют. Может быть расширение венул сетчатки.
14-35	Начальная	Незначительное количество МА и микрогеморрагий (МГ). Могут выявляться “твердые” и “мягкие” экссудаты
43	Умеренная	Один из признаков: - умеренное количество МА и геморрагий; - умеренно выраженные ИРМА в одном квадранте.

47	Выраженная	<p>Оба признака 43 уровня или один из признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> - множественные МА и МГ в двух-трех квадрантах; - множественные зоны ИРМА в одном-трех квадрантах; - четкообразность венул хотя бы в одном квадранте
53	Тяжёлая	<p>Сочетание двух-трех признаков 47 уровня или один из признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> - множественные МА и МГ во всех квадрантах; - выраженные ИРМА хотя бы в одном квадранте; - четкообразность венул в двух и более квадрантах.
Пролиферативная Диабетическая Ретинопатия		
61	Начальная	<p>Один из признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> - фиброз на диске зрительного нерва (ДЗН) или сетчатке без неоваскуляризации. - неоваскуляризация сетчатки меньше половины площади ДЗН;
65	Выраженная	<p>Один из признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> - неоваскуляризация сетчатки более половины площади ДЗН; - неоваскуляризация ДЗН менее трети его площади; - неоваскуляризация сетчатки менее половины площади ДЗН без неоваскуляризации ДЗН, но при наличии преретинальной или витреальной геморрагии площадью менее 1,5 ДЗН.
71	Тяжёлая	<p>Один из признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> - преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 ДЗН, - преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с

		<p>неоваскуляризацией сетчатки более половины площади ДЗН;</p> <ul style="list-style-type: none"> - преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с неоваскуляризацией ДЗН менее трети его площади; - неоваскуляризация ДЗН более трети его площади.
75	Очень тяжёлая	Неоваскуляризация ДЗН более трети его площади и преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 ДЗН.
81-85	Далеко зашедшая	<p>Один и более признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> - невозможно оценить площадь неоваскуляризации; - глазное дно офтальмоскопируется частично или неофтальмоскопируется в заднем полюсе; - преретинальная или витреальная геморрагия в заднем полюсе площадью более 4 ДЗН; - ретиношизис в макулярной зоне.
90	Градация невозможна	Глазное дно не офтальмоскопируется даже фрагментарно

1.2. Роль биомаркеров в диагностике диабетической ретинопатии.

Понятие биологического маркера (биомаркера) с 80-х годов прошлого века применяется в клинических исследованиях в качестве характеристики, которая объективно измеряется и оценивается как показатель нормальных биологических, патологических процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство [49]. В настоящее время термин биомаркер используется более широко и определяется как исследуемый параметр, измерение которого отличается высокой точностью, надежностью и воспроизводимостью, что позволяет отражать напряженность физиологических процессов, состояние здоровья, степень риска или сам факт

прогрессирования заболевания, а также его стадию и прогноз [18]. Благодаря выявлению специфического набора биомаркеров, можно подобрать оптимальную стратегию ведения пациента в соответствии с задачами персонализированной медицины [134] – широкой и быстро развивающейся области здравоохранения, опирающейся на уникальную клиническую, генетическую, геномную и экологическую информацию каждого человека [73]. В соответствии с рекомендациями и номенклатурой Biomarkers Definitions Working Group, биомаркеры классифицируются на antecedentesные (идентифицирующие риск возникновения заболевания), скрининговые (использующиеся для верификации субклинических стадий заболеваний на скрининге), диагностические (позволяющие установить наличие определенного заболевания), биомаркеры состояния (характеризующие тяжесть заболевания), прогностические биомаркеры (отражающие эволюцию развития заболевания, в том числе позволяющие прогнозировать ожидаемый ответ на лечение, терапевтическое вмешательство и проводить мониторинг эффективности лечения [49]. Также биомаркеры классифицируются на отображаемые и неотображаемые. Молекулярные (неотображаемые) биомаркеры имеют биофизические свойства, которые возможно измерить в биологических средах (плазма и сыворотка крови, влага передней камеры, стекловидное тело) [18]. К таким биомаркерам относится ряд цитокинов и факторов роста в структурах глаза [3, 4]. уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) крови. Оценка прогрессирования ДР за год инсулинотерапии в зависимости от темпов изменения уровня HbA1c и его диапазона показала, что при сохранении исходного повышенного уровня HbA1c, либо его дальнейшем увеличении прогрессирование ДР отмечено в 54,6% случаев. Высокий уровень прогрессирования (44,4%) выявлен также при снижении уровня HbA1c на 3% и более [1].

Отображаемые (визуализируемые) биомаркеры – это биомаркеры, определяемые на изображениях, полученных при помощи визуализирующих

методик, таких как фоторегистрация глазного дна, ФАГ, оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ в ангио режиме (ОКТ-А). Перспективным направлением офтальмологии является мультимодальный подход к идентификации биомаркеров, полученных при помощи перечисленных методов обследования [135].

Наиболее известными биомаркерами, полученными при семипольной фоторегистрации глазного дна в исследовании ETDRS, являются признаки, служащие достаточно четкими показателями прогрессирования ДР и позволяющие точно установить стадию заболевания: МА, ретинальные геморрагии, «четкообразные» вены, новообразованные сосуды [12, 66]. Однако стандартные методы не позволяют выявлять изменения в периферических отделах сетчатки, которые могут иметь решающее значение в прогрессировании ДР. Например, у пациентов с периферическим повреждением сетчатки вероятность перехода в пролиферативную стадию ДР выше в 4,7 раза [118]. Эти результаты показывают, что детальное исследование периферии сетчатки предоставляет важную информацию, необходимую для полной оценки риска прогрессирования ДР. Таким образом, наличие периферических изменений может быть биомаркером прогрессирования заболевания.

Биомаркеры, полученные на основе фоторегистрации, широко используются в настоящее время для установки стадии заболевания и определения показаний для некоторых видов лечения (к примеру, панретинальной лазеркоагуляции сетчатки (ПРЛК)). Однако фоторегистрация не отражает гемодинамических нарушений, в большинстве случаев встречающихся при ДР.

ОКТ-биомаркеры, такие как центральная толщина сетчатки (ЦТС) [63, 109], дезорганизация внутренних слоев сетчатки (DRIL) [109, 124], разрушение эллипсоидной зоны (EZ), наличие субретинальной жидкости (СРЖ) могут коррелировать с МКОЗ на фоне анти-VEGF терапии [121].

В настоящее время ОКТ-биомаркеры находятся в фокусе изучения. Однако до сих пор нет ответа на вопрос, какие ОКТ-биомаркеры имеют достаточную специфичность и воспроизводимость для прогнозирования ответа на различные варианты терапии.

Визуализация микроциркуляторного русла сетчатки играет важную роль в диагностике и мониторинге ретинальной патологии. В последнее время стало доступно использование в широкой практике ОКТ-ангиографии (ОКТ-А), с помощью которой можно оценить как поздние, так и ранние изменения микроциркуляторного русла. Таким образом, раннее обнаружение отображаемых биомаркеров может предоставить ценную информацию в прогнозировании течения ДР [27].

1.3 Мультимодальный подход в диагностике диабетической ретинопатии

Различные способы визуализации имеют большое значение для оценки, мониторинга клинического течения и терапии различных стадий ДР и ДМО. Цветная фотография, ФАГ и ОКТ на протяжении многих лет были золотым стандартом для визуализации проявлений ДР. Все большую популярность получают более новые методы визуализации, такие как аутофлуоресценция глазного дна и ОКТ-А. Широкопольное и ультраширокопольное фотографирование глазного дна применяются с целью оценки средней и дальней периферических зон сетчатки, что также имеет большое значение для оценки проявлений заболевания [57]. Однако информативность ряда биомаркеров требует дополнительного изучения, а автоматизированный анализ с помощью специально разработанного ПО может предоставить алгоритмы обработки, основанные на мультимодальной визуализации [34, 24, 40].

Фотографирование глазного дна с 1976 года применяется как в многоцентровых клинических испытаниях, так и в повседневной практике.

Этот метод помогает контролировать клиническое течение ДР и играет важную роль как в клинической деятельности, так и в области исследований. Для записи возникновения и прогрессирования ДР и классификации различных степеней заболевания используют стандартизированный метод [102]. Методика фотографирования глазного дна за свою историю претерпела множество изменений, от стереоскопических и не-стереоскопических фотографий с углом обзора 30° и 60°, а также семипольной техники с углом обзора 75° до получения широкоформатных изображений с углом обзора 200° [59].

ОКТ - неинвазивный тест, широко используемый в диагностике патологии макулы и зрительного нерва. ОКТ является информативным диагностическим методом скрининга и мониторинга ДР и ДМО. В последнее время появился интерес к изучению прогностической ценности не только количественных, но и качественных биомаркеров ОКТ [143]. Внедрение ОКТ в клиническую практику произвело революцию в лечении ДМО, так как позволило объективно количественно оценить не только ЦТС, но и морфологическое состояние сетчатки. Основной причиной увеличения ЦТС на ОКТ при ДМО является интра- и субретинальная жидкость [106].

Ткань сетчатки имеет организованную структуру и нарушение архитектоники ее слоев, особенно в макулярной области, может выражаться в значительном снижении зрительных функций. DRIL является биомаркером плохого прогноза по зрению после резорбции ДМО. Ряд авторов доказали, что имеется связь ишемии при тяжелой НПДР и ПДР с потерей нормальной васкуляризации сетчатки и расширением ФАЗ, на всех стадиях ДР без ДМО, которые способствуют формированию DRIL [44, 96, 98]. Das и соавторы выявили связь между наличием DRIL и прогрессированием ДР. Они также обнаружили, что DRIL ассоциирована со структурными изменениями во внешних слоях сетчатки, в частности, в эллипсоидной зоне и ELM [61, 84]. Истончение внутренних слоев сетчатки происходит параллельно со значительным снижением плотности GCL и амакриновых клеток [114, 128].

Данные изменения могут происходить на доклинической ДР [14, 29] и, как правило, усугубляются по мере ее прогрессирования, что подкрепляется результатами электрофизиологических исследований [13, 53, 101].

Аналогичные изменения могут быть биомаркерами других осложнений СД: уменьшение слоя нервных волокон у пациентов с СД достоверно связано с наличием периферической диабетической нейропатии [86].

Гиперрефлективные точки (ГРТ) описаны при разных хориоретинальных сосудистых и дегенеративных заболеваниях, на снимках ОКТ проявляются как точечные интратинальные гиперрефлективные локусы видимые на В-сканах ОКТ как во внутренних, так и наружных слоях сетчатки [58]. Существуют различные гипотезы относительно природы данного биомаркера. ГРТ размером ≤ 30 мкм (с такой же отражательной способностью, как у слоя нервных волокон и отсутствием тени) представляют собой активированные клетки микроглии (АМГ). ГРТ размером >30 мкм (отражательная способность такая же, как комплекс ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) – мембрана Бруха, с артефактом затенения и локализацией в наружных слоях сетчатки) являются твердыми экссудатами (липопротеиновые отложения (альбумин и фибрин), которые накапливаются в результате экстравазации на фоне нарушении внутреннего гематоретинального барьера). ГРТ >30 мкм с наличием тени и расположением во внутренних слоях сетчатки с наибольшей вероятностью соответствуют МА [93,131]. Однако ряд исследований говорит об ином происхождении ГРТ. Гистологические исследования кадаверных глаз человека показали, что ГРТ – это мигрировавшие клетки ретинального пигментного эпителия (РПЭ), которые проникают вплоть до наружного плексиформного слоя, часто сочетаются с нарушениями наружной пограничной мембраны сетчатки и/или эллипсоидной зоны [54]. В других исследованиях было показано, что ГРТ могут быть как клетками РПЭ, так и клетками иного происхождения, заполненными липидами. Несмотря на растущее число опубликованных

статей об оценке ГРТ при ДР, по-прежнему отсутствует консенсус в отношении их происхождения, местоположения, характеристик и значимости [54, 100, 140].

В последние годы появились новые методы визуализации позволяющие выявить диагностические и прогностические биомаркеры ДР. Флуоресцентная ангиография (ФА) – известный диагностический метод с 1976 года, позволяет идентифицировать неперфузируемые зоны сетчатки, неоваскуляризацию и аномальную сосудистую проницаемость. ФА до недавнего времени считалась золотым стандартом диагностики ДР. В последнее время, в связи с неинвазивностью, на первый план в диагностике ДР выходит такой метод как ОКТ-А [136].

ОКТ-А – это новый, неинвазивный метод визуализации, который позволяет оценить сосудистую анатомию глазного дна, метод основан на обнаружении контраста движения между повторными В-сканами ОКТ в каждом срезе. Поскольку единственными движущимися объектами в структурах глазного дна являются эритроциты, полученные изображения представляют собой карту кровотока [122]. Недавние исследования показали, что у пациентов с СД изменения ретинальной сосудистой сети предшествовали изменениям на ОКТ. Также было доказано, что VAD в SCP и DCP на ОКТ-А указывает на развитие ранних изменений при ДР [74].

Важным достоинством этого метода является количественный анализ параметров микрососудистого русла [72, 80]. Наиболее часто возникающие при ДР изменения сетчатки (МА, неоваскуляризация и ишемия) могут быть качественно и количественно оценены при помощи ОКТ-А, а при необходимости также возможно оценить уровень их залегания [79].

Среди визуализируемых биомаркеров ОКТ-А выделяют VAD, VCI, VDI, площадь ФАЗ и неровности ее контура, длины сосудов на основе VSD. Эти количественные параметры являются информативными в диагностике и мониторинге ДР, а также нашли широкое применение в клинических исследованиях [81].

Площадь ФАЗ является одним из наиболее часто анализируемых показателей ОКТ-А. В последние годы было проведено множество исследований для оценки перифовеального сосудистого кровотока и характеристик ФАЗ с помощью ОКТ-А [6]. Данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что ФАЗ деформируется, а ее площадь увеличивается при различных видах патологии сетчатки, в том числе и у пациентов с СД без клинических признаков ДР, а также на всех стадиях ДР [33]. Однако существуют и другие данные, согласно которым у пациентов с СД 1 типа индекс ациркулярности ФАЗ достоверно выше, чем в глазах пациентов без СД, а площадь ФАЗ значимо не изменяется. Также выявлено достоверное увеличение ациркулярности ФАЗ в динамике и его взаимосвязь с рядом лабораторных биомаркеров СД [30]. Это согласуется с выводами об изменении ФАЗ при СД, тем не менее, необходимы дальнейшие исследования по валидации информативности параметров ФАЗ у пациентов с СД 1 и 2 типов [31]. При интерпретации результатов таких исследований следует учитывать, что подавляющее большинство включало малую выборку пациентов и, что более важно, почти все они выполнялись у пациентов с СД 2 типа. СД 2 типа имеет совершенно другую патофизиологию, чем СД 1, и обычно поражает пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония или дислипидемия, которые могут влиять на качественную и количественную оценку изображений ОКТ-А. К примеру, было доказано, что при хронической болезни почек, вне зависимости от наличия сопутствующего СД, присутствуют морфологические изменения микроциркуляторного русла сетчатки в виде гипоперфузии и повышенной извитости сосудов, что может влиять на интерпретацию клинической картины у коморбидных пациентов [35].

Помимо этого, большое количество работ посвящено анализу ФАЗ и других сосудистых биомаркеров у пациентов с СД при таком осложнении ДР, как ДМО, который оказывает существенное влияние на морфологию

микрососудистого русла, что следует учитывать при анализе массива данных по соответствующей тематике. Более того, ряд структурных и сосудистых биомаркеров при ДМО может быть подвержен обратному развитию на фоне терапии [7, 37].

У пациентов с СД без ДР при помощи ОКТ-А были выявлены ранние микрососудистые изменения в макулярной области [25], более выраженные при СД 1 типа и коррелирующие с длительностью заболевания [99]. Важно отметить, что значительно большие изменения ФАЗ были зарегистрированы в глазах с DRIL, по сравнению с глазами без DRIL [96]. Кроме этого, ФАЗ становится асимметричной в результате потери капилляров по ее границе, поэтому наибольший диаметр ФАЗ в среднем при НПДР больше чем без ДР. [21, 55]. Тем не менее, в исследовании, проведенном Carnevali с соавторами, сообщается, что площадь ФАЗ не изменяется по мере развития ДР [52]. Также все еще является дискуссионным вопрос относительно корреляции между размером ФАЗ и МКОЗ при ДР. В некоторых исследованиях сообщалось о значительной корреляции между данными параметрами, в то время как в других исследованиях не было обнаружено связи между ними. Для объяснения этих взаимосвязей необходимы дальнейшие исследования [39].

VAD определяется как отношение площади кровеносных сосудов к площади анализируемой области. Согласно результатам некоторых исследований, данный показатель снижается на уровне SCP и DCP сетчатки при ДР и также при ее отсутствии у некоторых пациентов с СД, свидетельствуя о том, что парафовеальная капиллярная неперфузия потенциально может являться ранним признаком ДР [91]. В недавних работах Стуловой и соавторов было показано, что на доклинической стадии ДР у пациентов с СД 1 типа показатели плотности микроциркуляторного русла достоверно снижались на уровне SCP, а через год наблюдения аналогичные изменения развивались и в DCP [27]. Однако существуют и противоречивые данные, свидетельствующие о снижении параметров сосудистой плотности только на уровне DCP на

доклинической стадии ДР или при начальной ДР с постепенным вовлечением SCP по мере развития ДР [97]. Следовательно, вопрос о последовательности развития патологических изменений в капиллярных сплетениях сетчатки не теряет своей актуальности.

Параметр VAD часто оценивается совместно с параметром VSD, который рассчитывается как отношение длины, занимаемой кровеносными сосудами, к общей площади скелетонизированных сосудов. VSD количественно определяет плотность сосудистых сплетений, учитывая только, само существование сосуда, причем оценивается только длина сосуда, независимо от его диаметра. Поскольку каждый сосуд представлен в виде одной пиксельной линии, крупные сосуды и мелкие капилляры в равной степени влияют на количественную оценку VSD. Следовательно, по сравнению с VAD, VSD является более чувствительным к изменениям перфузии. Оценивая изменения параметров VAD при ДР, А.У. Alibhai и соавторы в своем проспективном исследовании выявили, что средний размер неперфузируемой области сетчатки достоверно коррелировал со стадией ДР и составил 0,1% для глаз без ДР, 2,1% для глаз с НПДР и 8,5%, для глаз с ПДР [42]. Значения параметров VAD также варьируются в зависимости от структурных характеристик сетчатки, включая ЦТС и макулярный объем на ОКТ. Было также выявлено, что снижение VAD коррелирует с истончением слоя ганглиозных клеток сетчатки (GCL) и внутреннего плексиформного слоя (IPL) [125]. М. Alam и соавторы по данным автоматизированной диагностики данных ОКТ-А оценивали следующие показатели: VCI, VDI, VPI, VAD, площадь ФАЗ и иррегулярность её контура. В результате, индекс VAD показал наибольшую точность в дифференциации пациентов без ДР от пациентов с наличием любой стадии ДР [41]. В исследовании Pramil V. и соавт. [101] было обнаружено, что VAD в SCP и DCP коррелирует с МКОЗ, особенно DCP, что свидетельствует о том, что капилляры сетчатки в глубоком сплетении в наибольшей степени подвержены ишемическим изменениям при ДР. Эти данные свидетельствуют о том, что сосудистые изменения при ДР связаны с

нейроретинальной дегенерацией. Снижение VAD в DCP может быть напрямую связано со снижением МКОЗ, следовательно, параметр VAD может быть использован в качестве объективной меры оценки прогрессирования ДР. Другое исследование подтвердило достоверное снижение VAD на уровне DCP у пациентов с СД и отсутствием ДР [64, 108, 113]. Недавнее исследование показало, что уменьшение VAD в DCP свидетельствует о повышенном риске ухудшения ДР, тогда как уменьшение VAD в SCP свидетельствует о повышенном риске развития ДМО. Уменьшение VAD при ДР также может быть связано с DRIL. Было показано, что эти биомаркеры являются предиктивными в отношении МКОЗ у пациентов с ДМО. Поскольку патологические изменения микроциркуляторного русла могут вызвать повреждение внутренних слоев сетчатки, считается, что DRIL является предиктором ишемического поражения сетчатки в глазах с ДР [98, 124].

Существует несколько причин, которые могут объяснять снижение VAD и VSD у пациентов с ДР. Во-первых, устойчивая гипергликемия способствует повреждению гематоретинального барьера, пролиферации клеток эндотелия капилляров (что приводит к сужению просвета или окклюзии капилляров) и, в результате, к снижению VAD сетчатки [94]. Во-вторых, расширение пространства между эндотелиальными клетками связано с воспалительными процессами, в результате которых образуется экссудат, накапливающийся в тканях, что приводит к развитию ДМО [60]. Наконец, данные изменения могут быть связаны с активным потреблением кислорода фоторецепторами сетчатки, которые значительно подвержены окислительному стрессу [115, 142]. Окислительный стресс оказывает повреждающее влияние на окружающие ткани, в частности, на DCP сетчатки из-за топографической близости. Тем не менее, необходимы дальнейшие экспериментальные исследования, чтобы объяснить механизмы, лежащие в основе данного явления. Результаты исследований взаимосвязей между параметрами микроциркуляции сетчатки и течением ДР противоречивы. Так Forte и соавт. [70] сообщили о снижении VAD у пациентов без ДР и с легкой степенью ДР,

что указывает на недостаточность капиллярной перфузии на ранних стадиях заболевания. Некоторые исследователи [62, 85] установили, что VAD и VSD у пациентов с СД без ДР снижены по сравнению с пациентами без СД. Li Z. и соавт. [92] проанализировали VAD 97 пациентов с СД и 48 контрольной группы и обнаружили, что параметр VAD был снижен в группе пациентов с СД как на уровне SCP, так и DCP. Однако Аль-Шейх и соавт. [43] выявили, что показатель VAD снижен в группе с ДР по сравнению со здоровыми лицами, но только на уровне SCP. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие вовлеченность SCP и DCP при ДР. В ряде исследований была проанализирована связь между VAD и уровнем глюкозы в крови. Inanc M. с соавт. [83] обнаружили, что течение заболевания СД и уровень HbA1c не коррелировали с параметрами ОКТ-А в группе пациентов с СД без ДР и сопоставимой по возрасту контрольной группе. Сао с соавт. [50] также обнаружили, что средний показатель VAD в SCP и DCP не зависел от HbA1c у пациентов с СД. Bhanushali с соавт. [47] сообщили, что расстояние между крупными кровеносными сосудами в SCP положительно коррелировало с HbA1c, значениями глюкозы в крови натощак и значениями глюкозы в крови после приема пищи у пациентов с СД 2 типа. В исследовании Durbin и соавторов сообщалось, что VAD, FAZ и другие показатели ОСТ-А не были связаны с HbA1c или длительностью заболевания [65]. Аналогичные результаты были получены в недавнем исследовании у пациентов с СД 1 типа [30].

Более высокий уровень HbA1c был связан с повышенной извитостью артериол у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с НПДР [110]. Таким образом, информативность показателей VAD и VSD в диагностике ДР требует дальнейшего изучения.

Параметр VDI отображает усредненный калибр сосуда, но не отражает изменение плотности сосуда. VDI представляет информацию о размере сосуда независимо от его длины, поэтому он чувствителен к расширению сосудов на ОКТ-А. С помощью анализа параметра VDI идентифицируется локальное

расширение сосудов, что может служить биомаркером сосудистых аномалий при ДР.

Патологическая извитость сосудов (VCI) сетчатки является одним из изучаемых диагностических признаков при ДР. С помощью автоматизированного анализа ОКТ-А возможен как качественный, так и количественный анализ данного признака [112]. VCI позволяет определить сложность морфологии сосудистых сплетений. В большинстве случаев снижение VAD сетчатки приводит к снижению VCI [104]. Считается, что повышенная извитость сосудов отражает повышение гидростатического давления в ответ на ауторегулирующую дилатацию артериол, вызванную гипоксией ткани. Кроме того, согласно модулю Юнга, увеличение длины сосуда происходит, когда повышение давления достаточно велико, чтобы преодолеть жесткость стенки сосуда [90]. Было также доказано, что значительная извитость артериол была связана с более высокой частотой ДР, а также диабетической нефропатией [111]. Существует также предположение, что повышенная извитость и удлинение сосудов могут предсказать развитие ДМО [88]. Исследования показали, что извитость сосудов усиливается по мере прогрессирования ДР и может являться информативным диагностическим биомаркером [68].

Показатели VDI, VPI и VCI были выделены сравнительно недавно и анализируются в малом количестве исследований. Степень информативности данных биомаркеров в настоящее время дискуссионна и требует дальнейшего изучения.

Перспективным является изучение комплекса ОКТ-А биомаркеров, так как анализ совокупности визуализируемых параметров способствует повышению точности дифференциации ДР по стадиям, что важно в прогностическом и диагностическом плане [41].

1.4. Автоматизированная оценка параметров сосудистого русла сетчатки в диагностике диабетической ретинопатии.

В настоящее время развитие области обработки и анализа изображений достигло высокого уровня, позволяющего применять данные технологии в различных задачах, которые ранее были либо практически нерешаемыми, либо слишком ресурсозатратными. Использование средств обработки изображений в медицинских целях, как средство представления результатов биологических и клинических исследований в основных разделах медицинской науки и практической медицины, позволяет точнее и быстрее диагностировать различные патологии, либо выявлять патологические изменения на начальных стадиях. Одним из основных объектов анализа на офтальмологических изображениях являются сосуды. Зрительная система человека хорошо оценивает качественные характеристики объектов, но количественное описание тех же объектов в большинстве случаев является достаточно субъективным. Автоматизация характеристики объектов (подсчет количества и измерение их параметров) позволяет не только увеличить точность оценивания объектов, но и позволяет сохранять изображения и результаты их обработки в базе данных большой емкости, следовательно, использовать при диагностике большие объемы обучающих, контрольных и тестовых данных, что наряду с унификацией измерений, позволяет проводить диагностику достаточно объективно [77].

На основании анализа изображений, полученных с помощью прибора Spectralis HRA+OCT с модулем OCT Angiography "Heidelberg Engineering", исследователь дает субъективную оценку состояния сосудистых сплетений сетчатки и их качественных характеристик, например, наличие зон ишемии и плотность сосудистого рисунка. Наличие программного обеспечения, позволяющего оценивать указанные параметры получаемых изображений, позволит проводить объективную оценку состояния сосудистых сплетений сетчатки и отслеживать ее изменение в динамике. В частности, наибольший интерес представляет оценка VAD. Наличие программных возможностей

детектирования изменений данного показателя позволит объективно судить о развитии процессов неоваскуляризации и о степени ишемии сетчатки.

Подходы к решению задачи выделения сосудов на изображениях глазного дна человека в настоящее время является актуальной задачей. В работе João V. B и соавторов [120] проводилась классификация пикселей на «сосуды» и «не сосуды». В качестве признаков авторы данной статьи используют двумерные вейвлеты Морле, а в качестве классификатора – байесовские классификаторы. В своей работе К.А. Vermeer с соавторами [129] использовали метод «слежения по линии»: от начальной точки, принадлежащей сосудам, идет движение по соседним пикселям, если они принадлежат сосудам. В 2010 году Bob Zhang с соавторами [141] использовали метод «согласованных фильтров» для выделения сосудов на изображении. Расширенный согласованный фильтр с первой производной от Гауссова фильтра позволяет выделить границы сосудов. Zhongdi Chu с соавторами в своей работе [56] использовали количественный анализ ОКТ-ангиограмм, а именно пяти индексный количественный анализ, для обнаружения и оценки сосудистых аномалий с разных точек зрения, при этом оценивались такие параметры как VAD, VSD, VCI.

Заключение

Множество исследований ОКТ-А биомаркеров последних лет были направлены на оценку состояния периферической капиллярной сети при СД. Однако подавляющее большинство исследований было проведено на пациентах с СД 2 типа или без дифференциации по типу СД [132, 107, 116, 95, 138]. При анализе выборки пациентов с СД следует иметь в виду, что патофизиологические особенности обоих типов СД значительно различаются. В то время как СД 1 типа встречается реже, он обычно встречается у более молодого возрастного контингента. СД 2 типа является более распространенным заболеванием. Пациенты с СД 2, как правило, старше и часто имеют сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, к примеру,

артериальную гипертензию, метаболический синдром и дислипидемию. Важно понимать, что такие признаки как возраст, продолжительность заболевания и некоторые из сопутствующих заболеваний могут повлиять на параметры микроциркуляции глазного дна у пациентов с СД 1 и 2 типов. По этим причинам в литературе мало данных об изменении параметров ОКТА в глазах с СД 1 типа, в особенности на достаточном клиническом материале [45, 75, 105, 133].

Существенным недостатком в клинической практике офтальмолога являются ограниченные возможности применения мультимодального подхода в скрининге ДР, а также квантитативного анализа параметров микроциркуляторного русла сетчатки, так как программное обеспечение ОКТ-ангиографов не всегда обладает функционалом количественной обработки изображений. Разработка специализированного ПО с автоматизированным алгоритмом существенно облегчит оценку данных параметров ОКТ-А, снизив нагрузку на специалистов в процессе скрининга ДР и тем самым существенно повысив точность диагностики. Автоматический анализ параметров микроциркуляторного русла сетчатки при ДР объективно раскрывает детали состояния перифовеальной сосудистой сети, переводя субъективные качественные данные в объективные количественные, что является значительным прогрессом и позволяет офтальмологам интегрировать значимые данные о сосудистой сети сетчатки в повседневную клиническую практику. Эти данные предполагают важную роль ОКТ-А в ближайшем будущем, поскольку микрососудистые изменения могут быть обнаружены на доклиническом этапе. Более того, изучение взаимосвязей между визуализируемыми биомаркерами при СД, полученными с помощью различных методов исследования, таких как ОКТ-А и ОКТ, а также между совокупностью визуализируемых биомаркеров и статусом СД у пациентов позволит клиницистам выйти на новый уровень в понимании патофизиологических особенностей у пациентов с СД 1 типа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследуемой группы пациентов

На базе ФГБНУ НИИ Глазных болезней им М.М. Краснова был проведён скрининг пациентов с СД 1 типа, проходивших обследование и контроль терапии на базе Эндокринологического терапевтического отделения клиники эндокринологии Университетской клинической больницы №2, ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) под руководством к.м.н. врача-эндокринолога Полубояриновой И.В., врача-эндокринолога Гольдшмид А.Е., аспиранта кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Карамуллиной Р.А.

Исследование проведено на выборке из 187 пациентов (365 глаз) с СД1. Для машинного обучения алгоритма автоматической оценки ОКТ-ангиограмм в исследование была включена контрольная группа пациентов без СД и патологических изменений глазного дна (80 глаз).

Критерии включения в основную группу:

1. Пациенты с СД 1 типа без признаков ДР на глазном дне или с ДР любой стадии;
2. Отсутствие клинически значимого ДМО;
3. Размер ПЗО не более 24 мм.

Критерии исключения из исследования:

1. Неспособность соблюдать требования исследования и проходить процедуры исследования;
2. ДМО (клинически значимый и не значимый);
3. Наличие кистозного макулярного отёка вследствие эпиретинального фиброза с витреомакулярной тракцией в начале исследования, синдрома Ирвина-Гасса, Ретинальные Венозные Окклюзии (РВО);

4. Невозможность получения фотографий глазного дна, изображений ОКТ и ОКТ-А должного качества для проведения анализа вследствие различных причин;
5. Наличие некомпенсированной глаукомы;
6. Витреоретинальные операции на исследуемом глазу в анамнезе;
7. Любые другие глазные заболевания, которые могут повлиять на анализ результатов.

2.2 Разделение на группы

Первоначально разделение на группы проводилось в соответствии с градацией по стадиям ДР. Стадия ДР устанавливалась по данным фотографий глазного дна в соответствии с классификацией ДР ETDRS 1991г. (табл. 2).

Таблица 2. Распределение по группам.

Стадия ДР	НЕТ	начальная НПДР	умеренная НПДР	тяжелая НПДР	ПДР	ВСЕГО
Количество	174	106	39	6	40	365
%	47,7	29	10,7	1,6	11	100

В зависимости от наличия или отсутствия выраженных клинических проявлений ДР, было произведено объединение анализируемых изображений на две большие группы: первая группа (280 глаз) - без клинических проявлений или начальная НПДР, вторая группа (85 глаз) - умеренная и тяжелая стадии НПДР, а также ПДР (табл. 3).

Средний уровень HbA1c у пациентов во всех группах был сопоставим и в среднем составил $8,5\% \pm 2\%$.

Таблица 3. Распределение по объединенным группам.		
Группы	Количество глаз	%
Минимальные проявления (нет ДР и нНПДР)	280	76,7
Выраженные проявления (уНПДР, тНПДР, ПДР)	85	23,3

2.3. Методы офтальмологического обследования пациентов

2.3.1. Стандартные офтальмологические методы обследования

Всем пациентам проводили стандартные офтальмологические методы обследования: рефрактометрию с помощью авторефрактометра RK-F1 (Canon Inc., Япония), визометрию с использованием проектора опто типов (Reichert, США) и набора пробных линз с принадлежностями SNC 24 (Япония), тонометрию по бесконтактной методике с помощью автоматического пневмотонометра TX-F (Canon Inc., Япония). Биомикроскопическое и офтальмоскопическое исследование выполняли с помощью щелевой лампы лампе BM 900 (Haag-Streit, Швейцария) асферической бесконтактной линзы силой +78Д (Volk Optical, США). Стекловидное тело и глазное дно исследовали в условиях максимального мидриаза.

Определение МКОЗ по методике ETDRS, с использованием оригинальной диаграммы ETDRS серии R для определения рефракции, оригинальной диаграммы ETDRS серии 1 для определения остроты зрения правого глаза и диаграммы 2 для определения остроты зрения левого глаза (рис. 1).

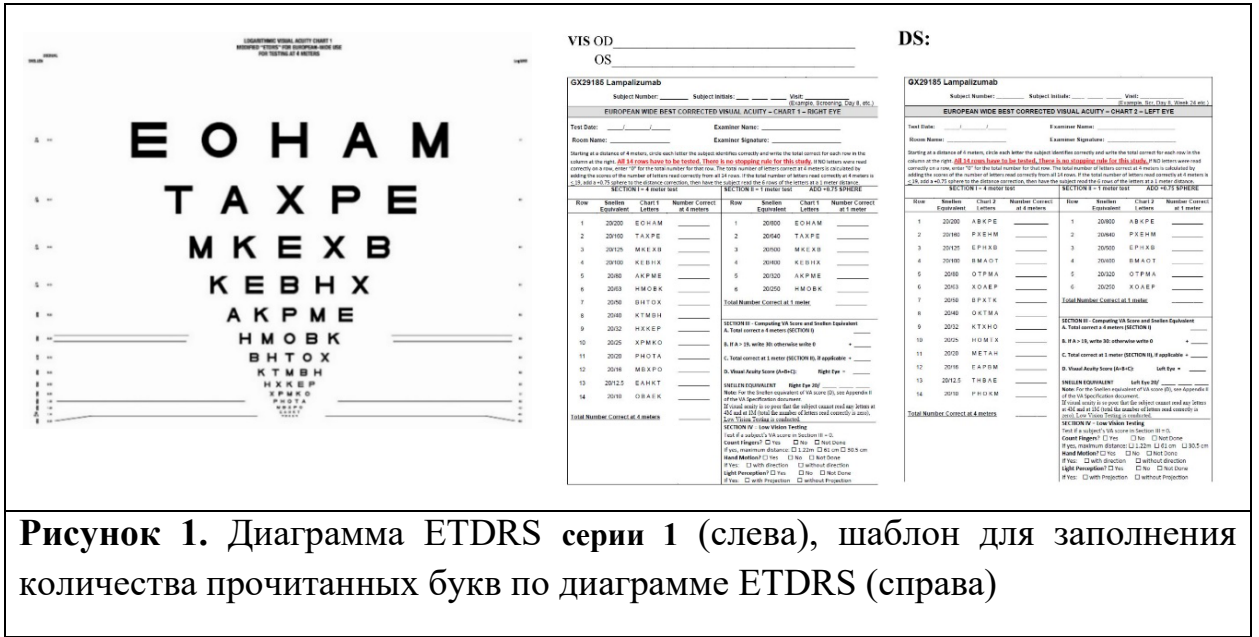


Рисунок 1. Диаграмма ETDRS серии 1 (слева), шаблон для заполнения количества прочитанных букв по диаграмме ETDRS (справа)

При каждом визите проводилось анкетирование пациентов по специально разработанной анкете (рис. 2)

Дата _____

Анкета
для пациентов с сахарным диабетом

1. ФИО _____
2. Дата рождения _____
3. Контактный телефон: _____
4. Тип сахарного диабета: 1 типа 2 типа затрудняюсь ответить
5. Стаж сахарного диабета _____ год(а)/лет
6. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) _____
7. Дата последнего измерения гликированного гемоглобина (HbA1c) _____
8. Уровень гликемии (сахара крови/глюкоза крови) мин/макс за сутки _____ ммоль/л
9. Часто ли происходят скачки уровня гликемии: да нет
10. Дата последней консультации эндокринолога _____
11. Препараты для снижения уровня гликемии (перечислить) _____
12. Было ли ранее одно из перечисленных состояний?
 - a. Инфаркт миокарда: да нет
 - b. Инсульт (ОИМК): да нет
 - c. Артериальная гипертензия: да нет
 - d. Заболевания щитовидной железы: да нет
 - e. Травмы, операции со стороны глаз: да нет
13. Проводилось ли ранее лечение со стороны глаз?
 - a. Интравитреальное введение препарата Луцентис/Эйлеа/Авастин/Озурдекс: _____ да нет

Если «да» - указать даты и количество инъекций: _____

 - b. Лазерная коагуляция сетчатки: да нет
 - c. Витрореетинальная хирургия (витрэктомия): да нет

Рисунок 2. Анкета для пациентов с СД

2.3.2. Специальные офтальмологические методы обследования

Фотографирование глазного дна и широкопольное ОКТ выполнялись на приборе Topcon 3D OCT-2000FA (Япония). Topcon 3D OCT-2000FA является бесконтактным томографическим и биомикроскопическим устройством визуализации с высокой разрешающей способностью. Он предназначен для просмотра в естественных условиях осевых, поперечных и трехмерных изображений и измерения задних структур глаза (в том числе сетчатка, слой нервных волокон сетчатки, макула и диск зрительного нерва). Это мультимодальный прибор с широким ассортиментом опций для исследования сетчатки. В нашем исследовании использовались следующие модальности:

Фотографирование глазного дна по 7 стандартным полям в соответствии с рекомендациями ETDRS. Поле 1 с центрированием ДЗН, Поле 2 поле с центрированием макулы, Поле 3 темпоральнее стороны межаркадного пространства, Поля 4-7 – верхние и нижние поля, расположенные тангенциально по отношению к ДЗН (рис. 3). Угол съемки 45°, рабочее расстояние – 40,7 мм.

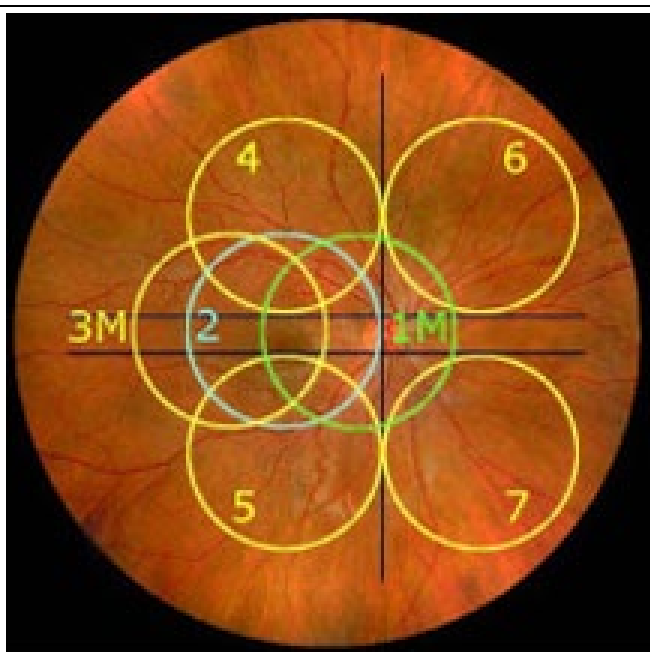


Рисунок 3. Схема методики фотографирования глазного дна, по 7 полям в соответствии с рекомендациями ETDRS

ОКТ макулярной области в режиме 3D Wide (Длина сканирования 12x9 мм. Разрешение сканирования 512x128) с помощью разметки ETDRS (Девять полей, отделённых от трех concentрических кругов (диаметр: 1, 3 и 6 мм) на ± 45 -градусной линии) рассчитывает толщину между слоями ILM-RPE (рис. 4).

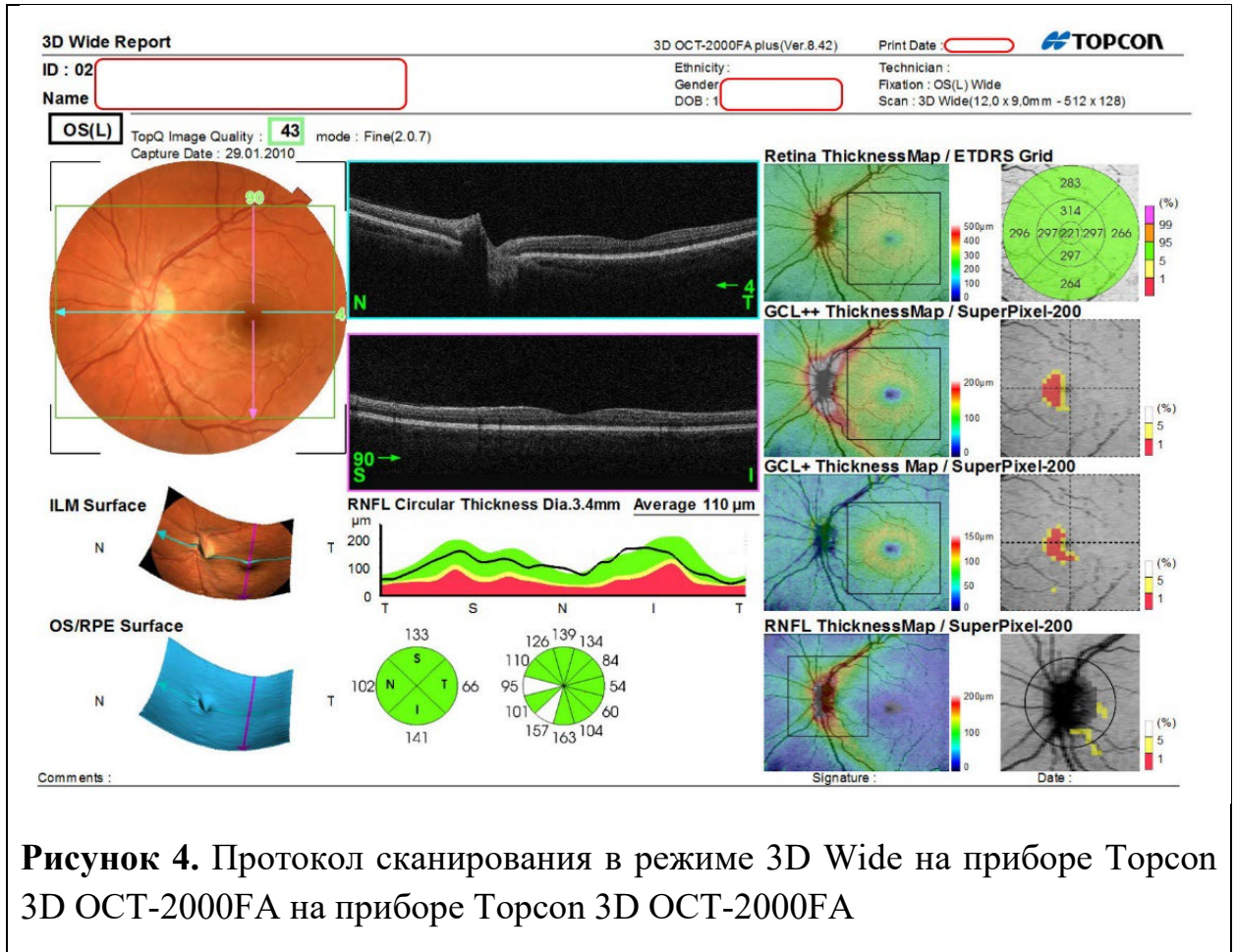
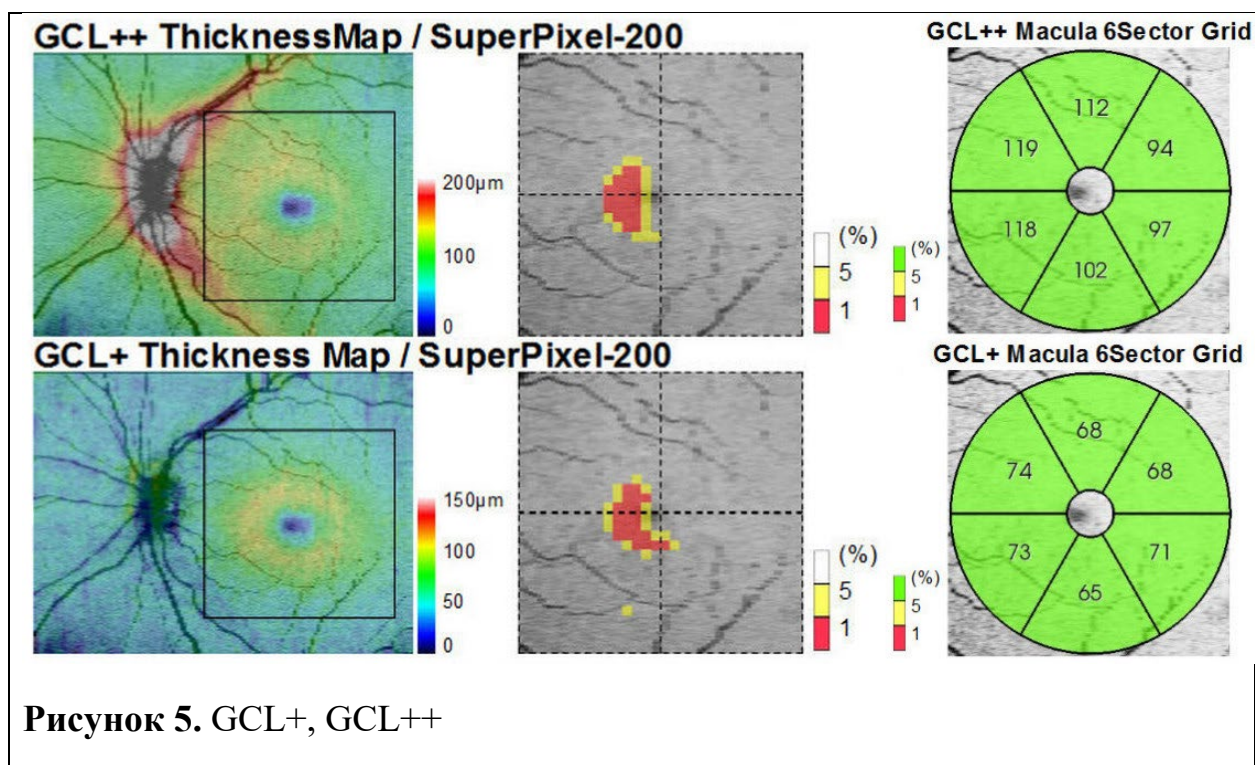


Рисунок 4. Протокол сканирования в режиме 3D Wide на приборе Topcon 3D OCT-2000FA на приборе Topcon 3D OCT-2000FA

Определение толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки (GCL (GCL++ - толщина между слоями ILM-IPL; GCL+ - толщина между слоями NFL-IPL)) Разрешение сканирования 512x128. Область 7x7 разделена на 6 радиальных секторов и в ручном режиме с помощью MS Excel, была подсчитана суммарная толщина (Total Thickness (TT)) (рис. 5).



Так же ОКТ проводилась на приборе Spectralis HRA + OCT с модулем OCT-A «Heidelberg Engineering» (Германия), который представляет собой бесконтактный офтальмологический диагностический прибор, предназначенный для просмотра переднего и заднего сегментов глаза. Для получения цифрового конфокального изображения лазерный луч фокусируется на сетчатке. Луч периодически отклоняется при помощи отклоняющих зеркал и последовательно сканирует отдел сетчатки в 2D. Интенсивность отраженного света или флуоресцентного излучения измеряется в каждой точке при помощи светочувствительного датчика. В конфокальной оптической системе отраженный или пропущенный за пределы фокальной плоскости свет поглощается, давая высококонтрастное изображение. Данный неинвазивный метод позволяет получить *in vivo* изображение поперечных срезов биологических тканей.

Для работы с прибором и обработки полученных данных была использована платформа Heidelberg Eye Explorer (HEYEX).

Для оценки макулярной области производили объемное сканирование в режиме P.Pole (Posterior Pole (Задний полюс)), с функцией «Eye-tracking»,

которая позволяет нивелировать артефакты, возникающие вследствие микродвижений глаза во время сканирования, что увеличивает точность и четкость изображения. Точку фиксации выставляли в центральное положение. Угол сканирования составлял 30°. Сканирование производили в 61 сечении с расстоянием 120 мкм между ними. Яркость устанавливали в ручном режиме в соответствии с прозрачностью оптических сред глаза до равномерного освещения изображения с SLO. Опция «Follow-up» закрепляет точку фиксации и позволяет проводить последующие сканирования в той же зоне, независимо от фиксации взора пациента (рис. 6)

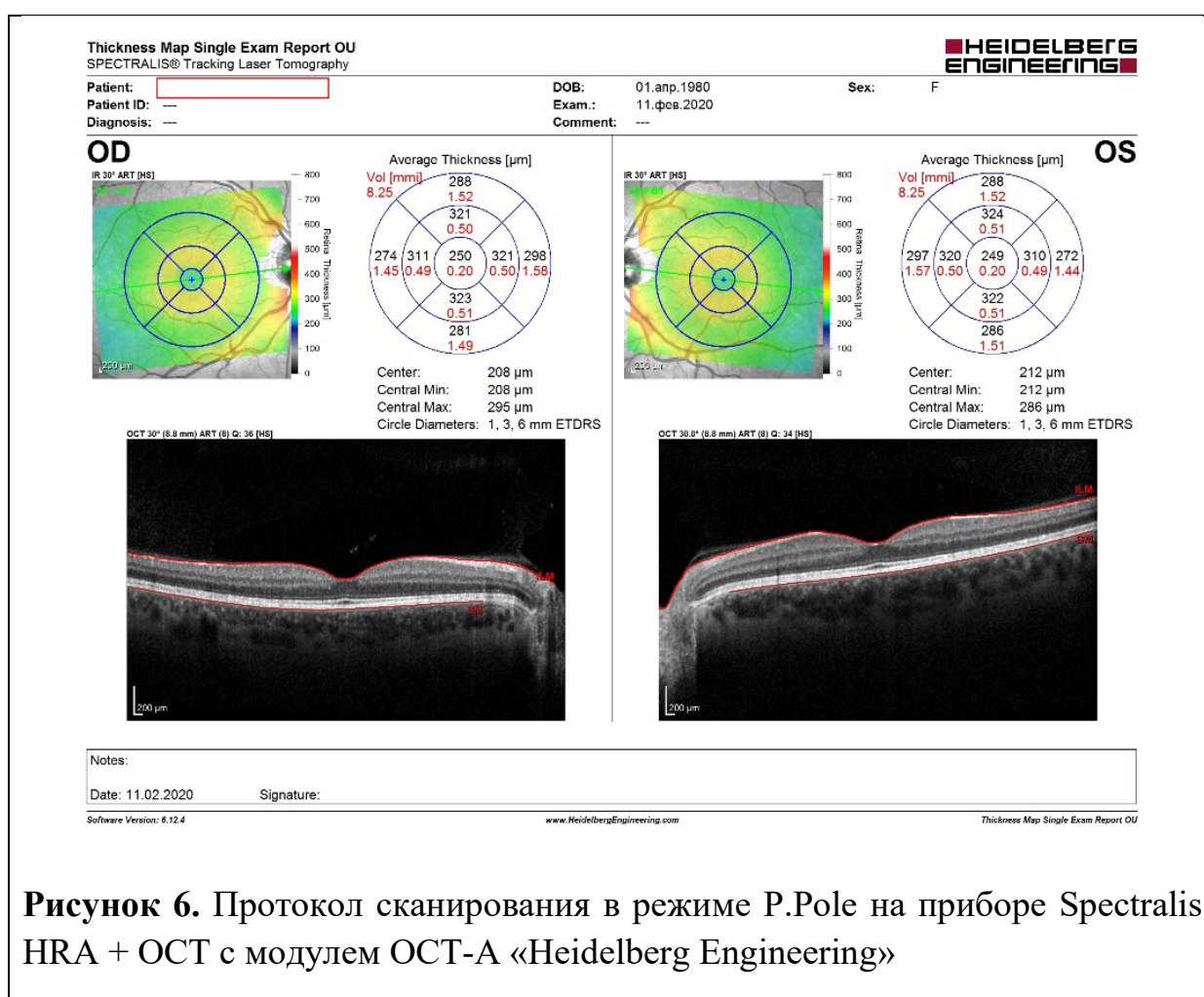


Рисунок 6. Протокол сканирования в режиме P.Pole на приборе Spectralis HRA + OCT с модулем OCT-A «Heidelberg Engineering»

После получения сканов при наличии ошибок автоматической сегментации производилась мануальная коррекция выделения слоев во всех сечениях с учётом рефлексивности слоёв на скане с использованием программного обеспечения. Верхней линией сегментации являлась ВПМ, нижней линией сегментации – мембрана Бруха.

В рамках качественной оценки снимков ОКТ производился анализ основных отображаемых биомаркеров. Оценивались: ЦТС, суммарная толщина слоя нервных волокон сетчатки (RNFL TT), суммарная толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки (GCL++ TT, GCL+ TT), наличие АМГ, ГРТ, DRIL и дезорганизации наружного плексиформного слоя (OPL), наружной пограничной мембраны (ELM), эллипсоидной зоны (EZ).

ОКТ-А также проводилась на приборе Spectralis HRA + OCT с модулем OCT-A «Heidelberg Engineering» (Германия). Сканирование проводилось в режиме ART [HR] поле 3x3, угол 15°, 512 срезов (рис. 7)

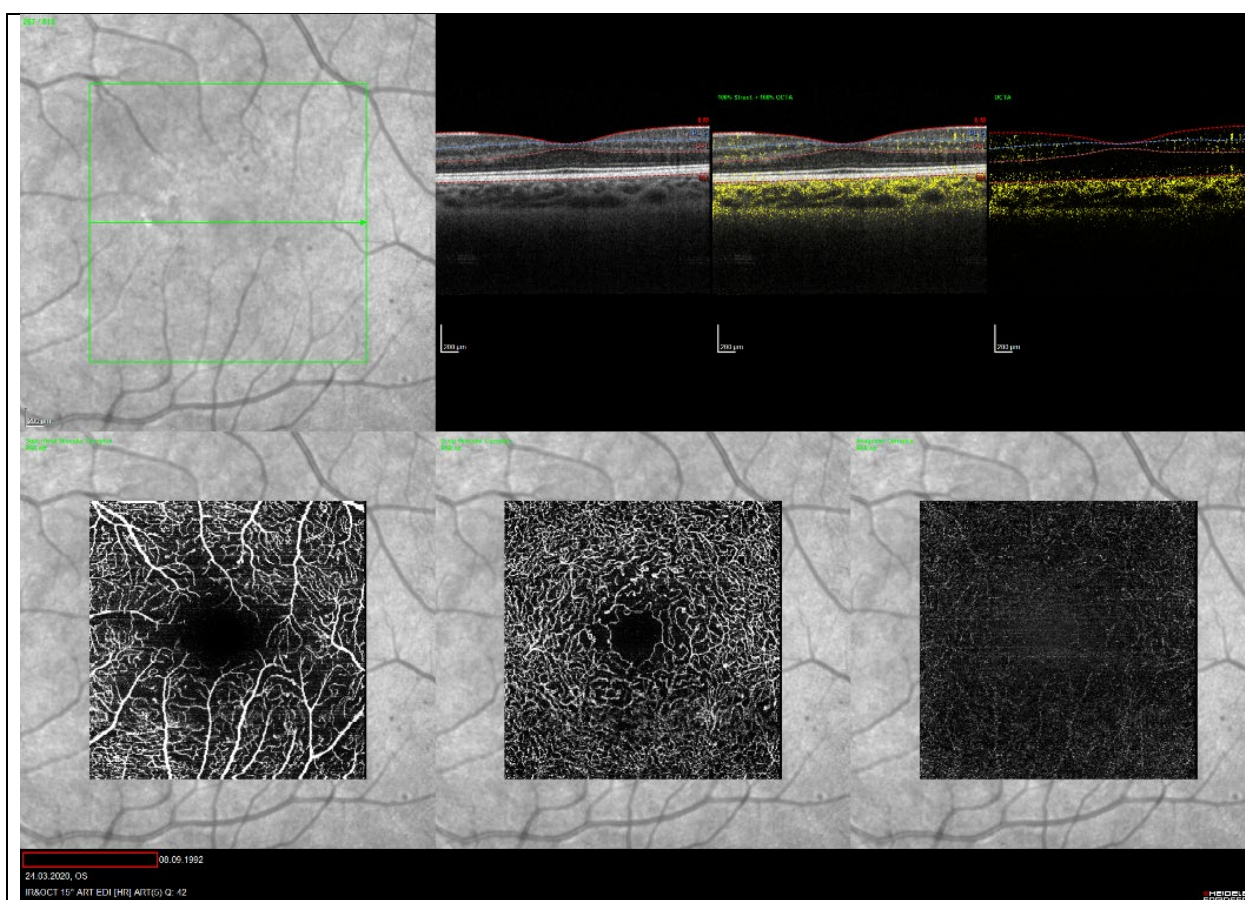


Рисунок 7. Протокол сканирования ОКТ в ангио режиме ART [HR] на приборе Spectralis HRA + OCT с модулем OCT-A «Heidelberg Engineering»

2.4. Автоматизированный анализ сосудистого русла сетчатки

Результаты ОКТ-А были обработаны с помощью оригинального программного обеспечения, разработанного совместно с к.ф.-м.н., в.н.с. И.Б. Гуревичем, к.ф.-м.н., в.н.с. В.В. Яшиной и магистром, аспирантом А.Т. Тлеубаевым, отдела №13 «Распознавание, защита и анализ информации» Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской Академии Наук (ФИЦ ИУ РАН) (номер патента RU2021680053), что позволило получить следующие объективные показатели: ФАЗ, процентное соотношение крупных и мелких капилляров, VAD, VSD, VDI и VCI как в SCP так и в DCP (рис. 8).

Для анализа снимков ОКТ-ангиографии применялся следующий алгоритм: к полученным с прибора изображениям применялась бинаризация, на основе бинаризованного изображения были получены изображения скелета сосудов и периметра сосудов. Далее было проведено вычисление признаков, основанных на площади ФАЗ и зон ишемии, которое сводится к поиску крупных по площади областей “черных” пикселей на бинаризованном изображении. Также с помощью программного обеспечения был использован пятииндексный количественный анализ, для обнаружения и оценки сосудистых аномалий. Таким образом, было разработано пространство признаков, на основании которого возможна идентификация патологических изменений в структуре сосудистых сплетений сетчатки.

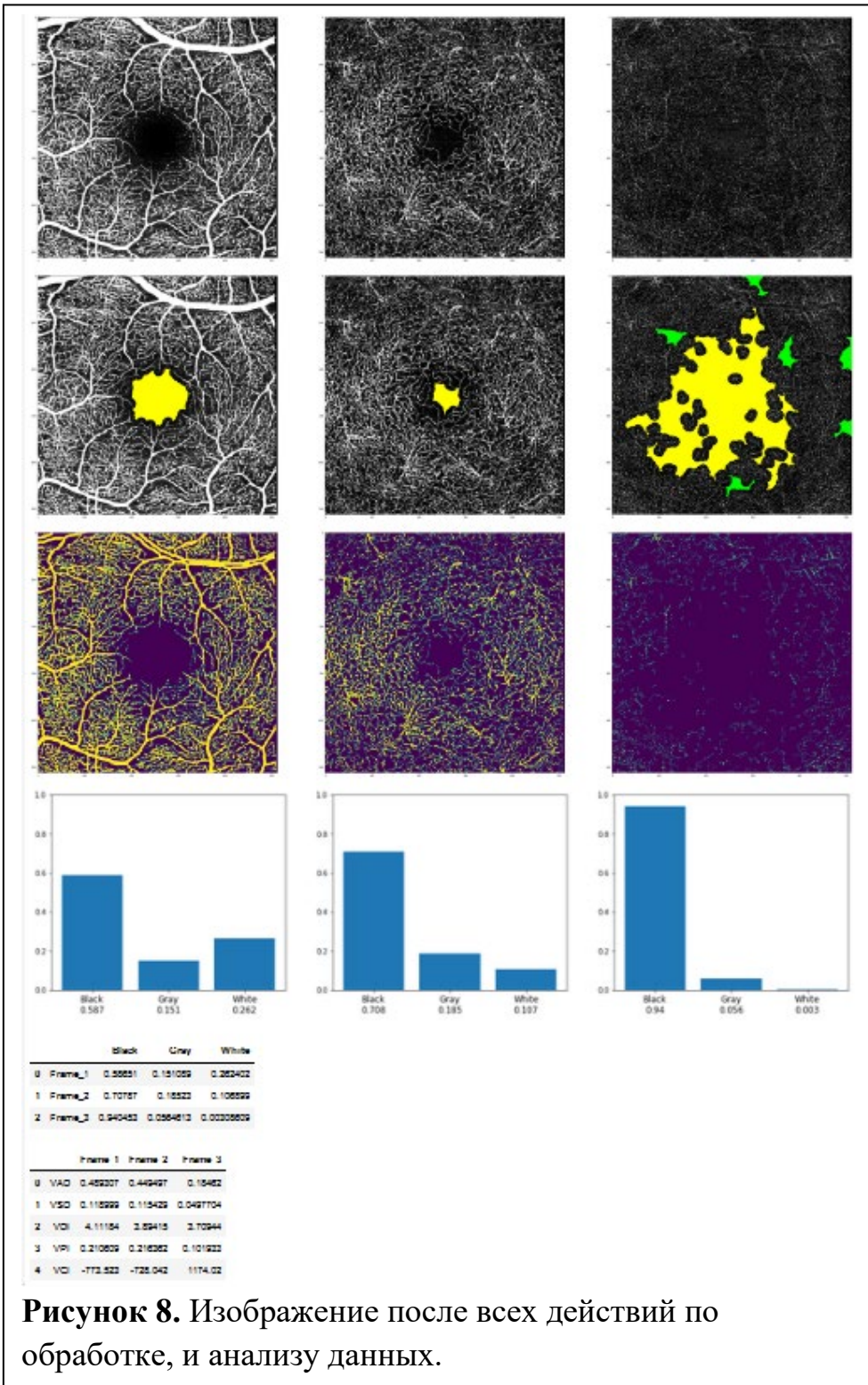


Рисунок 8. Изображение после всех действий по обработке, и анализу данных.

2.5 Результаты автоматизированного анализа морфометрических параметров сосудистого русла сетчатки у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Согласно поставленным задачам, на первом этапе исследования на базе Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской Академии Наук (ФИЦ ИУ РАН) было разработано оригинальное программное обеспечение, позволяющее производить количественный анализ параметров микроциркуляторного русла сетчатки в макулярной зоне по данным ОКТ-А. Основной целью разработки программного обеспечения являлось автоматическое вычисление морфологических характеристик, объективная оценка и представление данных анализа параметров ОКТ-А в количественном эквиваленте, на основе которых возможна оценка патологических изменений сосудов.

С помощью разработанного ПО были выполнены следующие задачи:

1. Определение локализации ФАЗ на загружаемых в программу ОКТ-ангиограммах;
2. Проведение обработки изображения на основании данных о локализации ФАЗ с целью получения количественной оценки параметра площади ФАЗ. Параметр площади ФАЗ при динамической его оценке позволяет судить о развитии ишемии макулярной зоны сетчатки;
3. Проведение обработки ОКТ-ангиограммы с целью визуализации комплекса сосудов, составляющих сосудистые сплетения сетчатки;

На основании данных, полученных при обработке изображения, проводить количественную оценку параметра VAD (через определение отношения площади сосудистого комплекса к площади изображения). Параметр VSD является интегративным в отражении процессов неоваскуляризации и степени выраженности ишемии сетчатки;

Проведение обработки ОКТ-ангиограммы с целью визуализации компонентов «сосудистого каркаса» (областей, в которых присутствуют сосуды, составляющие сосудистые сплетения сетчатки);

На основании данных, полученных при обработке изображения, проводить количественную оценку параметра извитости сосудов. Параметр извитости сосудов позволяет проводить раннюю оценку патологических изменений сосудов микроциркуляторного русла вследствие диабетической ретинопатии.

База изображений ОКТ-А, на основании которой было сформировано данное ПО, состоит из двух частей: первая часть представляет собой изображений глаз полностью здоровых людей, без нарушений сосудистого русла и т.п. Вторая группа содержит изображения глаз людей с подтвержденным диагнозом «сахарный диабет», эта же группа подразделяется на 3 подгруппы:

Изображения ОКТ-ангиограмм без патологических изменений (рис. 9А);

Изображения ОКТ-ангиограмм с начальными патологическими изменениями: увеличением ФАЗ, уменьшением VAD («пограничные» изменения) (рис. 9Б);

Изображения ОКТ-ангиограмм с более выраженными патологическими изменениями (рис. 9В).

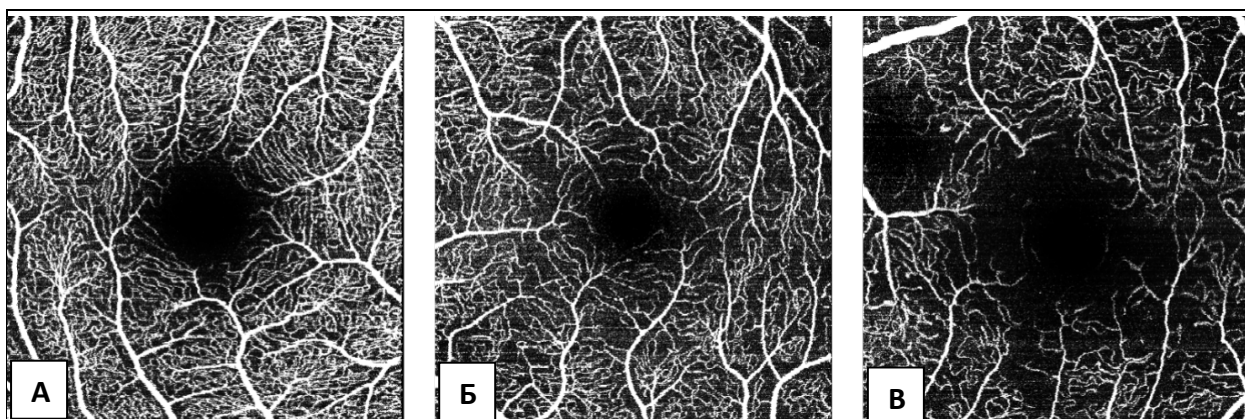


Рисунок. 9. Состояние сосудистого русла: **А.** без патологических изменений; **Б.** «пограничные» изменения; **В.** с патологическими изменениями.

В работе над анализом изображений ОКТ-ангиограмм использовались следующие наборы признаков:

Признаки, основанные на группировке пикселов различной яркости;

Признаки, основанные на отношении площади ФАЗ и зон ишемии;

Признаки, основанные на количественном анализе.

Данный спектр признаков был отобран разработчиками ПО совместно с клиницистами с целью решения поставленных задач.

Метод автоматизации обнаружения патологических изменений морфометрических характеристик глазного дна был осуществлен следующим образом: представленная на рисунке 10 алгоритмическая блок-схема подходит под определение дескриптивной алгоритмической схемы [76] и иллюстрирует процедуру формирования признаков для анализа ОКТ-ангиограмм. На схеме представлена последовательность выполнения всех действий по обработке изображений, а также связи, на основании которых формируются признаки.

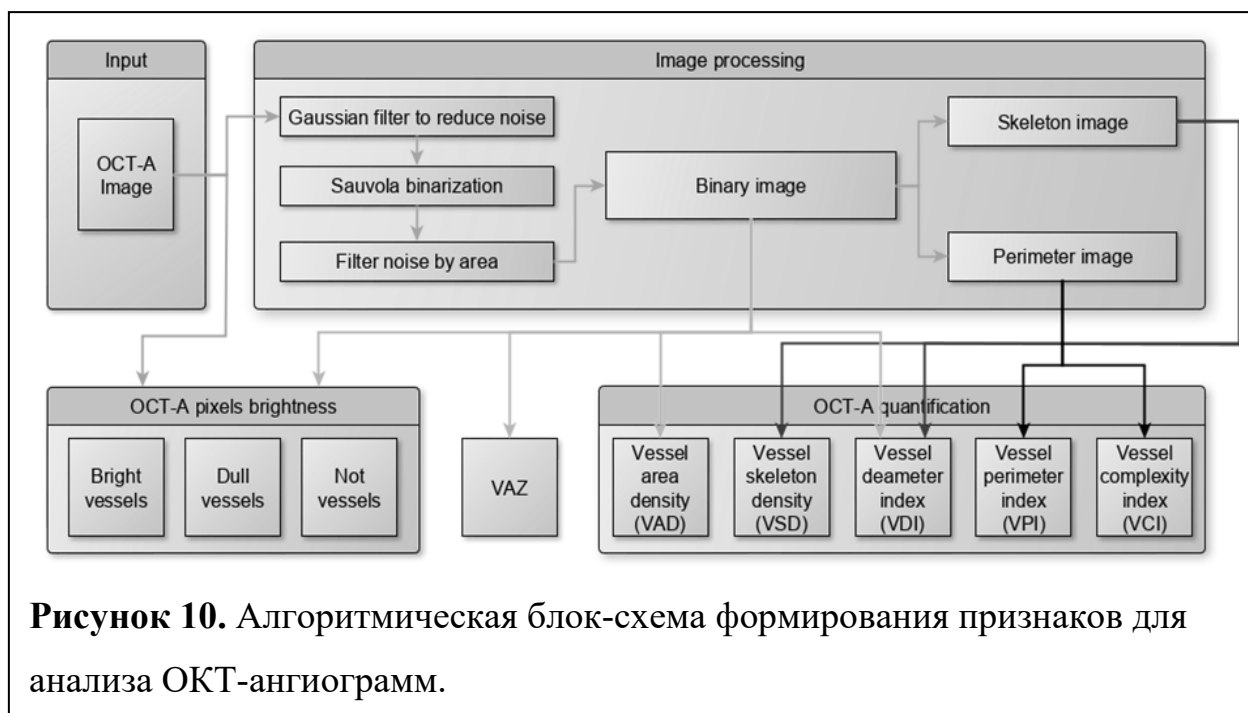


Рисунок 10. Алгоритмическая блок-схема формирования признаков для анализа ОКТ-ангиограмм.

Формирование признаков проводилось в два этапа: 1) предобработка изображения, целью которой является повышение качества изображения, фильтрация и уменьшение влияния различных шумов и артефактов, возникающих при снятии снимка на дальнейшее вычисление морфологических признаков, и 2) непосредственное формирование признаков

на основании оригинального изображения и полученных обработанных вариантов.

Первым этапом подготовки изображения из полного выделяются три изображения размерность 512x512 пикселей, представляющих собой три капиллярных сплетения сетчатки глаза SCP, DCP и аваскулярная зона (рис. 11.).

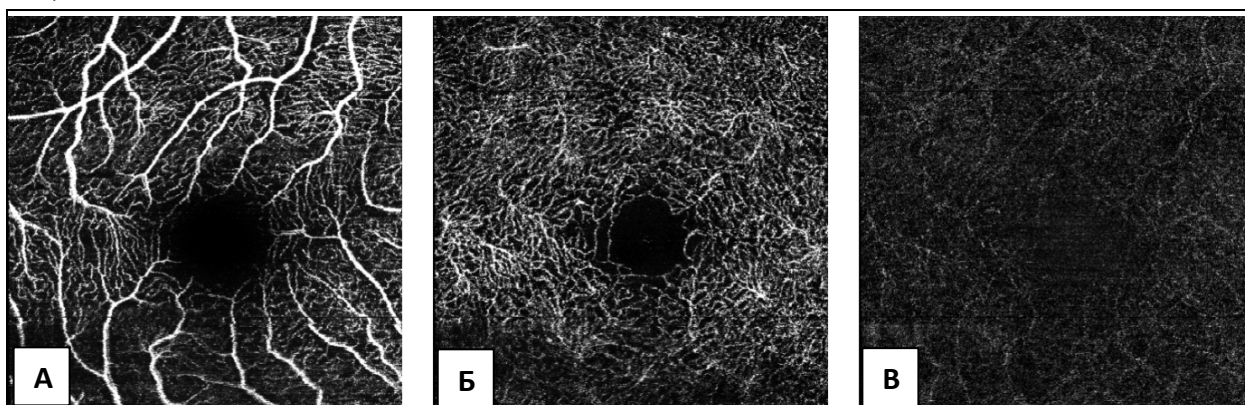
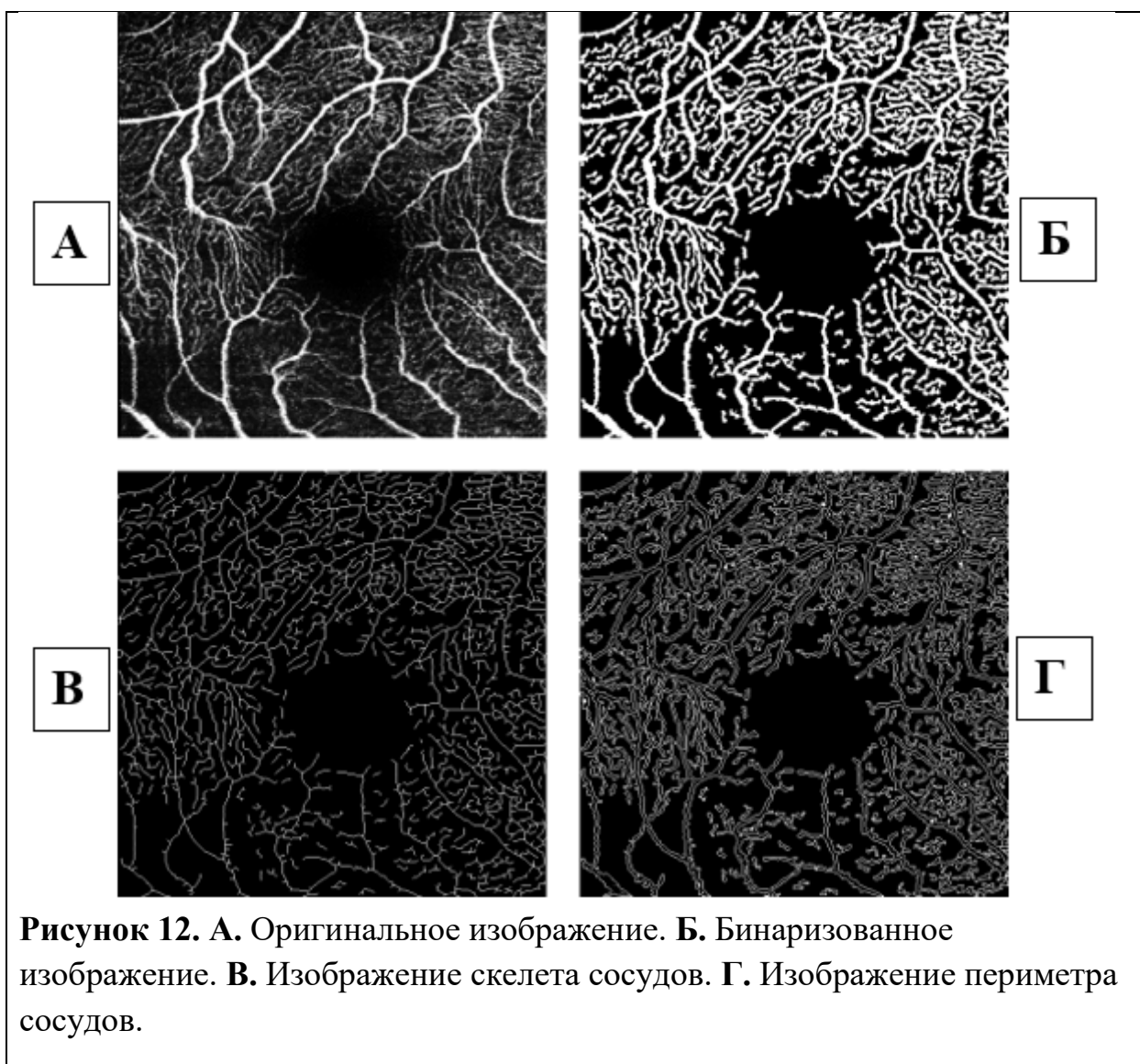


Рисунок. 11. Три капиллярных сплетения: А. SCP; Б. DCP; В. Аваскулярная зона.

Вторым этапом для уменьшения шума к каждому из трех изображений применяется фильтр Гаусса. Фильтр Гаусса также хорошо способствует выделению границ, т.к. уменьшает чувствительность детектора границ к шуму. К полученным изображениям применяется бинаризация Саувола. После процесса бинаризации вместе с сосудами также выделяются и шумы (мелкие компоненты) из-за неоднородности освещенности. Эти компоненты удаляются из изображения по площади. На основе бинаризованного изображения получают изображения скелета сосудов и изображение пикселей на границы (периметр) (рис. 12 А,Б,В,Г).



В процессе обсуждения задачи был предложен подход к классификации пикселей на основании их яркости. Но в отличие от работы João, V.V с соавторами [120], были подобраны оптимальные пороги, по которым можно было бы разделять пиксели не на два класса, а на три и посчитать их процентное соотношение ко всему изображению:

Все черные пиксели на бинаризованном изображении относились к группе “не сосуды” – аваскулярные зоны;

Для белых пикселей использовалась их изначальная яркость, если изначальная яркость была меньше первого порога, то пиксель также относился к “не сосуды”; если же яркость была выше первого порога, но ниже второго, то данный пиксель относился к группе “тусклые сосуды” – сосуды более мелкого калибра;

В случае же если яркость пикселя выше второго порога, то данный пиксель считался “ярким сосудом” – крупные сосуды.

Вычисление признаков, основанных на площади ФАЗ и зон ишемии, сводится к поиску крупных по площади областей “черных” пикселей на бинаризованном изображении. Также принят во внимание тот факт, что размеры ФАЗ при отсутствии патологических изменений не могут быть меньше определенного размера. У пациентов с СД ФАЗ имеет тенденцию к расширению. Поэтому к бинаризованному изображению была применена операция дилатации (расширения изображения), от полученного изображения был взят негатив. Таким образом, было получено изображение с ФАЗ и возможными зонами ишемии, которые мы фильтруем по площади.

Для обнаружения и оценки сосудистых аномалий с разных точек зрения был использован пятииндексный анализ. Данные пять индексов вычислялись с использованием следующих вычислений:

$\sum_{i=1, j=1}^n A_{(i,j)}$ сумма белых пикселей на бинаризованном изображении;

$\sum_{i=1, j=1}^n X_{(i,j)}$ сумма общего числа пикселей на изображении;

$\sum_{i=1, j=1}^n S_{(i,j)}$ сумма белых пикселей на изображении скелета;

$\sum_{i=1, j=1}^n P_{(i,j)}$ сумма белых пикселей на изображении периметра;

Плотность площади сосудов - vessel area density (VAD):

$$VAD = \frac{\sum_{i=1, j=1}^n A_{(i,j)}}{\sum_{i=1, j=1}^n X_{(i,j)}}$$

VAD измерялась в пиксель/пиксель, такое определение обеспечивает оценку реальной плотности сосудистых сплетений, поскольку учитывает как длину, так и диаметр сосудов. Однако проблемы могут возникать, когда одновременно происходит уменьшение сосудистого русла и расширение сосудов, что может приводить к ложноотрицательным результатам в отношении сосудистой патологии.

Плотность скелета сосудов - vessel skeleton density (VSD):

$$VSD = \frac{\sum_{i=1, j=1}^n S_{(i,j)}}{\sum_{i=1, j=1}^n X_{(i,j)}}$$

измеряется в пиксель/пиксель, такое определение обеспечивает оценку плотности сосудистых сплетений, учитывая только само существование сосуда, так как оценивается только длина сосуда, независимо от его диаметра. Поскольку каждый сосуд представлен в виде одной пиксельной линии, крупные и капиллярные сосуды в равной степени способствуют количественной оценке VSD. Поэтому по сравнению с VAD, VSD более чувствителен к уменьшению сосудистого русла.

Индекс диаметра сосудов - vessel diameter index (VDI):

$$VDI = \frac{\sum_{i=1, j=1}^n A(i, j)}{\sum_{i=1, j=1}^n S(i, j)},$$

измеряется в пиксель/пиксель, такое определение позволяет вычислить средний диаметр сосудов на изображении, но с помощью него не отображается изменение плотности сосудов. Индекс чувствителен к изменениям расширениям сосудов, но никак не учитывает его длину.

Индекс сложности сосудов - vessel complexity index (VCI):

$$VCI = \frac{(\sum_{i=1, j=1}^n P(i, j))^2}{4\pi \sum_{i=1, j=1}^n X(i, j)},$$

измеряется в пиксель²/пиксель, такое определение обеспечивает оценку сложности сосудистых сплетений, уменьшение сосудистого русла приводит к уменьшению сложности.

В итоге для каждого сосудистого слоя собирается следующий набор признаков: площадь темной зоны (ФАЗ и ишемии), занимаемая площадь “яркими сосудами”, “тусклыми сосудами”, “не сосудами”, VAD, VSD, VDI, VPI, VCI.

Для программного обучения тремя независимыми специалистами-офтальмологами была проведена разметка изображений. Использовались ОКТ-ангиограммы здоровых людей, пациентов СД1, но без видимых на ОКТ-А патологических изменений и с патологическими изменениями сосудистого русла, соответствующими ДР. Группы были разделены на два класса: условно здоровые и патология. Выборка также была разбита на две части, на

обучающую и тестовую, с равными долями каждого класса. В качестве классификатора использовался алгоритм «случайный лес». В результате обучения на тестовой выборке удалось достичь результата классификации 92%. Из полученного результата следует, что на основании используемых нами признаков, возможно достичь разделимости двух классов с высокой точностью. Применив обученный классификатор к изображениям из группы «пограничного» случая, было получено, что 58,3% изображений классифицируются как условно здоровые, остальные - с патологическими изменениями, что доказывает утверждение о том, что данные изменения находятся на «пограничной» стадии, когда патологические изменения уже начались, но они еще трудно определимы.

Из таблицы 4 видно, что частота ошибок при классификации здоровых ниже, соответственно, преобладала ошибка II рода (неверное принятие больного как здорового). Отсюда можно предположить следующее: снижение частоты ошибки II рода позволит точнее классифицировать пограничные случаи.

Таблица 4. Матрица ответов для двух классового классификатора.

	Ответ: больной	Ответ: здоровый
Здоровые/близко к норме	6,4%	93,6%
Патология	88,7%	11,3%
Пограничный	41,7%	58,3%

Вторым этапом для обучения были выбраны все три класса: условно здоровые, пограничные и больные. Выборка также была разбита на две части, с равными долями каждого класса. В этом эксперименте алгоритм классификации показал точность 71,4%. При более точном анализе результатов, было выявлено, что отдельная точность по классам дала следующие результаты: точность классификации условно здоровых 81,3%, точность классификации больных 78,9%, точность классификации пограничных случаев 40,4%. По сравнению с результатами двух-классового

алгоритма, точность классификации больных и здоровых снизилась, но не до критического уровня. Точность же пограничных случаев оказалась довольно низкая, из неправильно классифицированных изображений 37,3% были классифицированы как здоровые, остальные 22,3% как патологические. Результаты приведены в Таблице 5, из полученных результатов следует, что “пограничный” случай действительно очень близок и к здоровым и к патологическим, так сам этот класс практически равномерно распределяется на все три класса, так и в случае двух других ошибки в основном совершаются в сторону пограничного класса. Пока что на основании наших признаков не удастся классифицировать изображения с пограничным случаем на высоком уровне.

Таблица 5. Матрица ответов для трех классового классификатора.

	Ответ: больной	Ответ: здоровый	Ответ: пограничные
Здоровые/близок к норме	4,2%	81,3%	14,5%
Патология	78,9%	7,7%	13,4%
Пограничный	22,3%	37,3%	40,4%

На основании анализа корреляции между признаками и исследуемыми структурными, клиническими и функциональными параметрами можно подтвердить, что исследуемые признаки ОКТ-ангиограмм являются информативными диагностическими и прогностическими маркерами, а автоматизированный анализ с помощью предложенного алгоритма позволяет ускорить и оптимизировать процедуру интерпретации изображений ОКТ-ангиограмм.

2.6. Статистические методы обработки результатов исследования

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое ($p \leq 0,05$), делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент

ранговой корреляции Спирмена. Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия. Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делался вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционная связь считалась статистически значимой. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока, по которой характеристика тесноты корреляционной связи считалась значимой при $r \geq 0,05$. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. Полученные регрессионные модели позволяют по заданным значениям фактора x находить теоретические значения результивного признака y . В качестве показателя тесноты связи использовался линейный коэффициент корреляции r_{xy} . Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался квадрат линейного коэффициента корреляции R^2 , называемый коэффициентом детерминации. Коэффициент детерминации соответствует доле учтенных в модели факторов.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом и уровня статистической значимости.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Возможности и преимущества мультимодального подхода при скрининге пациентов с ДР.

В соответствии с задачами диссертационной работы, был проведен скрининг пациентов с сахарным диабетом 1 типа с использованием мультимодального подхода.

Применение ОКТ-А в качестве дополнения к рутинным методам обследования при скрининге (фотографирование глазного дна, ОКТ) позволило существенно повысить точность диагностики ДР у пациентов с отсутствием клинических признаков ДР по данным фотографирования глазного дна.

В результате обследования 174 глаз без офтальмоскопических признаков ДР, в 71 глазу (32,0%) на уровне SCP и в 104 глазах (37,8%) на уровне DCP были обнаружены МА, которые не визуализировались на фотографиях глазного дна. Также на 15 глазах (16,5%) было выявлено наличие ЛАЗ (табл. 6).

Таблица 6. Количественное и процентное соотношение стадии ДР и наличия МА и ЛАЗ в SCP и DCP.

Стадия ДР		МА в SCP		МА в DCP		ЛАЗ	
		НЕТ	ЕСТЬ	НЕТ	ЕСТЬ	НЕТ	ЕСТЬ
НЕТ	Кол-во	103	71	70	104	159	15
	%	72	32	77,8	37,8	58	16,5
Начальная НПДР	Кол-во	33	73	17	89	88	18
	%	23,1	32,9	18,9	32,4	32,1	19,8
Умеренная НПДР	Кол-во	3	36	1	38	18	21
	%	2,1	16,2	1,1	13,8	6,6	23,1
Тяжелая НПДР	Кол-во	1	5	0	6	1	5
	%	0,7	2,3	0	2,2	0,4	5,5
ПДР	Кол-во	3	37	2	38	8	32
	%	2,1	16,7	2,2	13,8	2,9	35,2
Всего	Кол-во	143	222	90	275	274	91
	%	100	100	100	100	100	100

ДР – диабетическая ретинопатия, МА – микроаневризмы, SCP – поверхностное капиллярное сплетение, DCP – глубокое капиллярное сплетение, ЛАЗ – локальные

Выявление МА и ЛАЗ на глазах без видимых офтальмоскопических проявлений ДР свидетельствует о высокой чувствительности ОКТ-А в диагностике ранних изменений ретинального сосудистого русла.

Клинический пример №1. Пациент Т. (№322) 28 лет проходил скрининговое обследование, в ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» МКОЗ: OD = с сф +0,5 = 1,2 = 90 по ETDRS, OS = с сф +0,5 цили +0,75 ось0 = 1,0 = 87 по ETDRS. Глазное дно: OD ДЗН бледно-розовый, границы четкие. Сосудистый пучок смещен в носовую сторону. Экскавация физиологическая. Артерии извиты, вены расширены, неравномерного калибра, соотношение 2:3. В макулярной зоне и на средней периферии без очаговой патологии. На ОКТ – ЦТС = 279 мкм, патологических изменений не обнаружено. На ОКТ-А было выявлено наличие ЛАЗ в основном в SCP и единичных МА как в SCP, так и в DCP (рис.13). На основании данных фотографирования глазного дна был поставлен диагноз: OU – Диабетическая ретинопатия отсутствует. Однако при последующем дообследовании с помощью ОКТ-А были выявлены МА на

уровне SCP и DCP, что позволяет установить диагноз: OU – Начальная НПДР и дать соответствующие рекомендации пациенту.

Следовательно, применение ОКТ-А на этапе скрининга пациентов с СД позволяет осуществить более детальную оценку сосудистого русла и, как следствие, более точно установить стадию ДР.

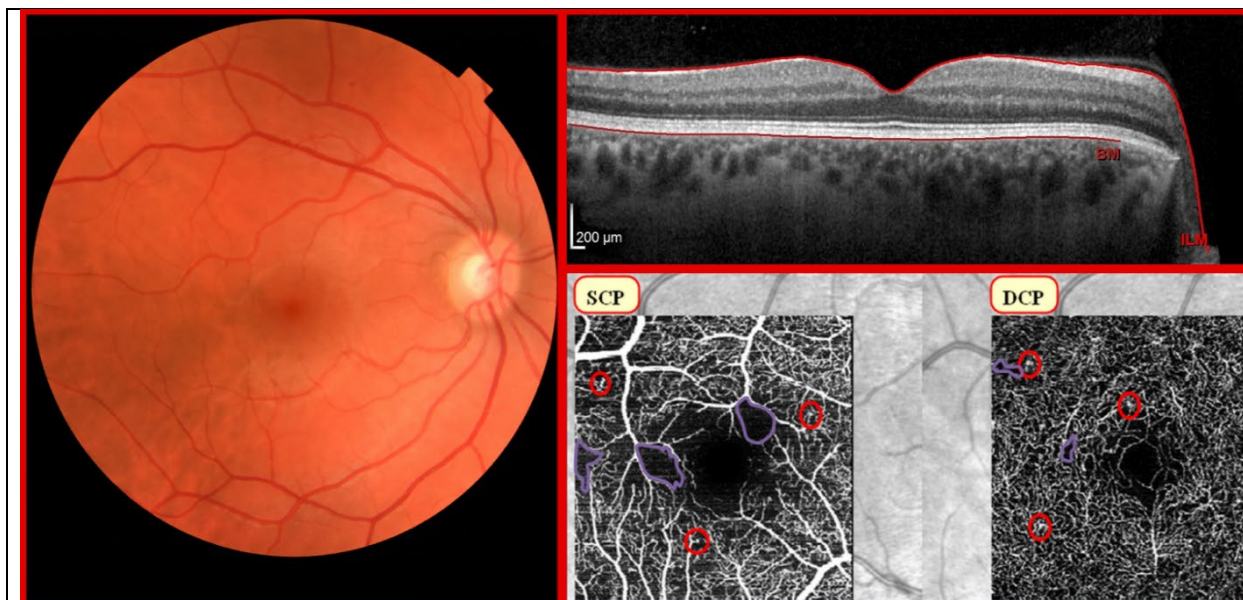


Рисунок 13. Клинический пример: Фото глазного дна (слева), ОКТ (справа сверху), ОКТ-А (справа снизу).

3.2 Особенности течения диабетической ретинопатии при различной степени тяжести клинических проявлений сахарного диабета

Согласно поставленным в исследовании задачам, были проанализированы закономерности между наличием ряда биомаркеров поражения микроциркуляторного русла сетчатки при ДР и тяжестью клинического течения СД первого типа. С этой целью был проведен корреляционный анализ количественных параметров изображений ОКТ-А и особенностей клинического течения СД. В результате был установлен ряд закономерностей, отражающих зависимость поражения сосудистого русла сетчатки от тяжести течения СД первого типа. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7. Корреляционная зависимость количественных параметров изображений ОКТ-А от особенностей клинического течения СД1.

Параметры		ФАЗ SCP	ФАЗ DCP	VAD SCP	VAD DCP	VSD SCP	VSD DCP	VDI SCP	VDI DCP	VCI SCP	VCI DCP
Возраст	Кк	0,54 **	0,62 **	-0,20 **	-0,25 **	-0,54 **	-0,49 **	0,55 **	0,70 **	0,54 **	0,52 **
Стаж СД	Кк	0,61 **	0,58 **	-0,45 **	-0,47 **	-0,60 **	-0,66 **	0,56 **	0,68 **	0,69 **	0,70 *
Уровень HbA1c	Кк	0,14	0,12 *	-0,14 **	-0,12 **	-0,10	-0,11	0,03	0,12 **	0,10	0,03
Стадия ДР	Кк	0,79 **	0,76 *	-0,48 **	-0,49 **	-0,69 **	-0,71 **	0,70 **	0,79 **	0,74 **	0,69 **
МКОЗ	Кк	0,22	-0,73 **	0,34 **	0,42 **	-0,36	-0,75 **	0,04	0,28 *	0,20	0,27

** - Корреляция значима на уровне 0,01; * - Корреляция значима на уровне 0,05

МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения; ФАЗ - фовеолярная аваскулярная зона; SCP/DCP- поверхностное/глубокое капиллярное сплетение; VAD – сосудистая плотность; VSD– скелетонизированная сосудистая плотность; VDI– индекс диаметра сосудов; VCI– индекс извитости сосудов.

В результате корреляционного анализа выявлена статистически значимая зависимость всех количественных параметров ОКТ-А от возраста пациентов и стажа СД ($p < 0,05$), кроме корреляции VAD SCP/DCP, которая оказалась очень низкой. Данная ассоциация вероятно обусловлена широким возрастным диапазоном исследуемой выборки, а также связью стажа СД 1 типа с возрастом, так как данный тип СД характеризуется манифестацией в основном в первых декадах жизни, соответственно, пациенты более старшего возраста с СД 1 типа, как правило, имеют больший стаж заболевания и часто более выраженные проявления ДР на глазном дне. С прогрессированием ДР происходит усугубление изменений сосудистого русла, а именно: расширение площади ФАЗ на уровне SCP ($K_k = 0,79$, $p = 0,00001$) и DCP ($K_k = 0,76$, $p = 0,032$); снижение VAD на уровне SCP ($K_k = -0,48$, $p = 0,00004$) и DCP ($K_k = -0,49$, $p = 0,00006$); VSD на уровне SCP ($K_k = 0,69$, $p = 0,00004$) и DCP ($K_k = 0,71$, $p = 0,00001$); увеличение VDI на уровне SCP ($K_k = 0,70$, $p = 0,00001$) и DCP ($K_k = 0,79$, $p < 0,0001$), а также увеличение VCI на уровне SCP ($K_k = 0,74$, $p = 0,00001$) и DCP ($K_k = 0,69$, $p = 0,00015$) (рис. 14). Данный факт позволяет предположить, что перечисленные параметры микроциркуляторного русла являются информативными в диагностике изменений микроциркуляторного русла у пациентов с СД на любых этапах развития диабетического поражения сосудов глазного дна. Опираясь на проведенные ранее исследования, мы оценивали сосудистую плотность совместно с параметром скелетонизированной плотности сосудов, который количественно определяет плотность сосудистых сплетений, учитывая только длину сосуда, независимо от его диаметра. В нашем исследовании коэффициент корреляции VSD больше, чем VAD во всех сплетениях, что доказывает большую чувствительность VSD к изменениям перфузии у пациентов с СД1. Параметр VDI отображает усредненный калибр сосуда, и мы видим, что с увеличением стажа СД идет расширение сосудов, и повышается их извитость, о чем свидетельствует выраженная корреляция с индексом извитости сосудов.

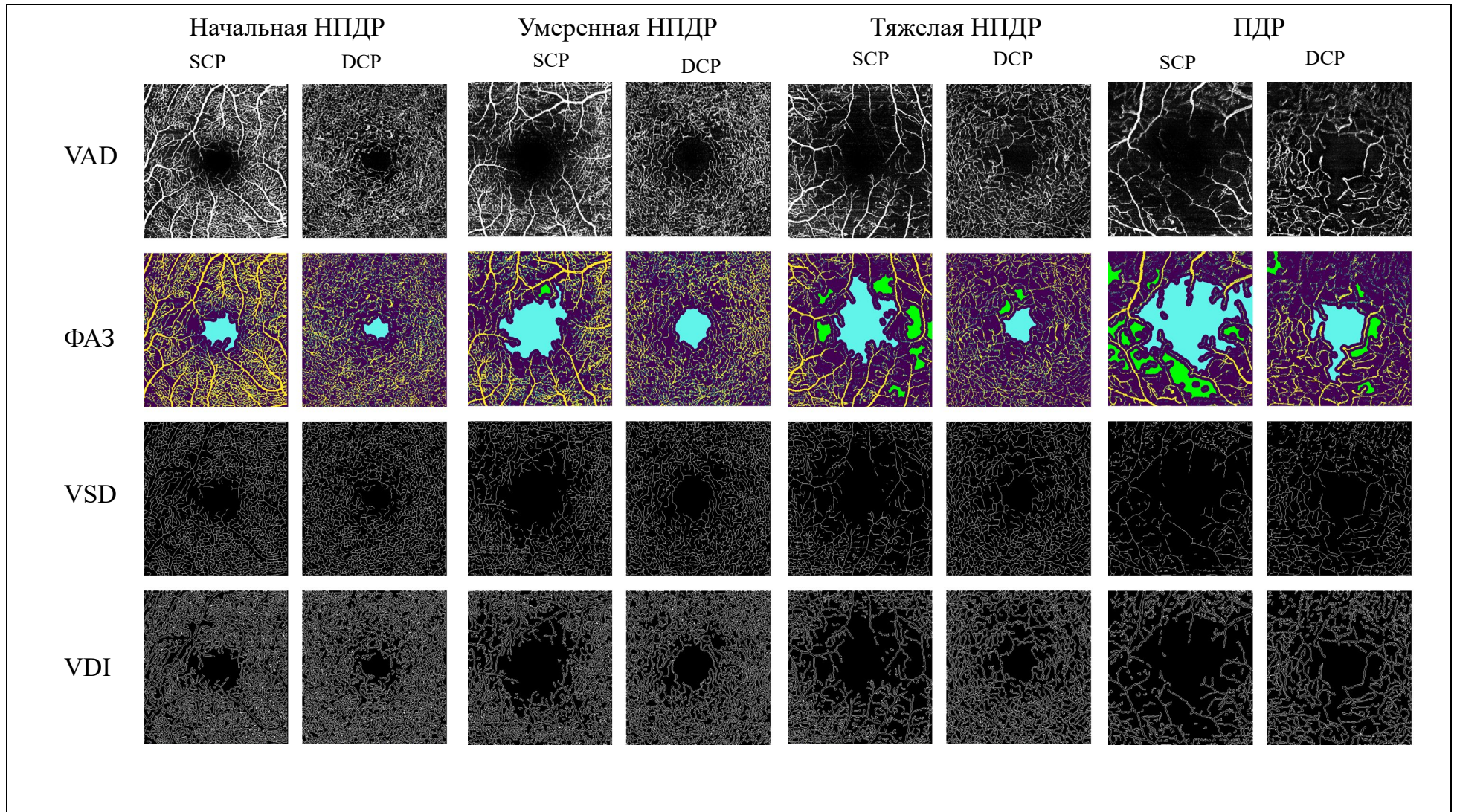


Рисунок 14. Изменение параметров сосудистой сети по мере прогрессирования ДР по данным ОКТ-А.

ФАЗ – фовеолярная аваскулярная зона; VCI – индекс извитости сосудов; VDI – индекс диаметра сосудов; VAD – плотность микрососудистой сети; VCI – скелетонизированная плотность микрососудистой сети.

При изучении влияния степени компенсации СД по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) была обнаружена обратная связь между данным показателем и VAD на уровне SCP ($K_k = -0,14$, $p = 0,009$) и DCP ($K_k = -0,12$, $p = 0,023$), а также VDI на уровне DCP ($K_k = 0,12$, $p = 0,008$), хотя и с низкой силой корреляции. Связь уровня HbA1c с другими показателями, отражающими микроциркуляцию сетчатки, не была подтверждена ($p > 0,05$). Следует отметить, что у исследуемой выборки пациентов была достигнута компенсация данного показателя в пределах целевого диапазона в условиях эндокринологического отделения стационара, в котором пребывали пациенты на протяжении периода исследования, что могло повлиять на результаты анализа. Однако целевой уровень HbA1c значительно выше у пациентов с длительным стажем СД и наличием осложнений, соответственно, доказанное наличие у таких пациентов патологических изменений VAD и VDI сетчатки является закономерным.

При изучении зависимости зрительных функций от изменений сосудистого русла, была выявлена обратная связь МКОЗ и площади ФАЗ на уровне DCP ($K_k = 0,73$, $p = 0,00002$), а также VSD на уровне DCP ($K_k = 0,754$, $p = 0,00006$). (табл. 7) Полученные данные свидетельствуют о возможной связи между ухудшением ретинальной перфузии в глубоком сосудистом слое и функцией наружных слоев сетчатки, в частности, фоторецепторного слоя с последующим прогрессирующим снижением МКОЗ по мере усугубления ишемических изменений в макулярной области. Учитывая, что большее количество пациентов было с незначительными изменениями на глазном дне (начальные стадии ДР), мы можем говорить о доклиническом анализе, что объясняет отсутствие связи остроты зрения с другими биомаркерами.

Клинические примеры

Клинический пример №2. Пациент А. (№189) МКОЗ OS = сф -3,5 = 1,0 = 90 баллов по ETDRS. Глазное дно: OS ДЗН бледно-розовый, границы четкие. Сосудистый пучок в центре. Экскавация физиологическая. Артерии незначительно извиты, вены расширены, неравномерного калибра, соотношение 2:3. В макулярной зоне без очаговой патологии, на периферии по ходу верхней височной аркады единичные микроаневризмы. По данным ОКТ-А: ФАЗ DCP = 0,0134; VSD DCP = 0,1224.

Диагноз: OS - нНПДР. (рис. 15а).

Клинический пример №3. Пациент Б. (№244) МКОЗ OD = сф-4,0 цилиндр -2,5 ось 130 = 0,6 = 74 по ETDRS. Глазное дно: OD ДЗН розовый, границы четкие. Сосудистый пучок смещен в носовую сторону. Экскавация физиологическая. Артерии извиты, вены расширены, неравномерного калибра, соотношение 2:3. В макулярной зоне и на средней периферии единичные микроаневризмы и твердые экссудаты. По данным ОКТ-А: ФАЗ DCP = 0,0491; VSD DCP = 0,0925.

Диагноз: OD - нНПДР. (рис. 15б).

Клинический пример №4. Пациент Б. (№248) МКОЗ OD = сф-1,25 цилиндр -1,25 ось 85 = 0,8 = 80 по ETDRS. Глазное дно: OD ДЗН розовый, границы четкие. Сосудистый пучок в центре. Экскавация физиологическая. Артерии извиты, вены расширены, неравномерного калибра, соотношение 2:3. В макулярной зоне и на средней периферии единичные твердые экссудаты, микроаневризмы, следы лазеркоагулятов. По данным ОКТ-А: ФАЗ DCP = 0,0216; VSD DCP = 0,0898.

Диагноз: OD - ПДР. (рис. 15в).

Клинический пример №5. Пациент А. (№214) МКОЗ OD = 0,5 = 70 баллов по ETDRS. Глазное дно: OD ДЗН бледно-розовый, границы четкие, с назальной стороны фиброзная пролиферация. Сосудистый пучок смещен в

носовую сторону. Экскавация физиологическая. Артерии незначительно извиты, вены слегка расширены, неравномерного калибра, соотношение 2:3. Парاماкулярно следы лазеркоагулятов. По периферии пигментированные следы лазеркоагулятов. По данным ОКТ-А: ФАЗ DCP = 0,0761; VSD DCP = 0,0558.

Диагноз: OD - ПДР. (рис. 15г).

Как видно на клинических примерах, МКОЗ зависит от площади ФАЗ и VSD в DCP, а именно: увеличение ФАЗ и снижение VSD в DCP являются биомаркерами снижения зрительных функций на любой стадии заболевания.

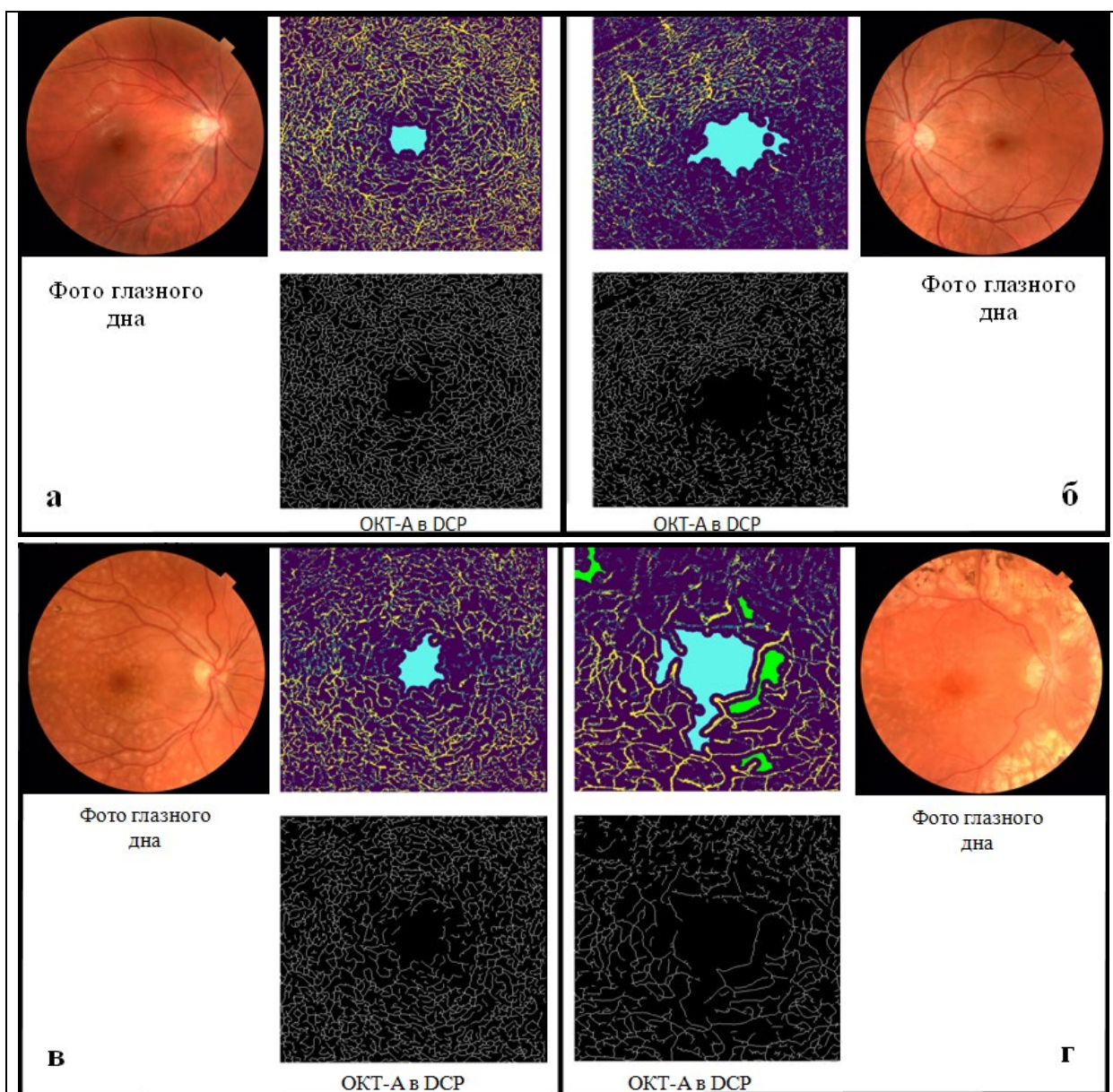


Рисунок 15. Клинический пример. Зависимость МКОЗ от состояния микрососудистой сети сетчатки в DCP.

а - нНПДР, МКОЗ OS = 1,0, **б** - нНПДР, МКОЗ OD = 0,6, **в** - ПДР, МКОЗ OD = 0,8, **г** - ПДР, МКОЗ OD = 0,5

Задачей следующего этапа исследования являлось проведение корреляционного анализ количественных параметров изображений ОКТ и особенностей клинического течения СД 1 (табл. 8).

Таблица 8. Корреляционная зависимость морфометрических показателей (ОКТ) и клинического течения СД1.

		ЦТС	RNFL ТТ	GCL++ ТТ	GCL+ ТТ	АМГ	ГРТ	DRIL	D_OPL	D_ELM	D_EZ
Полных лет	Кк	0,076	-0,093	-0,082	-0,068	-0,002	-0,037	-0,067	0,059	0,073	0,090
Стаж СД	Кк	0,025	-0,003	-0,027	-0,518*	0,655**	0,708**	0,545**	0,587**	0,078	0,634**
Уровень HbA1c	Кк	-0,004	-0,081	0,091	-0,001	0,086	-0,003	0,101	0,554**	0,064	-0,004
Стадия ДР	Кк	0,055	-0,067	-0,007	-0,522*	0,431*	0,599**	0,626**	0,500**	0,568**	0,603**
МКОЗ	Кк	0,032	0,077	-0,068	0,071	-0,091	-0,63*	-0,703**	-0,611**	-0,578**	-0,668**

** - Корреляция значима на уровне 0,01; * - Корреляция значима на уровне 0,05; Кк – коэффициент корреляции; ЦТС - центральная толщина сетчатки; RNFL ТТ - слой нервных волокон сетчатки; GCL+ - слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой сетчатки; GCL++ - включает слой нервных волокон макулярной области, слой тел ганглиозных клеток и их дендритов; АМГ – Активированная Микроглия; ГРТ – гиперрефлективные точки; DRIL - дезорганизация внутренних слоев сетчатки; D_OPL - дезорганизация наружного плексиформного слоя; D_ELM - дезорганизация наружной пограничной мембраны; D_EZ - дезорганизация эллипсоидной зоны.

В результате анализа была выявлена прямая связь между стажем СД, стадией ДР и GCL+ ($K_k = -0,518, p = 0,05$; $K_k = -0,522, p = 0,05$), наличием АМГ ($K_k = 0,655, p = 0,01$; $K_k = 0,431, p = 0$), наличием интратретинальных ГРТ на ОКТ ($K_k = 0,708, p = 0$; $K_k = 0,599, p = 0,05$), DRIL ($K_k = 0,545, p = 0,01$; $K_k = 0,626, p = 0$), D_OPL ($K_k = 0,587, p = 0,01$; $K_k = 0,500, p = 0$), D_EZ ($K_k = 0,634, p = 0,01$; $K_k = 0,403, p = 0$). Помимо прочего, выявлена прямая корреляционная связь между стадией ДР и D_ELM ($K_k = 0,568, p = 0,01$).

Полученные результаты могут косвенно свидетельствовать о прогрессировании нейродегенеративных изменений с увеличением стадии ДР, как было показано при анализе взаимосвязи параметров ОКТ-А и стадии ДР (табл. 7).

При исследовании зависимости зрительных функций от структурных изменений на ОКТ у пациентов с СД была выявлена обратная связь МКОЗ с наличием интратретинальных ГРТ на ОКТ ($K_k = -0,632, p = 0,05$), DRIL ($K_k = -0,703, p = 0,01$), D_OPL ($K_k = -0,611, p = 0,01$), D_ELM ($K_k = -0,578, p = 0,01$), D_EZ ($K_k = -0,668, p = 0$). Наружные слои сетчатки (в особенности эллипсоидная зона), визуализируемые на ОКТ, играют важную роль в зрительном цикле, а вовлечение внутренних слоев сетчатки (комплекса ганглиозных клеток) в виде DRIL ведет к нарушению нейрональной передачи сигнала. Данные комплексного анализа влияния изменения микроциркуляторных и структурных параметров на МКОЗ позволяют сделать вывод о том, что снижение VAD в макулярной области ведет к структурным нарушениям в виде альтерации как наружных, так и внутренних слоев сетчатки, затрагивая в том числе и фоторецепторы, что в конечном итоге выражается в снижении МКОЗ.

Среди остальных ОКТ биомаркеров (ЦТС, RNFL ТТ, GCL++) статистически значимых корреляционных связей с особенностями течения СД и зрительными функциями выявлено не было.

3.3. Влияние визуализируемых биомаркеров на течение диабетической ретинопатии

На следующем этапе исследования была изучена степень изменений микроциркуляторного русла сетчатки на различных стадиях ДР с помощью количественного анализа параметров ОКТ-А.

С этой целью были вычислены средние показатели параметров VAD, VSD, VDI, VCI в SCP и DCP для каждой из групп (минимальных и выраженных проявлений ДР) и произведен статистический анализ (сравнение средних показателей). Данные статистического анализа приведены в таблице 9.

		минимальные проявления	выраженные проявления
ФАЗ SCP	Средн.	0,06	0,10
	Ст. откл.	0,02	0,10
VAD SCP	Средн.	0,40	0,34
	Ст. откл.	0,05	0,08
VSD SCP	Средн.	0,10	0,08
	Ст. откл.	0,02	0,02
VDI SCP	Средн.	4,24	4,38
	Ст. откл.	0,17	0,21
VCI SCP	Средн.	-74,78	810,98
	Ст. откл.	1311,66	962,92
ФАЗ DCP	Средн.	0,03	0,08
	Ст. откл.	0,01	0,13
VAD DCP	Средн.	0,43	0,33
	Ст. откл.	0,05	0,09

VSD DCP	Средн.	0,11	0,08
	Ст. откл.	0,01	0,02
VDI DCP	Средн.	3,96	4,23
	Ст. откл.	0,12	0,17
VCI DCP	Средн.	-573,15	432,33
	Ст. откл.	896,73	1278,18

Для всех показателей $p=0$; **ФАЗ** – фовеолярная аваскулярная зона; **SCP/DCP**-поверхностное/глубокое капиллярное сплетение; **VAD** – сосудистая плотность; **VSD** – скелетонизированная сосудистая плотность; **VDI** – индекс диаметра сосудов; **VCI** – индекс извитости сосудов.

В результате сравнения параметров сосудистого русла между группами была выявлена тенденция к увеличению ФАЗ ($p=0$), снижению VAD и VSD ($p=0$) и увеличению VDI ($p=0$) и выраженному увеличению VCI на уровне SCP и DCP ($p=0$) соответственно в группе с выраженными проявлениями ДР.

Далее было произведено сравнение средних показателей параметров VAD, VSD, VDI, VCI на уровне SCP и DCP в зависимости по стадии ДР. В результате статистического анализа была выявлена тенденция к снижению VAD ($p=0$) и VSD ($p=0$) и увеличению VDI ($p=0$), VCI ($p=0$) на уровне SCP и DCP соответственно по мере увеличения стадии ДР. С целью более детального изучения изменения параметров микроциркуляторного русла на различных стадиях ДР было проведено попарное сравнение этих показателей для SCP (табл. 10) и DCP (табл. 11).

Уровень значимости попарного сравнения средних значений VAD в SCP для групп без ДР с начальной НПДР, умеренной НПДР, тяжелой НПДР и ПДР составляет $p \leq 0,01$, что доказывает наличие статистически достоверных различий между этими группами. При попарном сравнении групп начальной НПДР и умеренной НПДР значимость попарного сравнения достигает 1 ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий параметров микроциркуляторного русла между этими двумя группами. При сравнении групп

начальной НПДР с тяжелой НПДР и ПДР значимость попарного сравнения, как и в первом случае, меньше 0,05 ($p=0,01$ и 0 соответственно) что также указывает на наличие статистически значимых различий между группами. Не было выявлено статистически значимых различий также между группами умеренной НПДР и ПДР ($p=0,9$), тяжелой НПДР и ПДР ($p=1$).

Значимость попарного сравнения более 0,05 указывает на отсутствие статистически достоверных различий между группами без ДР и начальной НПДР ($p=1$), умеренной НПДР и тяжелой НПДР ($p=0,9$). При попарном сравнении остальных групп разница между ними была меньше 0,05. (табл. 11). При попарном сравнении средних значений VSD в SCP выявлено отсутствие разницы только между смежными группами с наличием ДР: нНПДР и уНПДР ($p=1$), уНПДР и тНПДР ($p=0,9$), тНПДР и ПДР ($p=1$) (табл. 10).

	Среднее значение и стандартное отклонение					Значимость попарного сравнения (с поправкой Бонферрони) $>0,05$
	1 Нет ДР	2 нНПДР	3 уНПДР	4 тНПДР	5 ПДР	
VA D	0,4152	0,3834	0,3572	0,3134	0,3210	2 и 3($p=1$); 3 и 5($p=0,9$); 4 и 5($p=1$)
	$\pm 0,0475$	$\pm 0,0555$	$\pm 0,0698$	$\pm 0,0458$	$\pm 0,0928$	
VSD	0,0992	0,0895	0,0828	0,0713	0,0734	2 и 3($p=1$); 3 и 4($p=0,9$); 4 и 5($p=1$)
	$\pm 0,0139$	$\pm 0,0158$	$\pm 0,0180$	$\pm 0,0120$	$\pm 0,0236$	
VDI	4,2024	4,3098	4,3402	4,4120	4,4239	2 и 3,4($p=1$); 3 и 4,5($p=1$); 4 и 5($p=1$)
	$\pm 0,1569$	$\pm 0,1716$	$\pm 0,1579$	$\pm 0,1676$	$\pm 0,2496$	
VCI	-358,5129	390,9770	770,7815	1198,3875	792,0572	2 и 3,4,5($p=1$); 3 и 4,5($p=1$); 4 и 5($p=1$)
	$\pm 1243,7323$	$\pm 1292,4581$	$\pm 1100,9808$	$\pm 170,3018$	$\pm 887,2595$	

VAD – сосудистая плотность; **VSD**– скелетонизированная сосудистая плотность; **VDI**– индекс диаметра сосудов; **VCI**– индекс извитости сосудов.

Таблица 11. Сравнительный анализ параметров микроциркуляторного русла на уровне DCP по данным ОКТ-А без ДР и при ДР различной степени тяжести.

	Среднее значение и стандартное отклонение					Значимость попарного сравнения (с поправкой Бонферрони) >0,05
	1 Нет ДР	2 нНПДР	3 уНПДР	4 тНПДР	5 ПДР	
VAD	0,4351	0,4282	0,3703	0,3451	0,2891	1 и 2(p=1); 3 и 4(p=0,9)
	±0,0483	±0,0478	±0,0828	±0,0309	±0,0818	
VSD	0,1108	0,1077	0,0901	0,0813	0,0675	1 и 2(p=0,9); 3 и 4(p=1); 4 и 5(p=1).
	±0,0146	±0,0149	±0,0217	±0,0080	±0,0207	
VDI	3,9384	3,9942	4,1384	4,2461	4,3192	4 и 5(p=1)
	±0,1046	±0,1322	±0,1425	±0,0507	±0,1600	
VCI	-622,2954	-492,4879	-101,1809	970,6342	871,7681	1 и 2,3,4(p=1); 2 и 3(p=1),4(p=0,9); 3 и 4(p=0,7); 4 и 5(p=0,8)
	±832,3272	±992,3216	±1382,6518	±1214,2557	±969,4529	

VAD – сосудистая плотность; **VSD**– скелетонизированная сосудистая плотность; **VDI**– индекс диаметра сосудов; **VCI**– индекс извитости сосудов.

В результате попарного сравнения параметров микроциркуляторного русла было выявлено отсутствие статистически достоверных различий по параметру VSD на уровне DCP в группах: без ДР и нНПДР (p= 0,9), уНПДР и тНПДР (p=1), тНПДР и ПДР (p=1). (табл. 11)

Биомаркеры VAD и VSD в DCP в группе нНПДР достоверно не отличаются от группы без ДР, что может свидетельствовать либо о более раннем развитии ишемии, либо о том, что на стадии нНПДР этот процесс недостаточно

выражен. В то же время, состояние VAD в SCP существенно изменяется с началом манифестации заболевания ($p=0$ для VAD и VSD). Отсутствие изменений VSD как в SCP, так и в DCP между тяжелыми стадиями ДР могут свидетельствовать о компенсации/стабилизации заболевания, или так как на фоне ишемии при ПДР развивается неоваскуляризация и происходит перераспределение кровотока, что подтверждается отсутствием различий по параметру VAD в SCP, так как новообразованные сосуды в основном сконцентрированы в SCP.

Было выявлено, что среднее значение параметра VDI увеличивается по мере развития ДР как в SCP так и в DCP, причем разница между группами в DCP существенно выше. (табл. 10 и 11) Это связано с тем, что VDI высчитывается как средняя толщина сосудов из всех присутствующих на изображении. То есть, если на ОКТ-А присутствуют только сосуды большого калибра, то VDI будет больше, чем если на изображении будет много мелких сосудов, что логично отражает развитие ишемии в процессе прогрессирования заболевания.

При анализе значимости попарного сравнения средних значений VCI в SCP разница была обнаружена только между группой с отсутствием ДР и группами с нНПДР ($p=0$), уНПДР ($p=0$), тНПДР ($p=0,013$) и ПДР ($p=0$). (табл. 10) Наличие статистически достоверных различий среди средних значений VCI DCP было только между группой ПДР с группами без ДР ($p=0$), нНПДР ($p=0$) и уНПДР ($p=0,01$), между остальными группами статистически достоверных различий выявлено не было (табл. 11). Данный факт можно объяснить увеличением извитости сосудов по мере прогрессирования ДР, но это утверждение касается только непролиферативной стадии. При развитии неоваскуляризации происходит перераспределение кровотока и снижение сосудистой извитости.

Клинические примеры

Клинический пример №6. Пациент Ф. (№247) МКОЗ: OS = цилиндр -0,75 ось 80 = 1,25 = 90 по ETDRS Глазное дно: OS ДЗН розовый, границы четкие. Сосудистый пучок в центре. Экскавация физиологическая. Артерии извиты, вены расширены, неравномерного калибра, соотношение 2:3. В макулярной зоне и на средней периферии единичные микроаневризмы и твердые эксудаты. По данным ОКТ: ЦТС=286; RNFL=108; GCL++=114; GCL+=76. По данным ОКТ-А: ФАЗ SCP =0,04; ФАЗ DCP =0,02; VAD SCP =0,420; VSD SCP =0,097; VDI SCP =4,298; VCI SCP =-1472,593; VAD DCP =0,445; VSD DCP =0,113; VDI DCP =3,945; VCI DCP =-896,970.

Диагноз: OS - нНПДР. (рис. 16а).

Клинический пример №7. Пациент Б. (№236) МКОЗ: OS = сферический -0,75 цилиндр -1,25 ось 15 = 0,6 = 85 по ETDRS. Глазное дно: OS ДЗН бледно-розовый, границы четкие. Сосудистый пучок в центре. Экскавация физиологическая. Артерии незначительно извиты, вены слегка расширены, неравномерного калибра, соотношение 2:3. В макулярной зоне и на средней периферии умеренное количество микроаневризм и твердых эксудатов. По данным ОКТ: ЦТС=265; RNFL=83; GCL++=101; GCL+=69. По данным ОКТ-А: ФАЗ SCP =0,05; ФАЗ DCP =0,02; VAD SCP =0,416; VSD SCP =0,099; VDI SCP =4,164; VCI SCP =-1501,516; VAD DCP =0,413; VSD DCP =0,104; VDI DCP =3,986; VCI DCP =-1266,675.

Диагноз: OS - уНПДР. (рис. 16б).

На данных клинических примерах видно, что у пациентов с начальной и умеренной НПДР статистически значимых различий, среди ОКТ и ОКТ-А биомаркеров, выявлено не было ($p > 0,05$) (рис. 16).

Клинический пример №8. Пациент Н. (№272) МКОЗ: OS = сферический -1,25 цилиндр -0,5 ось 100 = 1,0 = 84 по ETDRS. Глазное дно: OS ДЗН бледно-розовый, границы четкие. Сосудистый пучок в центре. Экскавация физиологическая. Артерии

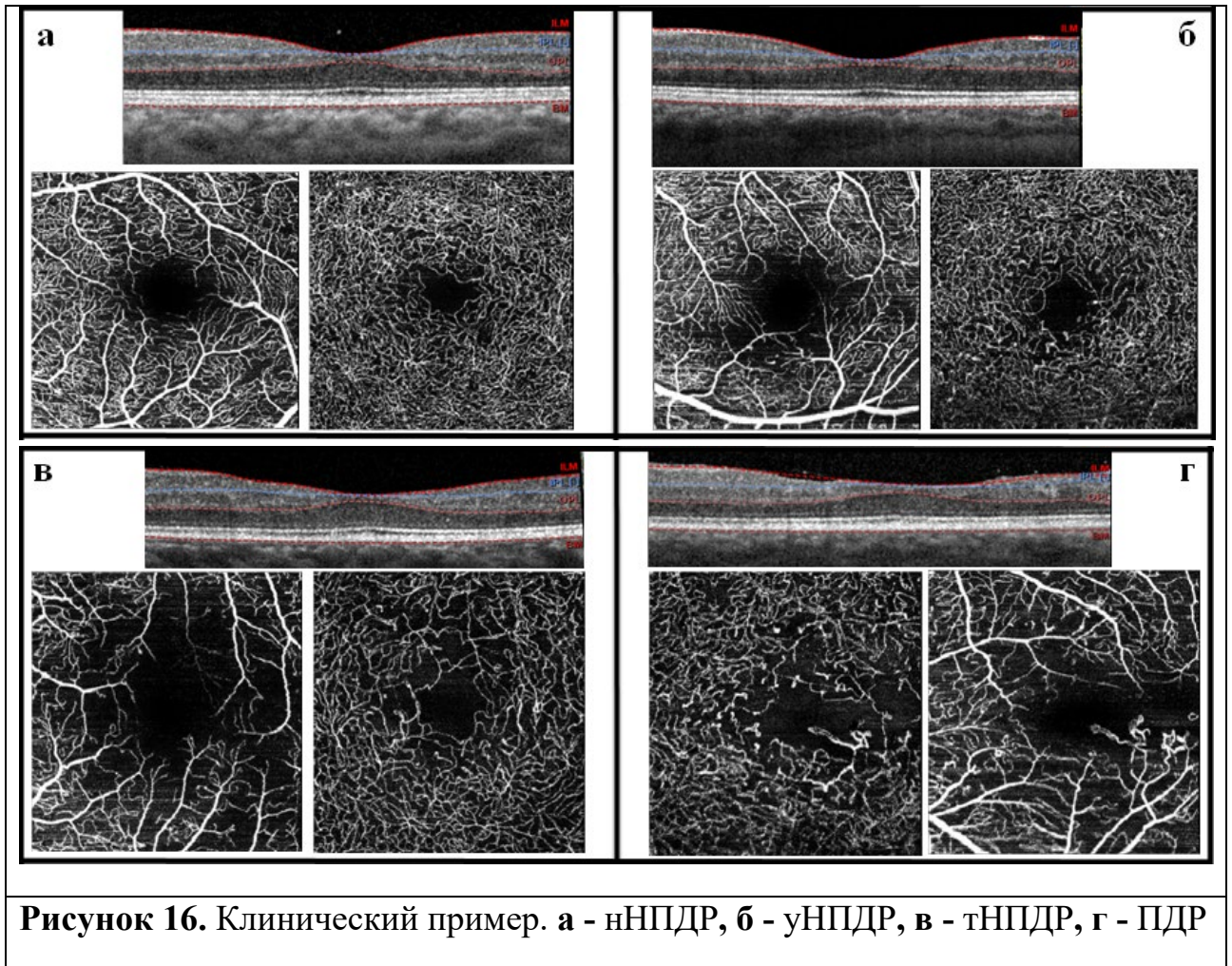
сужены, вены расширены, полнокровны, неравномерного калибра, соотношение 1:3. В макулярной зоне и на средней периферии множественные микроаневризмы, пигментированные следы лазеркоагулятов. Состояние после лазеркоагуляции недостаточного объема. По данным ОКТ: ЦТС=275 RNFL=145; GCL++=125; GCL+=87. По данным ОКТ-А: ФАЗ SCP =0,12; ФАЗ DCP =0,03; VAD SCP =0,256; VSD SCP =0,058; VDI SCP =4,372; VCI SCP =1030,731; VAD DCP =0,350; VSD DCP =0,083; VDI DCP =4,203; VCI DCP =1502,963.

Диагноз: OS - тНПДР. (рис. 16. в).

Клинический пример №9. Пациент П. (№234) МКОЗ: OS = сф-0,75 цили-0,5 ось 18 = 0,6 = 78 по ETDRS. Глазное дно: OS ДЗН бледно-розовый, границы четкие. Сосудистый пучок почти в центре. Эксакация физиологическая. Артерии незначительно извиты, вены слегка расширены, неравномерного калибра, соотношение 2:3. В макулярной зоне и на средней периферии множественные микроаневризмы и твердые эксудаты. На средней периферии Тяж пролиферации с неоваскуляризацией. По данным ОКТ: ЦТС=299 RNFL=102; GCL++=105; GCL+=60. По данным ОКТ-А: ФАЗ SCP =0,09; ФАЗ DCP =0,04; VAD SCP =0,309; VSD SCP =0,068; VDI SCP =4,535; VCI SCP =1152,160; VAD DCP =0,334; VSD DCP =0,077; VDI DCP =4,315; VCI DCP =1424,071.

Диагноз: OS - ПДР. (рис. 16 г).

На данных клинических примерах видно что у пациентов с тяжелой НПДР и ПДР статистически значимых различий, среди ОКТ и ОКТ-А биомаркерами, также не было выявлено ($p>0,05$) (рис. 16).



Оценка влияния предиктивных биомаркеров на прогрессирование ДР проводилась с помощью модели множественной линейной регрессии. Регрессионный анализ выявил зависимость ряда ОКТ и ОКТ-А биомаркеров от ДР. В результате было выявлено, что VAD, VPI и VCI в DCP на 55% (сила влияния 2,82, -3,41, 0,9) а в SCP на 33% (сила влияния 1,66, -2,19, -0,05) взаимосвязаны со степенью прогрессирования ДР (табл. 12).

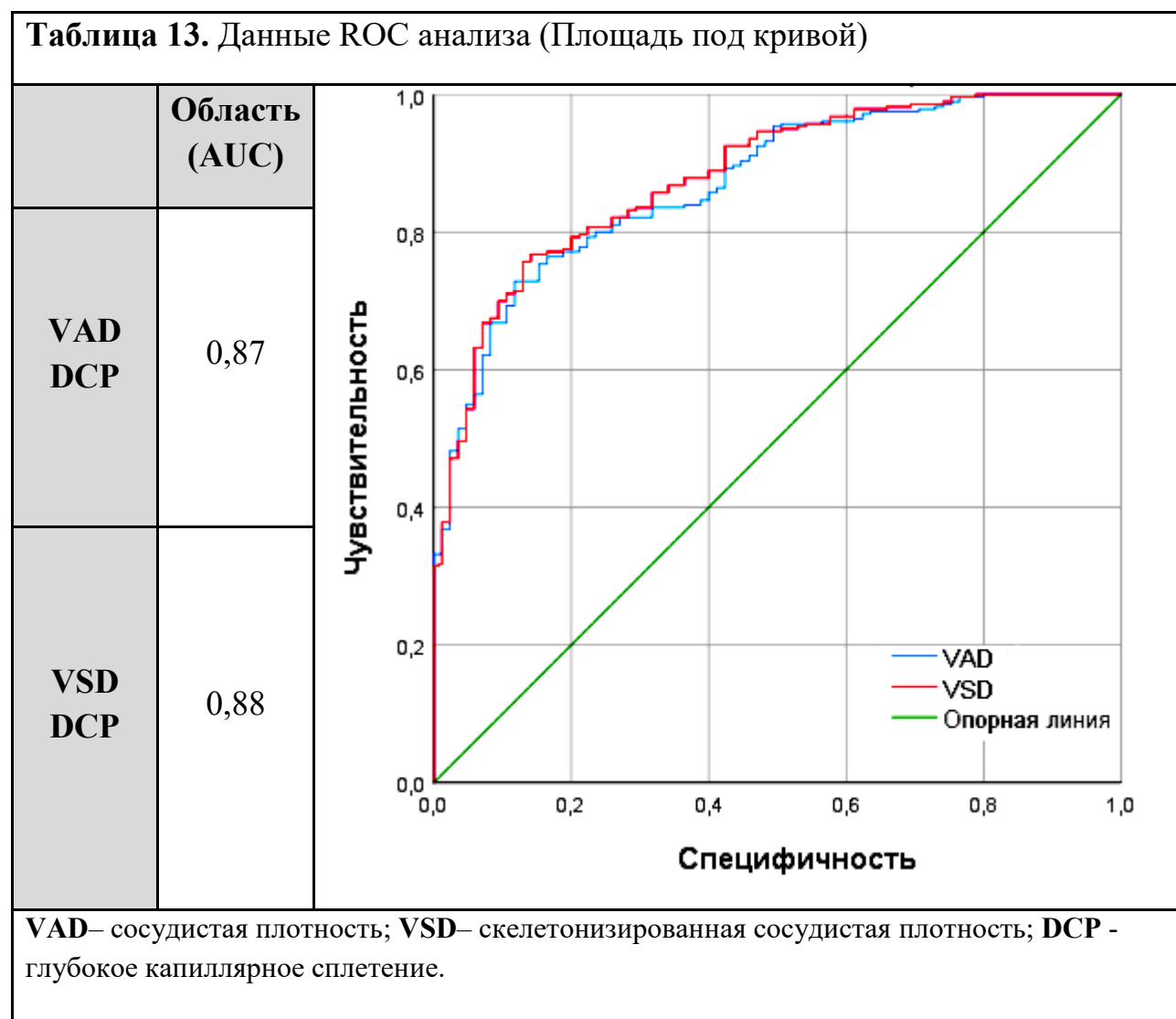
Таблица 12. Параметры регрессионного уравнения для исследуемой группы.

$R^2 = 0,65$	β	p
VDI DCP	0,88	0,00
D EZ	0,19	0,00
ЛАЗ	0,15	0,00
D OPL	0,14	0,00
VSD DCP	2,73*	0,00
ГРТ	0,10	0,01
VAD DCP	-2,24*	0,01
МА DCP	0,10	0,01
МА SCP	0,10	0,02
ФАЗ DCP	-0,07	0,26
GCL++ TT	0,04	0,38
VAD SCP	-0,50	0,46
ETDRS	-0,04	0,49
АМГ	0,02	0,49
VSD SCP	0,47	0,55
VCI SCP	0,03	0,57
ФАЗ SCP	0,03	0,63
DRIL	0,02	0,63
VDI SCP	0,02	0,90
D ELM	0,00	0,96
VCI DCP	0,00	0,99

β - Стандартизованные коэффициенты; p – Значимость; **ФАЗ** - фовеолярная аваскулярная зона **VAD**– сосудистая плотность; **VSD**– скелетонизированная сосудистая плотность; **VDI**– индекс диаметра сосудов; **VCI**– индекс извитости сосудов; **SCP/DCP** - поверхностное/глубокое капиллярное сплетение **ЦТС** - центральная толщина сетчатки; **RNFL TT** - слой нервных волокон сетчатки; **GCL+** - слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой сетчатки; **GCL++** - включает слой нервных волокон макулярной области, слой тел ганглиозных клеток и их дендритов; **АМГ** – Активированная Микроглия; **ГРТ** – гиперрефлективные точки; **DRIL** - дезорганизация внутренних слоев сетчатки; **D_OPL** - дезорганизация наружного плексиформного слоя; **D_ELM** - дезорганизация наружной пограничной мембраны; **D_EZ** - дезорганизация эллипсоидной зоны.

В результате достоверно значимое ($p < 0,05$) влияние оказывали только 9 параметров ОКТ-А, которые с 54% вероятностью разделяют выборку на 2 группы. При этом, VAD DCP и VSD DCP выделялись значительно более высоким коэффициентом ($\beta = -2,24$ и $\beta = 2,73$ соответственно), следовательно, эти

биомаркеры вносят значительно больший вклад в развитие ДР по сравнению с остальными биомаркерами. Для того, чтобы подтвердить диагностическую эффективность метода, эти показатели были подвергнуты ROC анализу, в результате которого была выявлена наибольшая информативность показателя VSD DCP ($AUC=0,88$) (табл. 13).



Следующим этапом исследования являлось изучение взаимовлияния ОКТ и ОКТ-А биомаркеров при ДР, с этой целью был проведен корреляционный анализ (табл. 14).

Таблица 14. Корреляционный анализ морфометрических показателей (ОКТ) с квантитативными параметрами изображений ОКТ-А.

		$\Phi A3$ SCP	$\Phi A3$ DCP	VAD SCP	VSD SCP	VDI SCP	VCI SCP	VAD DCP	VSD DCP	VDI DCP	VCI DCP
ЦТС	Кк	-0,74 **	-0,59 **	0,28 **	0,26 **	-0,13 *	-0,07	0,10	0,09	-0,05	0,06
RNFL TT	Кк	-0,09	-0,09	0,16 **	0,15 **	-0,13 *	-0,10 *	0,05	0,04	0,01	-0,01
GCL+ + TT	Кк	-0,20 **	-0,05	0,56 **	0,55 **	-0,25 **	-0,18 **	0,05	0,05	-0,03	0,08
GCL+ TT	Кк	-0,21 **	-0,13 *	0,61 **	0,59 **	-0,25 **	-0,20 **	0,17 **	0,17 **	-0,13 *	0,02
AMГ	Кк	0,07	0,06	-0,15 **	-0,15 **	0,11 *	0,02	-0,16 **	-0,17 **	0,19 **	0,03
ГРТ	Кк	0,19 **	0,15 **	-0,54 **	-0,54 **	0,50 **	0,51 **	-0,54 **	-0,56 **	0,63 **	0,51 *
DRIL	Кк	0,07	0,18 **	-0,14 **	-0,14 **	0,19 **	0,04	-0,22 **	-0,23 **	0,22 **	0,18 **
D_OP L	Кк	0,02	0,20 **	-0,11 *	-0,11 *	0,09	0,11 *	-0,27 **	-0,28 **	0,27 **	0,09
D_EL M	Кк	0,06	0,17 **	-0,13 *	-0,11 *	-0,04	0,06	-0,16 **	-0,16 **	0,13 *	0,11 *
D_EZ	Кк	0,19 **	0,26 **	-0,23 **	-0,22 **	0,50 **	0,05	-0,56 **	-0,56 **	0,58 **	0,51 **

** - Корреляция значима на уровне 0,01; * - Корреляция значима на уровне 0,05; Кк – Коэффициент корреляции; ЦТС - центральная толщина сетчатки; RNFL TT - слой нервных волокон сетчатки; GCL+ - слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой сетчатки; GCL++ - включает слой нервных волокон макулярной области, слой тел ганглиозных клеток и их дендритов; AMГ – Активированная Микроглия; ГРТ – гиперрефлективные точки; DRIL - дезорганизация внутренних слоев сетчатки; D_OPL - дезорганизация наружного плексиформного слоя; D_ELM - дезорганизация наружной пограничной мембраны; D_EZ - дезорганизация эллипсоидной зоны.

В результате была обнаружена достоверная корреляционная связь ($K_k > 0.5$) среди следующих биомаркеров: обратная корреляционная связь между ЦТС с

площадью ФАЗ в SCP и DCP ($K_k = -0,74, p = 0,00005, K_k = -0,59, p = 0,00003$); ГРТ и VAD, а также VSD в SCP ($K_k = -0,54, p = 0,00009$ и $K_k = -0,54, p = 0,00006$) и DCP ($K_k = -0,54, p = 0,00002$ и $K_k = -0,56, p = 0,00007$ соответственно); D_EZ с VAD и VSD в DCP ($K_k = -0,56, p = 0,00003$ и $K_k = -0,56, p = 0,00009$ соответственно). Прямая корреляционная связь между: GCL++ с VAD и VSD в SCP ($K_k = 0,56, p = 0$ и $K_k = 0,55, p = 0$); GCL+ с VAD и VSD в SCP ($K_k = 0,61, p = 0$ и $K_k = 0,59, p = 0$); ГРТ с VDI в SCP и DCP ($K_k=0,50, p = 0$ и $K_k=0,61, p = 0$), VCI в SCP и DCP ($K_k = 0,51, p=0,00005$ и $K_k = 0,51, p = 0,0431$); D_EZ VDI в SCP и DCP ($K_k = 0,50, p = 0,0143$ и $K_k = 0,58, p = 0,00001$) и VCI в DCP ($K_k = 0,51, p=0,00002$).

При сравнении средних показателей ОКТ по двум группам (минимальных и выраженных проявлений ДР), значимая разница между ними прослеживалась только у параметров: дезорганизация OPL, ELM, EZ и DRIL, а также ГРТ, АМГ, GCL++ ТТ и ЦТС (табл. 15).

Таблица 15. Сравнительный анализ морфометрических показателей (ОКТ) в группах с минимальными и выраженными проявлениями ДР.

ДР группы	минимальные проявления		выраженные проявления	
	Средн.	Ст. откл.	Средн.	Ст. откл.
D EZ*	0,03	0,16	0,32	0,47
D ELM*	0	0	0,05	0,21
D OPL*	0,01	0,1	0,2	0,4
DRIL*	0	0,06	0,09	0,29
ГРТ*	0,24	0,61	0,95	0,84
Актив Микроглия*	0,53	0,5	0,73	0,45
GCL+ ТТ	73,6	8,9	73,33	16,1
GCL++ ТТ*	109,97	7,77	115,92	22,16

RNFL TT	107,66	10,97	107,04	22,2
ЦТС*	259,46	25,56	274,24	71,9

* - значимость ($p \leq 0.05$); **ЦТС** - центральная толщина сетчатки; **RNFL TT** - слой нервных волокон сетчатки; **GCL+** - слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой сетчатки; **GCL++** - включает слой нервных волокон макулярной области, слой тел ганглиозных клеток и их дендритов; **АМГ** – Активированная Микроглия; **ГРТ** – гиперрефлективные точки; **DRIL** - дезорганизация внутренних слоев сетчатки; **D_OPL** - дезорганизация наружного плексиформного слоя; **D_ELM** - дезорганизация наружной пограничной мембраны; **D_EZ** - дезорганизация эллипсоидной зоны.

При анализе результатов значимости попарного сравнения ОКТ биомаркеров по стадиям ДР (табл.16), получены следующие результаты: RNFL_TT не изменяется при сравнении групп с отсутствием ДР с нНПДР и уНПДР, нНПДР с уНПДР, ПДР с нНПДР и уНПДР ($p=1$ во всех случаях), но в группе с ПДР происходит снижение среднего показателя RNFL_TT (с 107 до 104,6). Статистически значимых различий между группой с отсутствием ДР и ПДР выявлено не было ($p=0,36$). Толщина GCL++ значимо не изменяется между группами без ДР с уНПДР и ПДР, уНПДР с ПДР ($p=1$).

Таблица 16. Сравнительный анализ морфометрических показателей (ОКТ) в группах без ДР и с ДР различной степени тяжести.

	Ср. Знач. и ст. отклон.					Значимость попарного сравнения (с поправкой Бонферрони) $>0,5$
	1 Нет ДР	2 нНПДР	3 уНПДР	4 тНПДР	5 ПДР	
RNFL TT	107,82 $\pm 10,36$	107,41 $\pm 11,94$	107,18 $\pm 16,84$	122,3 $\pm 14,08$	104,6 $\pm 26,79$	1 и 2,3; 2 и 3,5; 3 и 5
GCL ++	111,08136 7,362884	108,1493 8,095832	111,3468 12,95713	128,3333 16,36935	118,514 28,43136	1 и 3,5; 3 и 5

RNFL TT - слой нервных волокон сетчатки; **GCL+** - слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой сетчатки; **GCL++** - включает слой нервных волокон макулярной области, слой тел ганглиозных клеток и их дендритов

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) — это микрососудистое заболевание, возникающее из-за долгосрочных последствий диабета и приводящее к повреждению сетчатки, что в конечном итоге приводит к слепоте. Это наиболее частая причина развития слепоты среди взрослого трудоспособного населения в западном мире [117].

В настоящее время методики визуализации имеют значительную информативность в скрининге диабетической ретинопатии, играют важную роль в выборе вида терапии и прогнозировании функциональных результатов. Разнообразие современных методов визуализации глазного дна позволяет использовать мультимодальный подход в диагностике. В связи с этим все более актуальным становится поиск новых клинических, лабораторных и визуализируемых биомаркеров, а также изучение их влияния на прогрессирование заболевания и ответ на терапию [78]. Преимуществом оценки визуализируемых биомаркеров является неинвазивная оценка состояния сетчатки и сосудистой оболочки глаза *in vivo*, сопоставимого с гистологической картиной, при этом возможна оценка как структурных изменений ткани сетчатки, так и параметров микроциркулярного русла [143].

Оптимизация скрининга ДР путем его автоматизации и максимального повышения информативности является актуальным диагностическим вопросом. Многочисленные исследования посвящены количественному анализу визуализируемых биомаркеров глазного дна у пациентов с СД, им придается все большее значение как на этапе скрининга ДР, так и при мониторинге течения заболевания и терапии. Однако информативность ряда биомаркеров требует дополнительного изучения, а автоматизированный анализ с помощью

специально разработанного ПО может предоставить алгоритмы обработки, основанные на мультимодальной визуализации [40].

Большинство исследований, посвященных изучению микроциркуляторного русла при СД проведены на малых выборках и, что более важно, без учета типа СД. СД 1 и СД 2 имеют значительные патофизиологические различия, пациенты с СД 2 типа отличаются более старшим возрастом и коморбидностью, что может сказываться на оценке изображений ОКТА.

В связи с этим, была поставлена цель данной работы: изучение влияния отображаемых биомаркеров на течение диабетической ретинопатии на фоне СД 1 типа.

Исходя из поставленной цели, в исследование было включено 187 пациентов (365 глаз) с СД1 без сопутствующих глазных заболеваний, которые были разделены по группам в соответствии со стадией СД установленной при первом визите. Для программного обучения в исследование была включена контрольная группа пациентов без СД и патологических изменений глазного дна (42 пациента, 80 глаз).

Пациенты были включены в исследование при соответствии следующим критериям: наличие СД 1 типа без признаков ДР на глазном дне или с ДР любой стадии, отсутствие клинически значимого ДМО, размер ПЗО не более 24 мм.

Исключены пациенты, не способные соблюдать требования исследования и проходить процедуры исследования, пациенты с ДМО, кистозным макулярным отёком вследствие эпиретинального фиброза с витреомакулярной тракцией в начале исследования, синдромом Ирвина-Гасса, Ретинальными Венозными Оклюзиями (РВО); а также при невозможности получения фотографий глазного дна, изображений ОКТ и ОКТ-А должного качества для проведения анализа вследствие различных причин; витреоретинальные операции на исследуемом глазу в анамнезе и любые другие глазные заболевания, которые могут повлиять на анализ результатов.

В результате проведения скрининга пациентов с СД 1 типа с использованием мультимодального подхода было установлено, что применение ОКТ-А в качестве дополнения к рутинным методам обследования при скрининге (фотографирование глазного дна, ОКТ) позволило существенно повысить точность диагностики ДР у пациентов с отсутствием клинических признаков ДР по данным фотографирования глазного дна. В результате обследования 174 глаз без признаков ДР, в 71 глазу (32,0%) на уровне SCP и в 104 глазах (37,8%) на уровне DCP были обнаружены МА, которые не визуализировались на фотографиях глазного дна. Также на 15 глазах (16,5%) были выявлены ЛАЗ.

При изучении связи клинических особенностей СД от ОКТ-А биомаркеров, была выявлена статистически достоверная зависимость возраста пациентов и стажа СД от всех количественных параметров ОКТ-А ($p < 0,05$). Корреляционный анализ зависимости параметров ОКТ-А от стадии ДР также показал, что с прогрессированием ДР происходит усугубление изменений сосудистого русла, а именно: увеличение ФАЗ на уровне SCP ($K = 0,788$, $p = 0$) и DCP ($K = 0,764$, $p = 0,03$); снижение VAD на уровне SCP ($K = -0,476$, $p = 0$) и DCP ($K = -0,485$, $p = 0$); VSD на уровне SCP ($K = 0,692$, $p = 0$) и DCP ($K = 0,713$, $p = 0$); увеличение VDI на уровне SCP ($K = 0,698$, $p = 0$) и DCP ($K = 0,787$, $p < 0,01$), а также увеличение VCI на уровне SCP ($K = 0,735$, $p = 0$) и DCP ($K = 0,694$, $p = 0$) сплетений. При изучении влияния степени компенсации СД по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) была обнаружена обратная связь между данным показателем и VAD на уровне SCP ($K = -0,136$, $p = 0$) и DCP ($K = -0,119$, $p = 0,05$), а также VDI на уровне DCP ($K = 0,117$, $p < 0,05$). Влияние уровня HbA1c на другие показатели микроциркуляции сетчатки не было подтверждено ($p > 0,05$). При изучении зависимости зрительных функций от изменений сосудистого русла, была выявлена обратная связь МКОЗ и ФАЗ на уровне DCP ($K = 0,728$, $p = 0$), а также VSD на уровне DCP ($K = 0,754$, $p = 0$).

Проведение корреляционного анализа количественных параметров изображений ОКТ и особенностей клинического течения СД показало, что существует прямая

связь между стажем СД, стадией ДР и GCL+ ($K_k = -0,518, p = 0,05$; $K_k = -0,522, p = 0,05$), наличием АМГ ($K_k = 0,655, p = 0,01$; $K_k = 0,431, p = 0$), наличием интравитреальных ГРТ на ОКТ ($K_k = 0,708, p = 0$; $K_k = 0,599, p = 0,05$), DRIL ($K_k = 0,545, p = 0,01$; $K_k = 0,626, p = 0$), D_OPL ($K_k = 0,587, p = 0,01$; $K_k = 0,500, p = 0$), D_EZ ($K_k = 0,634, p = 0,01$; $K_k = 0,403, p = 0$). Также была выявлена прямая корреляционная связь между стадией ДР и D_ELM ($K_k = 0,568, p = 0,01$).

При исследовании зависимости зрительных функций от структурных изменений на ОКТ у пациентов с СД была выявлена обратная связь МКОЗ с наличием интравитреальных ГРТ на ОКТ ($K_k = -0,632, p = 0,05$), DRIL ($K_k = -0,703, p = 0,01$), D_OPL ($K_k = -0,611, p = 0,01$), D_ELM ($K_k = -0,578, p = 0,01$), D_EZ ($K_k = -0,668, p = 0$). Среди остальных ОКТ биомаркеров (ЦТС, RNFL TT, GCL++) статистически значимых корреляционных связей с особенностями течения СД и зрительной функцией выявлено не было.

При изучении степени изменений микроциркуляторного русла сетчатки на различных стадиях ДР с помощью количественного анализа параметров ОКТ-А была выявлена тенденция к увеличению ФАЗ ($p=0$), снижению VAD и VSD ($p=0$) и увеличению VDI ($p=0$) и выраженному увеличению VCI на уровне SCP и DCP ($p=0$) соответственно в группе с выраженными проявлениями ДР.

С целью исследования зависимости ряда биомаркеров ОКТ-А от стадии ДР была выявлена тенденция к снижению VAD ($p=0$) и VSD ($p=0$) и увеличению VDI ($p=0$), VCI ($p=0$) на уровне SCP и DCP соответственно по мере увеличения стадии ДР. При попарном сравнении этих показателей для SCP и DCP было выявлено отсутствие статистически достоверных различий по параметру VSD на уровне DCP в группах: без ДР и нНПДР ($p=0,94$), уНПДР и тНПДР ($p=1$), тНПДР и ПДР ($p=1$). Биомаркеры VAD и VSD в DCP в группе нНПДР также достоверно не отличались от группы без ДР. Также было показано, что состояние VAD и VSD в SCP существенно изменяется с началом манифестации заболевания ($p=0$).

Было выявлено, что среднее значение параметра VDI увеличивается по мере развития ДР как в SCP так и в DCP, причем разница между группами в DCP существенно выше ($p=0$).

При анализе значимости попарного сравнения средних значений VCI в SCP разница была обнаружена только между группой с отсутствием ДР и группами с нНПДР ($p=0$), уНПДР ($p=0$), тНПДР ($p=0,013$) и ПДР ($p=0$). Наличие статистически достоверных различий среди средних значений VCI DCP было между группой ПДР с группой без ДР ($p=0$), нНПДР ($p=0$) и уНПДР ($p=0,01$), между остальными группами по стадиям ДР статистически достоверных различий выявлено не было.

Полученные результаты отражают тенденцию к изменению ряда параметров структуры нейросенсорной сетчатки и микроциркуляторного русла глазного дна в зависимости от стадии ДР и особенностей клинического течения СД1, обуславливающую необходимость применения мультимодального подхода и программ автоматизированной обработки изображений в скрининге ДР.

ВЫВОДЫ

1. На репрезентативной выборке, включающей данные 365 глаз пациентов с сахарным диабетом 1 типа, исследованы возможности использования мультимодального диагностического подхода (цифровое изображение глазного дна, данных стандартной оптической когерентной томографии и с подключением ангио режима) в повышении точности диагностики ДР.
2. Разработанный автоматизированный анализ изображений ОКТ-А позволяет ускорить и оптимизировать процедуру интерпретации полученных изображений, в результате обучения удалось достичь результата классификации в 92%.
3. Выявлена прямая корреляционная зависимость стадии ДР при СД 1 типа и размерами фовеолярной аваскулярной зоны ($K_k=0,79/0,76$ $p=0,01$), индексом извитости ($K_k=0,74/0,69$ $p=0,01$) и индексом диаметра сосудов ($K_k=0,7/0,79$ $p=0,01$); обратная корреляционная зависимость стадии диабетической ретинопатии у пациентов с СД 1 типа и сосудистой плотности ($K_k=0,48/0,49$ $p=0,01$) и скелетонизированной сосудистой плотности ($K_k=0,69/0,71$ $p=0,01$) как в глубоком, так и в поверхностном ретинальном сплетении.
4. Установлена обратная связь между уровнем гликированного гемоглобина и сосудистой плотностью на уровне поверхностного ($K_k=-0,14$, $p=0,009$) и глубокого ($K_k=-0,12$, $p=0,023$) капиллярных сплетений, а также индексом диаметра сосудов на уровне глубокого капиллярного сплетения сетчатки ($K_k=0,12$, $p=0,008$).
5. Доказано, что максимально корригируемая острота зрения зависит от площади фовеолярной аваскулярной зоны ($K_k=0,73$ $p=0,01$) и скелетонизированной сосудистой плотности ($K_k=0,75$ $p=0,01$) глубокого капиллярного сплетения ретинального сосудистого русла.
6. Показано, что прогрессирование ДР при СД1 сопровождается нейродегенеративными процессами: уменьшением толщины слоя ганглиозных клеток ($K_k=0,52$ $p=0,01$), площади дезорганизации: внутренних слоев сетчатки

($K_k=0,63$ $p=0,01$) наружного плексиформного слоя ($K_k=0,5$ $p=0,01$); наружной пограничной мембраны ($K_k=0,57$ $p=0,01$) и эллипсоидной зоны ($K_k=0,6$ $p=0,01$), и провоспалительными изменениями: увеличением количества активированной микроглии ($K_k=0,43$ $p=0,01$) и гиперрефлективных точек ($K_k=0,6$ $p=0,01$),

7. При попарном сравнении начальной непролиферативной и умеренной непролиферативной ДР, а также тяжелой непролиферативной и пролиферативной ДР, статистически значимых различий между ОКТ и ОКТ-А биомаркерами выявлено не было ($p>0,05$). Найдены статистически значимые различия между ОКТ и ОКТ-А биомаркерами в группах с начальной непролиферативной, тяжелой непролиферативной и пролиферативной ДР ($p=0,01$ и 0 , соответственно).

8. Выявлены клинически значимые отображаемые биомаркеры, влияющие на развитие ДР у пациентов с сахарным диабетом первого типа: изменения сосудистой плотности, индекса периметра сосудов и индекса извитости сосудов в глубоком капиллярном сплетении с вероятностью в 55% (сила влияния 2,82, -3,41, 0,9) и в поверхностном капиллярном сплетении с вероятностью в 33% (сила влияния 1,66, -2,19, -0,05).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с СД 1 типа рекомендовано проведение ежегодного скринингового обследования, включающего в себя фотографирование глазного дна, ОКТ и ОКТ-А. Данные методики позволяют выявить самые незначительные изменения, а наличие базы данных пациентов дает возможность оценить динамику течения заболевания, что обеспечивает персонализированный подход к терапии.

Рекомендовано проведение ОКТ-А на этапе скрининга пациентов с СД с целью выявления микрососудистых изменений глазного дна на доклиническом этапе.

На этапе скрининга пациентов с СД 1 типа рекомендовано использование программного обеспечения с целью автоматизированного разделения пациентов на группы с патологическими изменениями и без патологии для определения дальнейшей тактики ведения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов Ю.С, Залевская А.Г, Карпова И.А, и др. Факторы, влияющие на прогрессирование диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа после перевода на инсулинотерапию. РМЖ «Клиническая офтальмология» - 2005 - №3 - С.110
2. Астахов Ю.С., Нероев В.В., Шестакова М.В., Зайцева О.В., Охоцимская Т.Д., Рябина М.В., Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н., Липатов Д.В., Кононенко Д.В. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». М.: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», 2020. 70 с.
3. Билецкая В.А., Липатов Д.В. Поиск биомаркеров диабетической ретинопатии и ее осложнений в стекловидном теле и внутриглазной жидкости. Современные технологии в офтальмологии. 2023. № 1 (47). С. 205-211,
4. Билецкая В.А., Липатов Д.В., Саяпина И.Ю., Фролов М.А., Сургуч В.К. Маркеры пролиферативной диабетической ретинопатии. Офтальмология. 2022. Т. 19. № 3. С. 557-564.
5. Борщук Е.Л., Чупров А.Д., Лосицкий А.О., Фирсов А.С. Организация скрининга диабетической ретинопатии с применением телемедицинских технологий. Практическая медицина. 2018. – Т.16. - №4. – С.68-70.
6. Бурнашева М.А., Куликов А.Н., Мальцев Д.С. Персонализированный анализ фовеальной аваскулярной зоны с помощью оптической когерентной томографии-ангиографии / – DOI 10.17816/OV10432-40 // Офтальмологические ведомости. – 2017. – № 10 (4). – С. 32–40.
7. Володин П.Л., Иванова Е.В., Полякова Е.Ю., Фомин А.В. Спектральная ОКТ-Ангиография в оценке биомаркеров диабетического макулярного отека при навигационном лазерном лечении. Офтальмология. 2022. Т. 19. № 2. С. 334-342.]
8. Габараев Г.М., Пономарева Е.Н., Лоскутов И.А., Каталевская Е.А., Хабазова М.Р. Клиническая валидация программы диагностики угрожающей

- зрению диабетической ретинопатии на основе алгоритмов автоматической сегментации. Офтальмология. 2023. Т. 20. № 2. С. 291-297.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104-123. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
 10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019;22(2S):4-61.
 11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018. – Т.21. - №3. – С.144–159.
 12. Дуржинская М.Х. Микроаневризмы как маркер диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 2021. Т. 137. № 5-2. С. 300-305.
 13. Кулыбышева В.С., Ронзина И.А., Гамидов А.А., Моталов В.Г., Николенко В.Н. Предикторы ранних изменений сетчатки при сахарном диабете. Офтальмология. 2020. Т. 17. № 1. С. 88-95.
 14. Кулыбышева, В.С. Комплексный подход в оценке ранних структурно-функциональных изменений сетчатки при сахарном диабете: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Кулыбышева Валерия Сергеевна. – Москва, 2020. – 25 с
 15. Липатов Д.В., Бессмертная Е.Г., Толкачева А.А и др. Эпидемиология диабетической ретинопатии в российской федерации по данным федерального регистра больных сахарным диабетом (2013-2016 гг.) - Сахарный Диабет - М - 2018 – Т.21. - №4. - С.230-240.

16. Мартусевич Я.А., Кобякова О.С., Люцко В.В. Диабетическая ретинопатия и её социальная значимость (обзор литературы). Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023. № 3. С. 877-902.
17. Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». Федеральные клинические рекомендации диагностика и лечение диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека. 2013г.
18. Мирошниченко И.И., Птицина С.Н. Биомаркеры в современной медико-биологической практике. Биомедицинская химия. - 2009. - №4. - С. 425-440.
19. Мошетьова Л.К., Нероев В.В., Астахов Ю.С. О задачах совершенствования офтальмологической помощи в российской федерации.
Офтальмологические ведомости. - 2009. - Т.2.- № 2. – С.3-5.
20. Наркевич А.Н., Мамедов Т.Х., Дзюба Д.В. Распознавание диабетической ретинопатии на цифровых изображениях глазного дна с применением сверточных нейронных сетей глубокого обучения. Технологии живых систем. 2023. Т. 20. № 1. С. 55-61.
21. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Охоцимская Т.Д., Фадеева В.А., Рамазанова К.А. Влияние антиангиогенной терапии на глазной кровоток и микроциркуляцию при диабетическом макулярном отеке. Вестник офтальмологии. 2018. – Т.134. - №4. - С.3-10.
22. Нероев В.В., Брагин А.А., Зайцева О.В. Разработка прототипа сервиса для диагностики диабетической ретинопатии по снимкам глазного дна с использованием методов искусственного интеллекта / – DOI 10.47093/2713-069X.2021.2.2.64-72 // Национальное здравоохранение. – 2021. – № 2 (2). – С. 64–72.
23. Первышин Н.А., Лебедев А.А., Лебедева Е.А., Галкин Р.А. Алгоритм оценки риска развития микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа для системы поддержки принятия решений врача. Социальные аспекты здоровья населения. 2023. Т. 69. № 2.

24. Петрачков Д.В., Будзинская М.В. Биомаркеры диабетической ретинопатии, полученные при помощи оптической когерентной томографии в режиме ангиографии. Вестник офтальмологии. 2020. Т. 136. № 4-2. С. 344-353
25. Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л. Применение оптической когерентной томографии-ангиографии для диагностики и мониторинга диабетической ретинопатии. Офтальмологические ведомости. 2021. Т. 14. № 3. С. 49-60.
26. Пядушкина Е.А., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Зарубежные рекомендации по раннему выявлению хронических неинфекционных заболеваний: опыт Великобритании и США. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016. - Т3. - №25. – С.20-33.
27. Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В., Акопян В.С., Липатов Д.В., Шестакова М.В. Ранние функциональные и микроциркуляторные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа без видимой диабетической ретинопатии // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 243–250.
28. Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В., Акопян В.С., Липатов Д.В. Сосудистая плотность в поверхностном сплетении как ОКТ-А маркер прогрессирования доклинической диабетической ретинопатии. Современные технологии в офтальмологии. 2022. № 1 (41). С. 321-324.
29. Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В., Акопян В.С., Липатов Д.В. Функциональные и структурные признаки нейродегенерации на доклинической стадии диабетической ретинопатии // Современные технологии в офтальмологии. 2020. №3. С. 39-40.
30. Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В., Акопян В.С., Липатов Д.В. ОКТ-А биомаркеры доклинической ретинопатии в динамике и их связь с системными факторами. Acta Biomedica Scientifica. 2021;6(6-1):122-127. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.6-1.14>
31. Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В., Акопян В.С., Липатов Д.В. Изменения зрительных функций и фовеальной аваскулярной зоны на

- доклинической стадии ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа //Современные технологии в офтальмологии. 2020. №1. С. 355-358.
- 32.** Тахчиди Х.П., Тахчиди Н.Х., Касмынина Т.А., Тебина Е.П. Фокальная лазерная коагуляция перипапиллярной неоваскуляризации диска зрительного нерва при пролиферативной диабетической ретинопатии // Медицина экстремальных ситуаций. 2022. №1.
- 33.** Файзрахманов Р.Р., Суханова А.В., Павловский О.А., Ларина Е. А. Роль ОКТ-Ангиографии в исследовании ретинальной перфузии после эндовитреального вмешательства по поводу регматогенной отслойки сетчатки // Клиническая практика. 2020. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-okt-angiografii-v-issledovanii-retinalnoy-perfuzii-posle-endovitrealnogo-vmeshatelstva-po-povodu-regmatogennoy-otsloyki> (дата обращения: 24.01.2024),
- 34.** Филиппов В.М., Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Матющенко А.Г. Роль биомаркеров нейродегенерации при диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 2021. Т. 137. № 5-2. С. 314-322.
- 35.** Фурсова А.Ж., Васильева М.А., Дербенева А.С., Тарасов М.С., Чубарь Н.В., Никулич И.Ф., Гусаревич О.Г. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике микроваскулярных изменений сетчатки при хронической болезни почек (клинические наблюдения). Вестник офтальмологии. 2021;137(3):97–104. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113703197>
- 36.** Фурсова А.Ж., Васильева М.А., Тарасов М.С., Зубкова М.Ю., Дербенева А.С., Никулич И.Ф., Гамза Ю.А. Особенности структурных и микроваскулярных изменений хориоидеи при ангиоретинопатии различной этиологии. Вестник офтальмологии. 2022. Т. 138. № 2. С. 47-56
- 37.** Хомякова Е.Н., Рябцева А.А., Сергушев С.Г., Гришина Е.Е. Комбинированная терапия при сочетании макулярного отека и пролиферативной диабетической ангиоретинопатии. Вестник офтальмологии. 2019;135(6):6772.

38. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019. – Т.91. - №10. – С.4–13.
39. Abdelshafy M, Abdelshafy A. Correlations Between Optical Coherence Tomography Angiography Parameters and the Visual Acuity in Patients with Diabetic Retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:1107-1115
<https://doi.org/10.2147/OPTH.S248881>
40. Acón D, Wu L. Multimodal Imaging in Diabetic Macular Edema. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018. - Vol.7. - №1. – P.22-27
41. Alam M, Zhang Y, Lim JI, Chan RVP, Yang M, Yao X. Quantitative optical coherence tomography angiography features for objective classification and staging of diabetic retinopathy. *Retina*. 2020. - Vol.40. - №2. – P.322-332.
42. Alibhai AY, De Pretto LR, Moulton EM, Or C, Arya M, McGowan M, Carrasco-Zevallos O, Lee B, Chen S, Baumal CR, Witkin AJ, Reichel E, de Freitas AZ, Duker JS, Fujimoto JG, Waheed NK. Quantification of retinal capillary nonperfusion in diabetics using wide-field optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2020. - Vol.40. - №3. P.412-420.
43. Al-Sheikh M., Akil H., Pfau M. et al. Swept-Source OCT angiography imaging of the foveal avascular zone and macular capillary network density in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. - 2016. - Vol.57. - №8. – P.3907–3913.
44. Balaratnasingam C., Inoue M., Ahn S., et al. Visual acuity is correlated with the area of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2016. - Vol.123. – P. 2352–2367.
45. Barraso M., Alé-Chilet A., Hernández T., Oliva C., Vinagre I., Ortega E., Figueras-Roca M., Sala-Puigdollers A., Esquinas C., Esmatjes E., Adán A., Zarranz-Ventura J. Optical Coherence Tomography Angiography in Type 1 Diabetes Mellitus. Report 1: Diabetic Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*. 2020. - Vol.9. - №10. – P.34.
46. Ben ÂJ, Neyeloff JL, De Souza CF, Rosses APO, De Araujo AL, et al. Cost-utility analysis of opportunistic and systematic diabetic retinopathy screening

- strategies from the perspective of the Brazilian public healthcare system key points for decision-makers. *Appl Health Econ Health Policy*. 2020. - Vol.18. – P.57–68.
47. Bhanushali D., Anegondi N., Gadde S.G. et al. Linking retinal microvasculature features with severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 2016. - Vol.57. – №9. P.519–525.
48. Bikbov M.M., Fayzrakhmanov R.R., Kazakbaeva G.M., Zainullin R.M., Arslangareeva I.I., Gilmanshin T.R., et al. Prevalence, awareness and control of diabetes in Russia: The Ural Eye and Medical Study on adults aged 40+ years. *PLoS ONE*. 2019 - Vol.14. - №4.e0215636
49. Biomarkers definitions working group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001. - Vol.69. - №3. – P.89–95
50. Cao D., Yang D., Huang Z. et al. Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2018. - Vol. 55. - №5. – P.469–477
51. Carin L., Pencina M.J. On deep learning for medical image analysis. *JAMA*. 2018. - Vol. 320. - №11. – P.1192-1193
52. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetologica*. 2017;54(7), 695–702. doi:10.1007/s00592-017-0996-8
53. Catalani E., Cervia D. Diabetic retinopathy: a matter of retinal ganglion cell homeostasis. *Neural Regen Res*. 2020. - Vol.15. - №7. – P.1253-1254.
54. Chen K.C., Jung J.J., Curcio C.A., et al. Intraretinal hyperreflective foci in acquired vitelliform lesions of the macula: clinical and histologic study. *Am J Ophthalmol*. 2016. - Vol.164. – P.89–98.
55. Choi W., Waheed N.K., Moulton E.M., Adhi M., Lee B., De Carlo T., Jayaraman V., Bauman C.R., Duker J.S., Fujimoto J.G. Ultrahigh speed swept source optical

- coherence tomography angiography of retinal and choriocapillaris alterations in diabetic patients with and without retinopathy. *Retina*. 2017.-. Vol.37. - №1. – P.11-21.
- 56.** Chu Z., Lin J., Gao C., Xin C., Zhang Q., Chen C.L., Roisman L., Gregori G., Rosenfeld P.J., Wang R.K. Quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography. *J Biomed Opt*. 2016. - Vol.21. - №6. – 66008.
- 57.** Cicinelli M.V., Cavalleri M., Brambati M., Lattanzio R., Bandello F. New imaging systems in diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2019. - Vol.56. - №9. – P.981-994.
- 58.** Coscas G., De Benedetto U., Coscas F., et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2013. - Vol.229. – P.32-37.
- 59.** Csutak A., Lengyel I., Jonasson F. et al. Agreement between image grading of conventional (45°) and ultra wide-angle (200°) digital images in the macula in the Reykjavik eye study. *Eye*. 2010. - Vol.24. - P.1568–1575
- 60.** Daruich A., Matet A., Moulin A. et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*. 2018. - Vol. 63. P.20–68
- 61.** Das R., Spence G., Hogg R.E., Stevenson M., Chakravarthy U. Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2018. - Vol.136. – P.202–208.
- 62.** Dimitrova G., Chihara E., Takahashi H. et al. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 2017. - Vol.58. - №1. – P.190–196.
- 63.** Dugel, P. U., Campbell, J. H., Kiss, S., et al. Association between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema. *Retina*. 2019 Vol.39. - №1. – P. 88-97.

64. Dupas B., Minvielle W., Bonnin S., et al. Association between vessel density and visual acuity in patients with diabetic retinopathy and poorly controlled Type 1 diabetes. *JAMA Ophthalmol.* 2018. - Vol.136. - №7. P.721–728.
65. Durbin M.K., An L., Shemonski N.D. et al. Quantification of retinal microvascular density in optical coherence tomographic angiography images in diabetic retinopathy. *Jama Ophthalmol.* 2017. - Vol.135. - №4. – P.370–376
66. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991. - Vol.98(5 Suppl). P.766-85.
67. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology.* 1991 May;98(5 Suppl):741-56.doi: 10.1016/s0161-6420(13)38009-9.
68. Fayed A.E., Abdelbaki A.M., El Zawahry O.M., Fawzi A.A. () Optical coherence tomography angiography reveals progressive worsening of retinal vascular geometry in diabetic retinopathy and improved geometry after panretinal photocoagulation. *PLOS ONE.* 2019. - Vol.14. - №12. - e0226629.
69. Fong D.S., Gottlieb J., Ferris F.L. 3rd, Klein R. Understanding the value of diabetic retinopathy screening. *Arch Ophthalmol.* 2001. - Vol.119. - №5. – P.758–760.
70. Forte R., Haulani H., Jurgens 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. - Vol.40. - №2. – P.333-344.
71. Freiberg F.J., Pfau M., Wons J., Wirth M.A., Becker M.D., Michels S. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016. - Vol.254. - №6. – P.1051-1058.
72. Gildea D. The diagnostic value of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a systematic review. *Int Ophthalmol.* 2019. - Vol.39. - №10. – P.2413-2433.

73. Ginsburg, G. S., Willard, H. F. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Translational Research*. 2009. - Vol.154. - №6. P.277–287.
74. Govindaswamy N., Ratra D., Dalan D., Doralli S., Tirumalai A.A., Nagarajan R., Mochi T., Shetty N., Sinha Roy A. Vascular changes precede tomographic changes in diabetic eyes without retinopathy and improve artificial intelligence diagnostics. *J Biophotonics*. 2020. - Vol.13. - №9. - e202000107
75. Gozlan J., Ingrand P., Lichtwitz O., et al. Retinal microvascular alterations related to diabetes assessed by optical coherence tomography angiography. *Medicine (Baltimore)*. 2017. - Vol.96. - e6427.
76. Gurevich I., Yashina V. Basic Models of Descriptive Image Analysis. In *Pattern Recognition. ICPR International Workshops and Challenges. ICPR 2021. Lecture Notes in Computer Science*. Vol.12665. Springer, Cham.
77. Gurevich, I.B., Yashina, V.V., Ablameyko, S.V. et al. Development and Experimental Investigation of Mathematical Methods for Automating the Diagnostics and Analysis of Ophthalmological Images. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2018. - Vol.28. – P.612–636.
78. Hafner J., Karst S., Sacu S., Scholda C., Pablik E., Schmidt-Erfurth U. Correlation between corneal and retinal neurodegenerative changes and their association with microvascular perfusion in type II diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2019. - Vol.97. №4. – P.545-550
79. Hirano T., Hoshiyama K., Hirabayashi K., Wakabayashi M., Toriyama Y., Tokimitsu M., Murata T. Vitreoretinal Interface Slab in OCT Angiography for Detecting Diabetic Retinal Neovascularization. *Ophthalmol Retina*. 2020. - Vol.4. - №6. - P.588-594.
80. Hirano T., Kitahara J., Toriyama Y., et al. Quantifying vascular density and morphology using different swept-source optical coherence tomography angiographic scan patterns in diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology* 2019. - Vol.103. – P.216-221.

- 81.** Hsieh Y.T., Alam M.N., Le D., Hsiao C.C., Yang C.H., Chao D.L., Yao X. OCT Angiography Biomarkers for Predicting Visual Outcomes after Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Retina*. 2019. - Vol.3. - №10. – P.826-834.
- 82.** ICO Guidelines for Diabetic Eye Care Updated 2017
- 83.** Inanc M., Tekin K., Kiziltoprak H. et al. Changes in retinal microcirculation precede the clinical onset of diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol*.2019. - Vol.207.- P.37-44
- 84.** Khokhlova, D.Y., Drozdova, E.A., Kuryшева, N.I. Loskutov I.A. Optical coherence tomographic patterns in patients with retinal vein occlusion and macular edema treated by ranibizumab: a predictive and personalized approach. *EPMA Journal*. 2021. - Vol. 12. – P.57–66.
- 85.** Kim A.Y., Chu Z., Shahidzadeh A., Wang R.K., Puliafito C.A., Kashani A.H. Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2016. - Vol.57. - №9. – P.362-370
- 86.** Kim J.H., Lee M.W., Byeon S.H., et al. Associations between individual retinal layer thicknesses and diabetic peripheral neuropathy using retinal layer segmentation analysis. *Retina*. 2018. - Vol.38. - №11. – P.2190-2196.
- 87.** Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002. - Vol.346. – №36. – P.393-403.
- 88.** Kristinsson J.K., Gottfredsdóttir M.S., Stefánsson E. Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 1997. - Vol. 81. - №4. – P.274–278.
- 89.** LeCun Y., Bengio Y., Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015. - Vol. 521. - №7553. – P.436-444.
- 90.** Lee H., Lee M., Chung H., Kim H.C. Quantification of retinal vessel tortuosity in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2018. - Vol.38. - №5. – P.976-985.

91. Lee J., Moon B.G., Cho A.R., Yoon Y.H. Optical coherence tomography angiography of DME and its association with anti-vegf treatment response. *Ophthalmology*. 2016. - Vol.123. - №11. – P.2368–75.
92. Li Z., Alzogool M., Xiao J. et al. Optical coherence tomography angiography findings of neurovascular changes in type 2 diabetes mellitus patients without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2018. - Vol.55. - №10. – P.1075–1082.
93. Markan A., Agarwal A., Arora A., Bazgain K., Rana V., Gupta V. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020. - 12:2515841420950513.
94. Marques I.P., Alves D., Santos T. et al. Multimodal imaging of the initial stages of diabetic retinopathy: Different disease pathways in different patients. *Diabetes*. 2019. - Vol.68. - №3. – P.648–653.
95. Mastropasqua R., D'Aloisio R., Di Antonio L., Erroi E., Borrelli E., Evangelista F., D'Onofrio G., Di Nicola M., Di Martino G., Toto L. Widefield optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2019. - Vol.56. - №12. – P.1293-1303.
96. Moein H.R., Novais E.A., Rebhun C.B., et al. Optical coherence tomography angiography to detect macular capillary ischemia in patients with inner retinal changes after resolved diabetic macular edema. *Retina*. 2018. - Vol.38. - №12. – P.2277-2284.
97. Mohamed Ashraf, Konstantina Sampani, Allen Clermont, Omar Abu-Qamar, Jae Rhee, Paolo S. Silva, Lloyd Paul Aiello, Jennifer K. Sun; Vascular Density of Deep, Intermediate and Superficial Vascular Plexuses Are Differentially Affected by Diabetic Retinopathy Severity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2020;61(10):53. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.10.53>.
98. Nicholson L., Ramu J., Triantafyllopoulou I., et al. Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non-perfusion in diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015. - Vol.43. - №8. – P.735–741.

99. Oliverio, G.W., Ceravolo, I., Bhatti, A. et al. Foveal avascular zone analysis by optical coherence tomography angiography in patients with type 1 and 2 diabetes and without clinical signs of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2021. - Vol.41. – P.649–658.
100. Pang C.E., Messinger J.D., Zanzottera E.C. et al. The onion sign in neovascular age-related macular degeneration represents cholesterol crystals. *Ophthalmol*. 2015. - Vol.122. - №11. – P.2316–2326.
101. Pramil V., Levine E.S., Waheed N.K. Macular Vessel Density in Diabetic Retinopathy Patients: How Can We Accurately Measure and What Can It Tell Us? *Clin Ophthalmol*. 2021. - Vol.15. – P.1517-1527.
102. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol*. 1976. - Vol.81. - №4. – P.383-396
103. Radwan S.H., Soliman A.Z., Tokarev J., Zhang L., van Kuijk F.J., Koozekanani D.D. Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2015. - Vol.133. – P.820–825
104. Reif R, Qin J, An L, Zhi Z, Dziennis S, Wang R. Quantifying optical microangiography images obtained from a spectral domain optical coherence tomography system. *Int J Biomed Imaging*. 2012. - Vol.2012. – A.509783.
105. Rodrigues T.M., Marques J.P., Soares M. et al. Macular OCT-angiography parameters to predict the clinical stage of nonproliferative diabetic retinopathy: an exploratory analysis. *Eye*. 2019. - Vol.33. – P.1240–1247
106. Romero-Aroca P., Baget-Bernaldiz M., Pareja-Rios A., Lopez-Galvez M., Navarro-Gil R., Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *Journal of Diabetes Research*, 2016. - vol.2016. - Article ID 2156273, 17 pages.
107. Rosen R.B., Andrade Romo J.S., Krawitz B.D. et al. Earliest evidence of preclinical diabetic retinopathy revealed using optical coherence

- tomographyangiography perfused capillary density. *Am J Oph-thalmol.* 2019. - Vol.203. – P.103–115
- 108.** Samara W.A., Shahlaee A., Adam M.K. et al. Quantification of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography and its relationship with visual acuity. *Ophthalmology.* 2017. - Vol.124. - №2. – P.235–244.
- 109.** Santos A.R., Costa M.Â., Schwartz C., Alves D., Figueira J., Silva R., Cunha-Vaz J.G. Optical coherence tomography baseline predictors for initial best-corrected visual acuity response to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in eyes with diabetic macular edema: the chartres study. *Retina.* 2018. - Vol.38. - №6. – P.1110-1119
- 110.** Sasongko M.B., Wang J.J., Donaghue K.C., Cheung N., Benitez-Aguirre P., Jenkins A. et al. Alterations in retinal microvascular geometry in young type 1 diabetes. *Diabetes care.* 2010. - Vol.33. - №6. – P.1331–1336.
- 111.** Sasongko M.B., Wong T.Y., Donaghue K.C., Cheung N., Jenkins A.J., Benitez-Aguirre P. et al. Retinal arteriolar tortuosity is associated with retinopathy and early kidney dysfunction in type 1 diabetes. *Am J Ophthalmol.* 2012. - Vol.153. - №1. – P.176–83
- 112.** Sasongko M.B., Wong T.Y., Nguyen T.T., Cheung C.Y., Shaw J.E., Kawasaki R., Lamoureux E.L., Wang J.J. Retinal Vessel Tortuosity and Its Relation to Traditional and Novel Vascular Risk Markers in Persons with Diabetes. *Curr Eye Res.* 2016. - Vol.41. - №4. – P.551-557.
- 113.** Scarinci F., Nesper P.L., Fawzi A.A. Deep retinal capillary nonperfusion is associated with photoreceptor disruption in diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol.* 2016. - Vol.168. – P.129–138.
- 114.** Sergeys J, Etienne I, Van Hove I, Lefevere E, Stalmans I, Feyen JHM, Moons L, Van Bergen T. Longitudinal In Vivo Characterization of the Streptozotocin-Induced Diabetic Mouse Model: Focus on Early Inner Retinal Responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019. - Vol.60. - №2. – P.807-822.

115. Shan K., Liu C., Liu B.H. et al. Circular noncoding RNA HIPK3 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation*. 2017. - Vol.136. - №17. – P.1629–1642.
116. Shen C., Yan S., Du M., Zhao H., Shao L., Hu Y. Assessment of capillary dropout in the superficial retinal capillary plexus by optical coherence tomography angiography in the early stage of diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2018. - Vol.18. – P.113
117. Shukla U.V., Tripathy K. Diabetic Retinopathy. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Aug 22. PMID: 32809640 Bookshelf ID: NBK560805.
118. Silva P.S., Cavallerano J.D., Haddad N.M. et al. Peripheral lesions identified on ultrawide field imaging predict increased risk of diabetic retinopathy progression over 4 years *Ophthalmology*. 2015. - Vol.122. - №5. – P.949-956.
119. Sinclair S.H., Delvecchio C. The internist's role in managing diabetic retinopathy: screening for early detection. *Cleve Clin J Med* 2004. - Vol.71. - №2. – P.151–159.
120. Soares J.V., Leandro J.J., Cesar Júnior R.M., Jelinek H.F., Cree M.J. Retinal vessel segmentation using the 2-D Gabor wavelet and supervised classification. *IEEE Trans Med Imaging*. 2006. -Vol. 25. - № 9. – P.1214-1222.
121. Sophie R., Lu N., Campochiaro P.A. Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Ophthalmology*. 2015. - Vol.122. - №7. – P.1395-1401.
122. Spaide R.F. Volume-rendered optical coherence tomography of diabetic retinopathy pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2015. - Vol.160. – P.1200–1210.
123. Stanimirovic A., Francis T., Shahid N., Sutakovic O., Merritt R., Brent M.H. et al. Tele-retina screening of diabetic retinopathy among at-risk populations: an economic analysis. *Can J Ophthalmol*. 2019. - Vol.55. – P.8–13.
124. Sun J.K., Lin M.M., 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. - Vol.132. - №11. – P.1309-16.

125. Tey KY, Teo K, Tan ACS, Devarajan K, Tan B, Tan J, Schmetterer L, Ang M. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a review of current applications. *Eye Vis (Lond)*. 2019. - Vol.18;6:37.
126. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001. - Vol.344. – №18. – P.1343-1350.
127. UK National Screening Committee (UK NSC). Population screening programmes – guidance. NHS population screening explained. 2013
128. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012. - Vol.53. – P.2715–2719.
129. Vermeer K.A., Vos F.M., Lemij H.G., Vossepoel A.M. A model based method for retinal blood vessel detection. *Comput Biol Med*. 2004. - Vol. 34. - P.209 – 219.
130. Vujosevic S., Aldington S.J., Silva P., Hernández C., Scanlon P., Peto T., Simó R. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020. - Vol.8. - №4. – P.337-347.
131. Vujosevic S., Bini S., Torresin T. et al. Hyperreflective retinal spots in normal and diabetic eyes: b-scan and en face spectral domain optical coherence tomography evaluation. *Retina*. 2017. - Vol.37. - №6. – P.1092–1103.
132. Vujosevic S., Muraca A., Gatti V. et al. Peripapillary microvascular and neural changes in diabetes mellitus: an OCT-angiography study. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018. - Vol.59. – P.5074–5081
133. Vujosevic S., Toma C., Villani E. et al. 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. - Vol.2019. – P.1–12
134. Waldman S., Terzic A. Targeted diagnostics and therapeutics for individualized patient management. *Biomark Med*. 2007. - Vol.1. - №1. – P.3-8.

- 135.** Wang H., Chhablani J., Freeman W.R. et al. Characterization of diabetic microaneurysms by simultaneous fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography. *Am j ophthalmol.* 2012. - Vol.153. – P.861–867
- 136.** Wang S., Zuo Y., Wang N., Tong B. Fundus fluorescence Angiography in diagnosing diabetic retinopathy. *Pak J Med Sci.* 2017. - Vol.33. - №6. – P.1328-1332.
- 137.** Wong T.Y., Bressler N.M. Artificial intelligence with deep learning technology looks into diabetic retinopathy screening. *JAMA* 2016. - Vol.316. - №22. – P.2366–2367.
- 138.** Yang J., Wang E., Zhao X. et al. Optical coherence tomography angiography analysis of the choriocapillary layer in treatment-naïve diabetic eyes. *Graefe’s Arch Clin Exp Ophthalmol.*2019. - Vol.257. – P.1393–1399.
- 139.** Yau J.W., Rogers S.L., Kawasaki R., Lamoureux E.L., Kowalski J.W., Bek T., Chen S.J., Dekker J.M., Fletcher A., Grauslund J., Haffner S., Hamman R.F., Ikram M.K., Kayama T., Klein B.E., Klein R., Krishnaiah S., Mayurasakorn K., O’Hare J.P., Orchard T.J., Porta M., Rema M., Roy M.S., Sharma T., Shaw J., Taylor H., Tielsch J.M., Varma R., Wang J.J., Wang N., West S., Xu L., Yasuda M., Zhang X., Mitchell P., Wong T.Y. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012. - Vol.35. – P.556–564
- 140.** Zanzottera E.C., Messinger J.D., Ach T. et al. The project macula retinal pigment epithelium grading system for histology and optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015. - Vol.56. - №5. – P.3253–3268.
- 141.** Zhang B., Zhang L., Zhang L., Karray F. Retinal vessel extraction by matched filter with first-order derivative of Gaussian. *Comput Biol Med.* 2010. – Vol. 40. - № 4. – P.438-445
- 142.** Zhu K., Hu X., Chen H., Li F., Yin N., Liu A.L., Shan K., Qin Y.W., Huang X., Chang Q., Xu G.Z., Wang Z. Downregulation of circRNA DMNT3B contributes

to diabetic retinal vascular dysfunction through targeting miR-20b-5p and BAMBI. *EBioMedicine*. 2019. - Vol.49. - P.341-353.

- 143.** Zur D., Iglicki M., Busch C., Invernizzi A., Mariussi M., Loewenstein A. International Retina Group. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology*. 2018. - Vol.125. - №2. – P.267-275.