

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ РЕТИНАЛЬНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА



© Ю.Н. Юсеф¹, М.Х. Дуржинская^{1*}, В.Г. Павлов¹, Д.В. Петрачков¹, И.Б. Гуревич², В.В. Яшина², А.Т. Тлеубаев², В.В. Фадеев³, И.В. Полубояринова³, А.Е. Гольдшмид³, Р.А. Карамуллина³, Д.В. Липатов⁴, М.В. Будзинская¹

¹Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва

²Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Москва

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

⁴ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. В работе проводилась оценка количественных параметров микроциркуляторного русла у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) с различными особенностями клинического течения, а также закономерностей их изменения в зависимости от стадии диабетической ретинопатии (ДР). Автоматизированный анализ оптических когерентных томограмм-ангиограмм (ОКТ-А) проводился с помощью специально разработанного программного обеспечения (ПО), предоставляющего возможности количественной оценки параметров сосудистого русла с целью валидации диагностической ценности сосудистых биомаркеров и изучения закономерностей изменения микроциркуляторного русла сетчатки при СД1.

ЦЕЛЬ. Целью исследования была оценка информативности комплекса клинических и визуализируемых биомаркеров при СД1 с использованием нового алгоритма анализа изображений ОКТ-А.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании приняли участие 188 человек (365 глаз) с СД1. Анализ параметров ОКТ-А был выполнен с помощью специально разработанного ПО. Проанализированы взаимосвязи между ОКТ-А биомаркерами и возрастом, длительностью СД, уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), стадией ДР и максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате корреляционного анализа ОКТ-А 365 глаз была выявлена статистически значимая зависимость всех количественных параметров ОКТ-А от возраста пациентов и длительности СД ($p < 0,05$). Доказано, что с прогрессированием ДР происходит усугубление изменений сосудистого русла, а именно: увеличение площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) на уровне поверхностного капиллярного сплетения (SCP) ($K=0,788, p=0$) и глубокого капиллярного сплетения (DCP) ($K=0,764, p=0,03$); снижение сосудистой плотности (скелетонизированной сосудистой плотности (VSD)) 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 индекса диаметра сосудов (VCI) на уровне SCP ($K=0,735, p=0$) и DCP ($K=0,694, p=0$). Была обнаружена обратная связь между уровнем HbA_{1c} и VAD на уровне SCP ($K=-0,636, p=0$) и DCP ($K=-0,619, p=0,05$), а также прямая связь с VDI на уровне DCP ($K=0,717, p < 0,05$). Влияние уровня HbA_{1c} на другие показатели микроциркуляции сетчатки не было подтверждено ($p > 0,05$). Доказано наличие обратной связи между МКОЗ и ФАЗ на уровне DCP ($K=-0,728, p=0$), а также VSD на уровне DCP ($K=-0,754, p=0$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В результате комплексного анализа клинических данных и визуализируемых биомаркеров был выявлен ряд закономерностей, имеющих диагностическую ценность при диабетической ретинопатии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биомаркеры; сахарный диабет; диабетическая ретинопатия; анализ изображений; ОКТ-ангиография; сосудистая плотность, скелетонизированная плотность сосудов; диаметр сосудов.

AUTOMATED ANALYSIS OF RETINAL MICROCIRCULATION IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Yusef N. Yusef¹, Madina H. Durzhinskaya^{1*}, Vladislav G. Pavlov¹, Denis V. Petrachkov¹, Igor B. Gurevich², Vera V. Yashina², Adil T. Tleubaev², Valentin V. Fadeyev³, Irina V. Poluboyarinoва³, Anna E. Goldsmid³, Regina A. Karamullina³, Dmitriy V. Lipatov⁴, Maria V. Budzinskaya¹

¹Research institute of eye diseases, Moscow, Russia

²Federal Research Center Computer Science and Control, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Endocrinology research centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The paper is dedicated to the assessment of the retinal microvasculature in patients with type 1 diabetes mellitus (DM) with various features of the clinical course and different stages of diabetic retinopathy (DR). Automatic analysis of optical coherence tomogram angiograms (OCT-A) was carried out with specially developed software that provides the ability to estimate quantitative vascular parameters.

AIM: The purpose of the study was to assess diagnostic accuracy of clinical parameters and imaging biomarkers in type 1 diabetes using a new algorithm for OCT-A analysis.



MATERIALS AND METHODS: The study involved 186 people (365 eyes) with type 1 diabetes. The analysis of the OCT-A parameters was performed with a specially developed software. The range of studied parameters included: foveal avascular zone (FAZ), vessel area density (VAD), skeletonized vessel density (VSD), vessel diameter index (VDI), vascular curvature index (VCI) at the level of superficial (SCP) and deep (DCP) retinal capillary plexuses in the macular region. A correlation between the involvement of OCT-A biomarkers and age, degree of DM, increased glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level, stage of DR, and maximally corrected visual acuity (BCVA) was analysed.

RESULTS: A significant dependence of all quantitative OCT-A parameters on the age of and duration of diabetes ($p < 0.05$) was revealed. An increase in FAZ SCP ($K=0.788$, $p=0$) and DCP ($K=0.764$, $p=0.03$); decrease in VAD SCP ($K=-0.476$, $p=0$) and DCP ($K=-0.485$, $p=0$); VSD SCP ($K=0.692$, $p=0$) and DCP ($K=0.713$, $p=0$); an increase in VDI SCP ($K=0.698$, $p=0$) and DCP ($K=0.787$, $p < 0.01$), as well as an increase in the VCI SCP ($K=0.735$, $p=0$) and DCP ($K=0.694$, $p=0$). An inverse relationship was found between HbA_{1c} level and VAD SCP ($K=-0.636$, $p=0$) and DCP ($K=-0.619$, $p=0.05$) were identified as well as a direct relationship with VDI DCP ($K=0.717$, $p < 0.05$). The influence of the HbA_{1c} level on other parameters was not confirmed ($p > 0.05$). The presence of correlation between BCVA and FAZ DCP ($K=-0.728$, $p=0$), as well as VSD DCP ($K=-0.754$, $p=0$) was proved.

CONCLUSION: As a result of a comprehensive analysis of clinical data and imaging biomarkers, a number of patterns that have diagnostic value in diabetic retinopathy were identified.

KEYWORDS: biomarkers; diabetes mellitus; diabetic retinopathy; image analysis; OCT angiography; vascular density; skeletonized density; vascular diameter.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СД — сахарный диабет
 ДР — диабетическая ретинопатия
 ПО — программное обеспечение
 ФАЗ — фовеальная аваскулярная зона
 SCP (superficial capillary plexus) — поверхностное капиллярное сплетение
 DCP (deep capillary plexus) — глубокое капиллярное сплетение
 VAD (vessel arterial density) — сосудистая плотность
 VSD (vessel skeletonized density) — скелетонизированная сосудистая плотность
 VDI (vessel diameter index) — индекс диаметра сосудов
 VCI (vessel curvature index) — индекс извилистости сосудов
 ОКТ — оптическая когерентная томография
 ОКТ-А — оптическая когерентная томография-ангиография
 HbA_{1c} (hemoglobin A_{1c}, glycated hemoglobin) — гликированный гемоглобин
 МКОЗ — максимально скорректированная острота зрения

ОБОСНОВАНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) — это специфичное позднее нейромикрососудистое осложнение сахарного диабета (СД), развивающееся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов до появления новообразованных сосудов и фиброглиальной ткани и являющееся одним из проявлений генерализованной микроангиопатии [1]. В настоящее время методики визуализации глазного дна имеют значительную информативность в скрининге диабетической ретинопатии, а также играют важную роль в выборе вида терапии и прогнозировании функциональных результатов. В связи с эволюцией методов визуализации глазного дна, все более актуальным становится поиск новых клинических, лабораторных и визуализируемых биомаркеров, а также изучение их влияния на прогрессирование заболевания и ответ на терапию. Понятие «биомаркер» характеризуется как «параметр, который подлежит объективному измере-

нию и оценивается как индикатор нормальных биологических процессов, патогенных процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство» [2]. Среди лабораторных биомаркеров информативным является определение уровня цитокинов в сыворотке, стекловидном теле, водянистой влаге и слезной жидкости, однако данный метод является инвазивным. 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 микроциркуляторного русла [3, 4]. В настоящее время подробная оценка визуализируемых биомаркеров микрососудистого русла сетчатки доступна с помощью метода оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А).

ОКТ-А — метод исследования, который предоставляет подробную информацию о микроциркуляторном русле глазного дна. Недавние исследования показали, что у пациентов с СД изменения ретинальной сосудистой сети предшествуют изменениям на ОКТ-А. Также было доказано, что плотность сосудов поверхностного и глубокого сплетений на ОКТ-А указывает на развитие ранних изменений при ДР [5]. Среди визуализируемых ОКТ-А биомаркеров выделяют микроаневризмы, локусы ретинальной неоваскуляризации, неперфузируемые области, плотность кровотока, межкапиллярное расстояние, индекс диаметра сосудов (средний калибр сосудов), длины сосудов на основе скелетизации изображений сосудистого русла, общей длины сосудов, архитектоники сосудов (угол ветвления, извилистость, фрактальная размерность) и площади фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ). Приведенные количественные и качественные параметры имеют различную степень информативности в диагностике и мониторинге ДР, а также нашли применение в клинических исследованиях. ОКТ-А также может служить неинвазивным методом визуализации для диагностики макулярной ишемии при ДР, представляя значительную предиктивную ценность [6].

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 у пациентов с СД с помощью ОКТ-А. Было доказано, что ФАЗ реконструируется и расширяется при сосудистых заболеваниях сетчатки (в том числе и при ДР). Также было установлено, что существует отрицательная корреляция между площадью ФАЗ и максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ) [7]. У пациентов с СД без ДР при помощи ОКТ-А были выявлены патологические изменения ФАЗ, более выраженные при СД 1 типа (СД1), чем при СД 2 типа (СД2), и коррелирующие с длительностью заболевания [8]. В противовес этому исследованию Carnevali и соавт. описали отсутствие изменения площади ФАЗ при СД1 [9]. Следует учитывать, что подавляющее большинство подобных научных работ включало малую выборку пациентов и, что более важно, почти все они выполнялись у пациентов с СД2. СД2 имеет совершенно другую патофизиологию, чем СД1, и обычно развивается в более позднем возрасте пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония или дислипидемия, которые могут влиять на качественную и количественную оценку изображений ОКТ-А. Также все еще является дискуссионным вопрос относительно корреляции между размером ФАЗ и МКОЗ при ДР. В некоторых исследованиях сообщалось о значимой корреляции между данным параметром, в то время как в других работах не было обнаружено связи между ними. Для уточнения наличия анатомо-функциональных взаимосвязей необходимы дальнейшие исследования [10].

Параметр плотности микроциркуляторного русла (VAD) определяется как отношение площади кровеносных сосудов к общей измеренной площади. В некоторых исследованиях отражена тенденция к снижению данного показателя на уровне поверхностного и глубокого сосудистых сплетений сетчатки при ДР и также при ее отсутствии у некоторых пациентов с СД, что может свидетельствовать о ранних изменениях парафовеальной капиллярной перфузии при СД [11, 12]. Параметр VAD часто оценивается совместно с параметром скелетонизированной плотности сосудов (VSD), который рассчитывается как отношение длины, занимаемой кровеносными сосудами к общей площади скелетонизированных сосудов. VSD количественно определяется как плотность сосудистого сплетения с учетом только длины 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. Следует отметить, что в ряде исследований VAD глубокого капиллярного сплетения наиболее тесно взаимосвязана с тяжестью ДР и МКОЗ, подчеркивая важную роль изменения данного параметра в клиническом течении ДР. Глубокое сосудистое сплетение сетчатки может быть более восприимчивым к ишемическому повреждению по причине близкого расположения внешнего плексиформного слоя, обладающего высокими метаболическими потребностями [13]. При изучении взаимосвязи между клиническим течением СД и сосудистой плотностью на ОКТ-ангиограммах была выявлена обратная зависимость VAD от прогрессирования ДР, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и увеличения толщины сетчатки по причине развития ДМО [14]. Inanc и соавт. [14] обнаружили, что особенно-

сти клинического течения СД и уровень HbA_{1c} не коррелировали с параметрами ОКТ-А в группе пациентов с СД без ДР и сопоставимой по возрасту контрольной группы. Cao и соавт. [15] также выявили, что средний показатель VAD в поверхностном (SCP) и глубоком капиллярных сплетениях (DCP) не зависел от HbA_{1c} у пациентов с СД. Аналогично в исследовании Durbin и соавт. сообщалось, что VAD, ФАЗ и другие показатели ОКТ-А не были связаны с HbA_{1c} или длительностью СД [17]. И напротив, Bhanushali и соавт. [16] сообщили, что расстояние между крупными кровеносными сосудами в SCP положительно коррелировало с HbA_{1c} значениями глюкозы в крови натощак и постпрандиальными значениями глюкозы у пациентов с СД2. Таким образом, роль показателя VAD в диагностике ДР и взаимосвязь этого параметра с особенностями клинического течения у пациентов с СД1 неоднозначны и требуют дальнейшего изучения.

Индекс диаметра сосудов (VDI) отражает усредненный калибр сосудов. VDI предоставляет информацию о поперечном размере сосуда независимо от его длины, поэтому он чувствителен к расширению сосудов на изображении ОКТ-А и является одним из биомаркеров сосудистых аномалий. Большинство программных обеспечений приборов ОКТ-А не предоставляет информацию о VDI, в связи с чем в научной литературе недостаточно данных об изменении данного показателя при различных типах СД.

Индекс извилистости сосудов (VCI) также является одним из изучаемых диагностических признаков при ДР. С помощью автоматизированного анализа ОКТ-А возможен как качественный, так и количественный анализ данного признака [18]. VCI позволяет определить сложность морфологии сосудистых сплетений. Sasongko и соавт. было описано увеличение VCI при длительном течении СД, но при этом не было выявлено корреляции с HbA_{1c} , систолическим артериальным давлением, индексом массы тела, уровнем холестерина крови и биомаркерами эндотелиальной дисфункции [19]. Считается, что повышенная извилистость сосудов отражает повышение гидростатического давления в ответ на ауторегулирующую дилатацию артериол, вызванную гипоксией ткани. Кроме того, согласно модулю Юнга, увеличение длины сосуда, то есть извилистость, в конечном итоге происходит, когда повышение давления достаточно велико, чтобы преодолеть жесткость стенки сосуда [20]. Lee и соавт. в своей работе показали, что более высокий уровень HbA_{1c} связан с повышенной извилистостью артериол у пациентов с СД1 и непролиферативной ДР [21]. Было также доказано, что значительная извилистость артериол связана с более высокой частотой ДР, а также диабетической нефропатией [22]. Существует также предположение, что повышенная извилистость и удлинение сосудов могут прогнозировать развитие диабетического макулярного отека (ДМО) [23]. Исследования показали, что извилистость сосудов усиливается по мере прогрессирования ДР и может являться информативным диагностическим биомаркером [24].

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

Важно понимать, что большинство исследований, посвященных изучению микроциркуляторного русла при СД, проведены на малых выборках и, что более важно, почти все они выполнялись у пациентов с СД2. СД1 и СД2 имеют значительные патофизиологические различия, контингент пациентов с СД2 как правило старше и имеет ряд сопутствующих заболеваний, таких как гипертония и дислипидемия, которые могут влиять на оценку изображений ОКТ-А.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования была оценка информативности комплексной диагностики ДР у пациентов с СД1 путем объединения клинических и визуализируемых данных с применением автоматизированного анализа изображений ОКТ-Ангиографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое интервенционное одномоментное ретроспективное, двухвыборочное сравнительное неконтролируемое исследование.

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось в период с сентября 2018 по июнь 2021 г. На базе ФГБНУ «НИИ глазных болезней имени М.М. Краснова».

Все пациенты на момент включения в исследование находились на стационарном лечении в Эндокринологическом отделении №1 Университетской клинической больницы №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Пациенты проходили обследование и курс терапии, направленной на компенсацию СД.

Исследуемая популяция

Для анализа были отобраны снимки ОКТ-А 365 глаз 188 пациентов с СД1 без ДР и с ДР разных стадий, в возрасте от 18 до 71 года (средний возраст $34,49 \pm 11,829$ года), с длительностью СД от 6 месяцев до 43 лет и уровнем HbA_{1c} от 5,2 до 17,0% (средний уровень $8,518 \pm 2,033\%$).

Критериями исключения было помутнение оптических сред глаза, наличие ДМО, а также любой другой патологии глазного дна, помимо ДР.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом (протокол №55/3 от 01.08.2018 г.).

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, проходили процедуру подписания информированного согласия на обработку персональных данных и проведение обследования.

Методы

Оценка стадии ДР во всех исследуемых глазах проводилась в соответствии с классификацией ICO (International Council of Ophthalmology) Guidelines for Diabetic Eye Care [25]. Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование. Сведения о клиническом течении СД (длительность течения СД, уровень HbA_{1c}) были получены из первичной медицинской документации больных.

ОКТ-А была проведена на приборе Spectralis HRA + OCT с модулем ОКТ-А «Heidelberg Engineering» (Герма-

ния). Сканирование проводилось в режиме ART [HR] поле 3×3 мм с углом сканирования 15° , было получено 512 поперечных срезов нейросенсорной сетчатки в сканируемой области. К снимкам ОКТ-А был применен автоматизированный анализ с помощью оригинального программного обеспечения (ПО), оценивались VAD, VSD, площадь ФАЗ, VDI и VCI. Обработка изображений проводилась следующим образом: к изображениям ОКТ-А применялась бинаризация, на основе бинаризованного изображения были получены изображения скелетизированного сосудистого русла. Далее было проведено вычисление признаков, основанных на площади ФАЗ, который сводился к поиску крупных по площади областей «черных» пикселей на бинаризованном изображении. Также с помощью оригинального ПО был проведен 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. Процесс и результат обработки изображений ОКТ-А с помощью ПО представлен на рисунке 1.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова, а также показатели асимметрии и эксцесса. Изучаемые параметры подчинялись нормальному распределению. 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 K интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока, по которой характеристика тесноты корреляционной связи считалась значимой при $r \geq 0,05$.

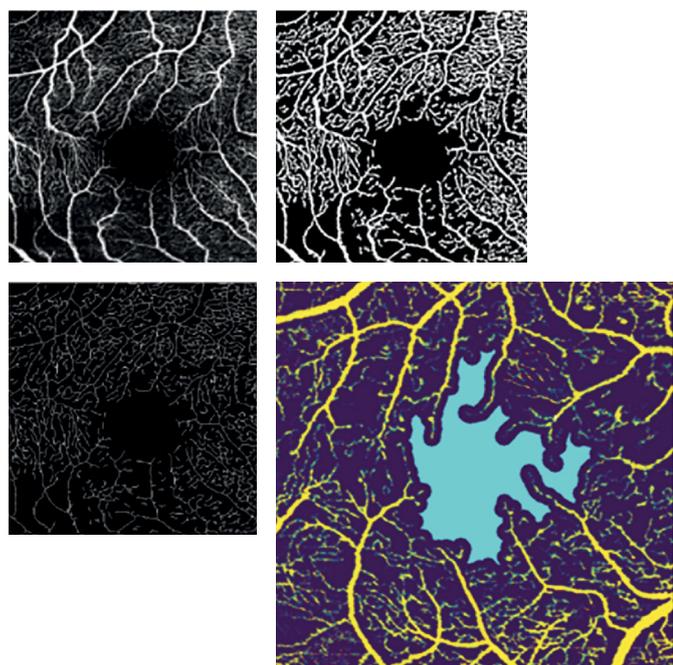
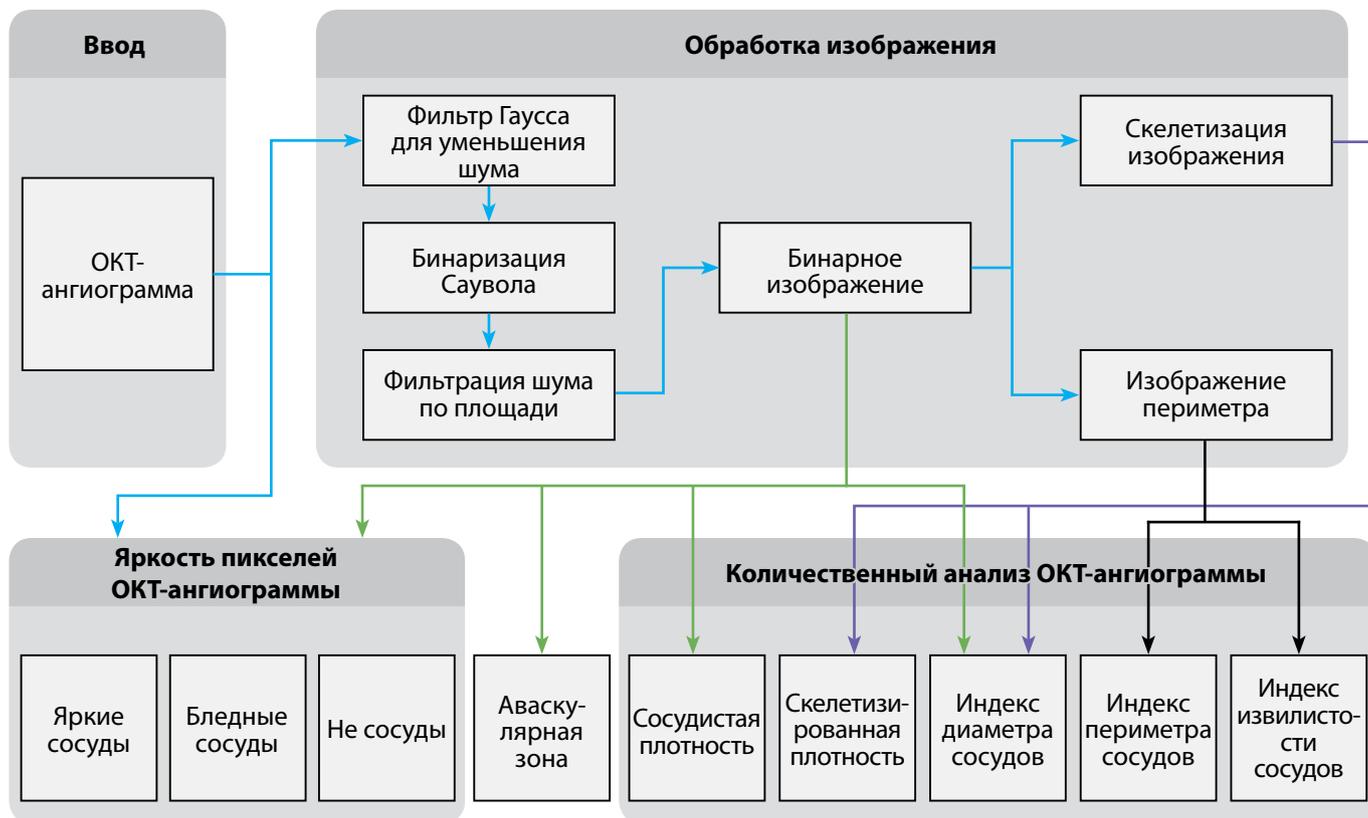
РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика исследуемой группы приведена в таблицах 1, 2.

В результате корреляционного анализа был установлен ряд закономерностей, отображающих взаимосвязь параметров микроциркуляции сетчатки и клинического течения СД1 и ДР. Данные статистического анализа представлены в таблице 3.

В результате корреляционного анализа выявлена статистически значимая зависимость всех количественных параметров ОКТ-А от возраста пациентов и длительности СД1 ($p < 0,05$). Данная ассоциация, вероятно, обусловлена широким возрастным диапазоном исследуемой выборки, а также связью длительности СД1 с возрастом, так как данный тип СД характеризуется манифестацией в основном в первых декадах жизни, соответственно, пациенты более старшего возраста с СД1, как правило, имеют большую длительность заболевания и часто более выраженные проявления ДР на глазном дне.

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



	Слой 1	Слой 2	Слой 3
Сосудистая плотность	0.3165	0.3148	0.1977
Скелетизированная плотность	0.0683	0.0721	0.0441
Индекс диаметра сосудов	4.6368	4.3662	4.4825
Индекс извилистости сосудов	1228.0	1476.0	1036.0
Черный	0.7821	0.8386	0.9549
Серый	0.0802	0.0952	0.0407
Белый	0.1376	0.0662	0.0044
Центральная зона	0.0927	0.0344	0.1477

Рисунок 1. Алгоритмическая схема формирования признаков с последующим квантитативным анализом оптических когерентных томограмм-ангиограмм.

поверхностного ($K=0,788, p=0$) и глубокого ($K=0,764, p=0,03$) капиллярных сплетений; снижение VAD на уровне поверхностного ($K=-0,476, p=0$) и глубокого ($K=-0,485, p=0$) сосудистых сплетений; VSD на уровне поверхностного ($K=0,692, p=0$) и глубокого ($K=0,713, p=0$) сосудистых сплетений; увеличение VDI на уровне поверхностного ($K=0,698, p=0$) и глубокого ($K=0,787, p<0,01$) капиллярных сплетений, а также увеличение индекса VCI на уровне поверхностного ($K=0,735, p=0$) и глубокого ($K=0,694, p=0$) сплетений.

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.

При изучении влияния степени компенсации СД1 по уровню HbA_{1c} была обнаружена обратная связь между данным показателем и VAD на уровне поверхностного ($K=-0,636, p=0$) и глубокого ($K=-0,619, p=0,05$) капиллярных

Таблица 1. Распределение исследуемой группы по стадиям диабетической ретинопатии

Стадия ДР	Количество глаз	Проценты
Нет	174	46,6%
Начальная непролиферативная диабетическая ретинопатия	106	30,1%
Умеренная непролиферативная диабетическая ретинопатия	39	10,7%
Тяжелая непролиферативная диабетическая ретинопатия	6	1,6%
Пролиферативная диабетическая ретинопатия	40	11%
Всего	365	100%

Примечание. ДР — диабетическая ретинопатия.

Таблица 2. Характеристика исследуемой группы по данным общесоматического анамнеза

Показатель/Стадия диабетической ретинопатии	Нет	Начальная непролиферативная диабетическая ретинопатия	Умеренная непролиферативная диабетическая ретинопатия	Тяжелая непролиферативная диабетическая ретинопатия	Пролиферативная диабетическая ретинопатия
Количество глаз	174	106	39	6	40
Количество пациентов	92	51	18	4	23
Возраст (лет)	32±13	34±10	35±11	38±17	35±11
Длительность сахарного диабета (лет)	0	17±8	20±7	13±6	25±7
Уровень HbA _{1c} (%)	8,5±2,2	8,2±1,8	9,0±1,9	10,1±2,8	8,6±1,8
Максимально скорректированная острота зрения	1,1±0,2	1,1±0,2	0,92±0,2	1,0±0,3	0,69±0,3

Примечание. M±SD (mean±standart deviation) — среднее ± стандартное отклонение.

Таблица 3. Корреляционная зависимость количественных параметров изображений оптической когерентной томографии-ангиографии от особенностей клинического течения сахарного диабета

Параметры	K	ФАЗ SCP	ФАЗ DCP	VAD SCP	VAD DCP	VSD SCP	VSD DCP	VDI SCP	VDI DCP	VCI SCP	VCI DCP
Возраст	K	0,541**	0,621**	-0,197**	-0,246**	-0,538**	-0,493**	0,551**	0,695**	0,541**	0,517**
Длительность сахарного диабета	K	0,613**	0,579**	-0,452**	-0,469**	-0,602**	-0,655**	0,559**	0,679**	0,689**	0,696*
Уровень HbA _{1c}	K	0,138	0,124*	-0,636**	-0,619**	-0,102	-0,114	0,032	0,717**	0,096	0,032
Стадия диабетической ретинопатии	K	0,788**	0,764*	-0,476**	-0,485**	-0,692**	-0,713**	0,698**	0,787**	0,735**	0,694**
Максимально скорректированная острота зрения	K	0,217	-0,728**	0,341**	0,420**	-0,355	-0,754**	0,036	0,283*	0,196	0,272

Примечание. **Корреляция значима на уровне 0,01; * Корреляция значима на уровне 0,05.

K — коэффициент корреляции; ФАЗ SCP/DCP — фовеальная аваскулярная зона наружного/внутреннего капиллярного сплетения; VAD SCP/DCP — сосудистая плотность наружного/внутреннего капиллярного сплетения; VSD SCP/DCP — скелетонизированная сосудистая плотность наружного/внутреннего капиллярного сплетения; VDI SCP/DCP — индекс диаметра сосудов наружного/внутреннего капиллярного сплетения; VCI SCP/DCP — индекс извилистости сосудов наружного/внутреннего капиллярного сплетения.

сплетений, а также прямая связь с VDI на уровне глубокого ($K=0,717$, $p<0,05$) капиллярного сплетения. Влияние уровня HbA_{1c} на другие показатели микроциркуляции сетчатки не было подтверждено ($p>0,05$). Следует отметить, что пациенты с большей продолжительностью СД, не достигшие компенсации углеводного обмена и/или имеющие поздние осложнения, которые могут определять выбор более высоких индивидуальных целевых значений глюкозы и HbA_{1c} (соответственно, способствовать длительному поддержанию умеренной гипергликемии), закономерно чаще имели патологические изменения микроциркуляторного русла сетчатки.

Анализ зависимости зрительных функций от изменений сосудистого русла показал наличие обратной связи между МКОЗ и ФАЗ на уровне DCP ($K=-0,728$, $p=0$), а также VSD на уровне DCP ($K=-0,754$, $p=0$). Полученные данные свидетельствуют о возможной связи между ухудшением ретикулярной 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.

ОБСУЖДЕНИЕ

Подводя итоги, следует отметить, что количественная оценка показателей ОКТ-А может быть затруднена из-за индивидуальных различий и системных сосудистых рисков. К примеру, известно, что сосудистая плотность сетчатки и размеры ФАЗ варьируются даже у здоровых людей [11]. Кроме того, системный статус пациента и сопутствующая терапия могут повлиять на кровоток и, следовательно, на картину ОКТ-А. Известно, что уровень артериального давления [27] и компенсация СД [17] связаны с показателями ОКТ-А. Таким образом, в дальнейших исследованиях необходимо учитывать ряд факторов, влияющих на сосудистые изменения, в частности оценивать текущую степень компенсации СД по данным непрерывного мониторинга глюкозы и системные сосудистые риски для лучшего понимания взаимосвязи изменений ретикулярной микроциркуляции при различных вариантах клинического течения СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данного анализа можно подтвердить, что перечисленные параметры ОКТ-А являются информативными диагностическими и прогностическими маркерами, а автоматизированный анализ с помощью предложенного алгоритма обработки изображений позволяет ускорить и оптимизировать процедуру интерпретации ОКТ-ангиограмм. Перспективным направлением дальнейших исследований является включение данных ОКТ-А с различных устройств, а также анализ большего размера выборки.

Таким образом, в работе был проведен автоматизированный анализ параметров ОКТ-А с целью совершенствования диагностики ДР даже при отсутствии клинических или значительных структурных изменений. Внедрение алгоритмов автоматизированного анализа изображений ОКТ-А является перспективным для усовершенствования и упрощения процесса скрининга ДР. В дальнейшем планируется продолжение работы по расширению признакового пространства, улучшению работы алгоритмов и получению более подробной разметки изображений глазного дна пациентов с ДР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Юсеф Н.Ю., Будзинская М.В. — идея и концепция статьи; Будзинская М.В., Липатов Д.В., Петрачков Д.В., Гуревич И.Б., Яшина В.В., Тлеубаев А.Т. — дизайн исследования; Дуржинская М.Х., Павлов В.Г., Петрачков Д.В., Гуревич И.Б., Яшина В.В., Тлеубаев А.Т., Фадеев В.В., Полуобяринова И.В., Гольдшмид А.Е., Карамуллина Р.А. — сбор и обработка материала, анализ данных; Будзинская М.В., Дуржинская М.Х., Павлов В.Г. — написание и редактирование текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск // *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1-148. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Mokrysheva NG. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(15):1-148. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
2. Eisma JH, Dulle JE, Fort PE. Current knowledge on diabetic retinopathy from human donor tissues. *World Journal of Diabetes*. 2015; 6(2), 312-320. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.312>
3. Hafner J, Karst S, Schmidt-Erfurth U. Potential Imaging Biomarkers in the Development and Progression of Diabetic Retinopathy. *Early Events in Diabetic Retinopathy and Intervention Strategies*. 2018;2:9-36. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.71747>
4. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, et al. Biomarkers in diabetic retinopathy. *The Review of Diabetic Studies*. 2015;12(1-2):159-95. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.159>
5. Govindaswamy N, Ratra D, Dalan D, et al. Vascular changes precede tomographic changes in diabetic eyes without retinopathy and improve artificial intelligence diagnostics. *Journal of Biophotonics*. 2020; 13(9). doi: <https://doi.org/10.1002/jbio.202000107>
6. Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В., и др. ОКТ-А биомаркеры доклинической ретинопатии в динамике и их связь с системными факторами // *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(6-1):122-127. [Stulova AN, Semenova NS, Zheleznyakova AV, Akopyan VS, Lipatov DV. Time-related OCT-A changes in preclinical retinopathy and their association with systemic factors. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(6-1):122-127. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6-6-1.14>
7. Нероев В.В., Охотимская Т.Д., Фадеева В.А. Оценка микрососудистых изменений сетчатки при сахарном диабете методом ОКТ-ангиографии // *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(2):40-45. [Neroev VV, Okhotsimskaya TD, Fadeeva VA. An account of retinal microvascular changes in diabetes acquired by OCTangiography. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017;10(2):40-45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-40-45>

8. Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, et al. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016;254(6):1051-1058. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3148-2>
9. Oliverio GW, 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. *International Ophthalmology*. 2021;41, 649–658. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01621-z>
10. 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: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-0996-8>
11. Abdelshafy M, Abdelshafy A. Correlations Between Optical Coherence Tomography Angiography Parameters and the Visual Acuity in Patients with Diabetic Retinopathy. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14:1107-1115 doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S248881>
12. Chua J, Sim R, Tan B, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes and Diabetic Retinopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(6):1723. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9061723>
13. Гойдин А.П., Фабрикантов О.Л., Проничкина М.М., Мисюрёв Д.М. Оценка диагностической ценности параметров оптической когерентной томографии с ангиографией пациентов с диабетической ретинопатией // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(1):210-215 [Goydin AP, Fabrikantov OL, Pronichkina MM, Misyurev DM. Estimation of diagnostic value of optical coherence tomography angiography parameters in patients with diabetic retinopathy. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16 (1): 210–215] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-diaagnosticheskoy-tsennosti-parametrov-opticheskoy-koherentnoy-tomografii-s-angiografeyi-patsientov-s-diabeticheskoy-retinopatiey> (дата обращения: 03.06.2022)
14. Attia Ali Ahmed M, Shawkat Abdelhaleem A. Evaluation of Microvascular and Visual Acuity Changes in Patients with Early Diabetic Retinopathy: Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Clinical Ophthalmology*. 2022;16:429-440. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S353426>
15. 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. *American Journal of Ophthalmology*. 2019;207:37-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.04.011>
16. 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 Diabetologica*. 2018;55(5): 469–477. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1115-1>
17. Bhanushali D, Anegondi N, Gadde SGK, et al. Linking retinal microvasculature features with severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57:519–525. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18901>
18. Durbin MK, An L, Shemonski ND, et al. Quantification of retinal microvascular density in optical coherence tomographic angiography images in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmology*. 2017;135 (4): 370–376. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0080>
19. Sasongko MB, Wong TY, Nguyen TT, et al. Retinal Vessel Tortuosity and Its Relation to Traditional and Novel Vascular Risk Markers in Persons with Diabetes. *Current Eye Research*. 2016;41(4):551-7. doi: <https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1034371>
20. Reif R, Qin J, An L, et al. Quantifying optical microangiography images obtained from a spectral domain optical coherence tomography system. *International Journal of Biomedical Imaging*. 2012: 1–11. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/509783>
21. Lee H, Lee M, Chung H, Kim HC. Quantification of retinal vessel tortuosity in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2018;38(5):976-985. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001618>
22. Sasongko MB, Wang JJ, Donaghue KC, et al. Alterations in retinal microvascular geometry in young type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1331–1336. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0055>
23. Sasongko MB, Wong TY, Donaghue KC, et al. Retinal arteriolar tortuosity is associated with retinopathy and early kidney dysfunction in type 1 diabetes. *American Journal of Ophthalmology*. 2012;153(1):176–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.06.005>
24. Kristinsson JK, Gottfredsdóttir MS, Stefánsson E. Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*. 1997;81(4):274–278. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.81.4.274>
25. International Council of Ophthalmology. ICO diabetic eye care. http://www.icoph.org/enhancing_eyecare/diabetic_eyecare.html (Accessed December 1, 2017)
26. Fayed AE, Abdelbaki AM, El Zawahry OM, Fawzi AA. Optical coherence tomography angiography reveals progressive worsening of retinal vascular geometry in diabetic retinopathy and improved geometry after panretinal photocoagulation. *PLOS ONE*. 2019;14(12): e0226629. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226629>
27. Chua J, Chin CWL, Hong J, et al. Impact of hypertension on retinal capillary microvasculature using optical coherence tomographic angiography. *Journal of Hypertension*. 2019;37:572–580. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001916>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дуржинская Мадина Хикметовна**, к.м.н. [Madina H. Durzhinskaya, PhD]; адрес: Россия, 119021, Москва, улица Россолимо, д. 11А [address: 11A Rossolimo street, 119021 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3806-3985>; ResearcherID: D-3729-2018; Scopus Author ID: 57218617872; eLibrary SPIN: 3984-6240; e-mail: m.h.efendieva@gmail.ru

Павлов Владислав Геннадьевич [Vladislav G. Pavlov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6744-4907>; eLibrary SPIN: 2613-5494; e-mail: pavlovoculis@yandex.ru

Петрачков Денис Валериевич, к.м.н. [Denis V. Petrachkov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>; eLibrary SPIN: 7736-1801; e-mail: petrachkov@doctor.com

Будзинская Мария Викторовна, д.м.н. [Maria V. Budzinskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>; eLibrary SPIN: 3552-7061; e-mail: m_budzinskaya@mail.ru

Липатов Дмитрий Валентинович, д.м.н., профессор [Dmitry V. Lipatov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2998-3392>; eLibrary SPIN: 9601-3993; e-mail: glas1966@rambler.ru

Юсеф Наим Юсеф, д.м.н. [Yusef N. Yusef, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>; eLibrary SPIN: 6891-6138; e-mail: 9695949@bk.ru

Гуревич Игорь Борисович, к.ф.-м.н. [Igor B. Gurevich, PhD in Physics and Mathematics]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9171-1005>; e-mail: igourevi@ccas.ru

Яшина Вера Владимировна, к.ф.-м.н. [Vera V. Yashina, PhD in Physics and Mathematics]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5120-3081>; eLibrary SPIN: 8414-3650; e-mail: werayashina@gmail.com

Тлеубаев Адиль Талгатович, магистр [Adil T. Tleubaev, master]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5553-4187>; eLibrary SPIN: 8414-3650; e-mail: adil.tleubayev.3.14159@gmail.com

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

Полубояринова Ирина Владимировна, к.м.н. [Irina V. Poluboyarinova, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2147-3061>; eLibrary SPIN: 2571-2900; e-mail: polub-irina@mail.ru

Гольдшмид Анна Ефимовна [Anna E. Goldsmid]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-2352>;
eLibrary SPIN: 9985-2541; e-mail: goldsmid93@gmail.com

Карамуллина Регина Айдаровна [Regina A. Karamullina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6813-5935>;
e-mail: karamullina.regina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Юсеф Ю.Н., Дуржинская М.Х., Павлов В.Г., Петрачков Д.В., Гуревич И.Б., Яшина В.В., Тлеубаев А.Т., Фадеев В.В., Полубояринова И.В., Гольдшмид А.Е., Карамуллина Р.А., Липатов Д.В., Будзинская М.В. Автоматизированный анализ ретикулярной микроциркуляции при сахарном диабете 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 41-49. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12931>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yusef YN, Durzhinskaya MH, Pavlov VG, Petrachkov DV, Gurevich IB, Yashina VV, Tleubaev AT, Fadeyev VV, Poluboyarinova IV, Goldsmid AE, Karamullina RA, Lipatov DV, Budzinskaya MV. Automated analysis of retinal microcirculation in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(1):41-49. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12931>