

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-68-78>

Оптимизация диагностики стадий ретинопатии недоношенных на основе интеграции клинических данных с использованием платформы «Ключ к диагнозу — I»

О.А. Перерва[✉], М.А. Ковалевская

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

Несмотря на усовершенствование алгоритмов ведения недоношенных, оптимизация новых методов прогнозирования, диагностики и лечения ретинопатии недоношенных (РН) остается актуальной. **Цель работы** — повышение эффективности диагностики стадий РН на основе оценки конфигурации сосудистых сетей на платформе «Ключ к диагнозу — I». **Материал и методы.** В исследование включены 279 пациентов с РН: 1-ю группу (I стадия) составили 152 (304 глаза) ребенка; 2-ю группу (II стадия) — 45 детей (90 глаз); 3-ю группу (III стадия) — 8 детей (12 глаз); 4-ю группу (IVa стадия) — 7 детей (8 глаз); 5-ю группу (задняя агрессивная РН — ЗАРН) — 7 детей (14 глаз); 6-ю группу (контрольную) составили 60 детей (120 глаз) без признаков РН, которым был поставлен диагноз «незрелость сетчатки». Двадцать восемь глаз проанализировано с помощью моделирования широкопольных изображений, остальные 400 глаз — покадровой съемки. На автоматически смоделированных широкопольных изображениях с помощью RetCam Shuttle видео оценивали наличие «немых» зон, локализацию макулы, индекс тракции макулярной зоны (Тм), зону и протяженность патологических изменений, фрактальную размерность (ФР) и сложность сосудистой сети (ССС). **Результаты.** Выявлена сильная корреляция между ФР и стадиями ($p = 0,85$, $p = 0,01$); средняя отрицательная корреляция между Тм и стадиями ($p = 0,62$, $p = 0,01$), кроме ЗАРН. Определена сильная положительная корреляция СССР и стадии ($p = 0,91$, $p = 0,001$). Разработаны диагностические модули платформы для моделирования широкопольных изображений глазного дна у младенцев, локализации макулы как метки для морфометрии и изоляции сосудистой сети с использованием глубоких сверточных нейронных сетей. **Заключение.** Разработанный алгоритм многофакторного анализа ретинальной сосудистой сети позволяет снизить риски субъективной оценки изменений сетчатки при диагностике РН.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; ретинальная педиатрическая камера; диагностика; сосудистые сети сетчатки

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: работа была поддержана грантами Фонда содействия инноваций HealthNet (13588ГУ/2018), правительством Воронежской области и Ассоциацией исследователей зрения и офтальмологии (ARVO). **Для цитирования:** Перерва О.А., Ковалевская М.А. Оптимизация диагностики стадий ретинопатии недоношенных на основе интеграции клинических данных с использованием платформы «Ключ к диагнозу — I». Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (2): 68-78. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-68-78>

Optimization of diagnostics of retinopathy of prematurity stages based on the integration of clinical data using the Key to Diagnosis I software

Oxana A. Pererva , Maria A. Kovalevskaya

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia
oxana.pererva@yandex.ru

*Despite the improvement of algorithms of preterm infants' management, methods for predicting, diagnosing and treating ROP remains a vital issue. **Purpose:** to improve the diagnostics of retinopathy of prematurity based on the assessment of vascular system configuration, using Key to Diagnosis I software. **Material and methods.** 279 patients with ROP were divided into 6 groups: group 1 included 152 patients (304 eyes) with stage I; group 2 — 45 patients (90 eyes) with stage II; group 3 — 8 patients (12 eyes) with stage III; group 4 — 7 patients (8 eyes) with stage IVA; group 5 — 7 patients (14 eyes) with posterior aggressive ROP; control group 6 — 60 patients (120 eyes) diagnosed with immature retina who have no ROP signs. 28 eyes were analyzed using wide-field imaging, while 400 eyes were analyzed by separate images. The presence of "mute" zones, macula localization, traction index of the macular zone (Tm), zone and span of pathological changes, fractal dimension (Df) and complexity of vascular system (CVS) were assessed on automatically created wide-field images, obtained by Ret-Cam Shuttle. **Results.** We revealed strong correlation between Df and stages ($p = 0.85$, $p = 0.01$); moderate negative correlation of Tm and stages ($p = 0.62$, $p = 0.01$), except for posterior aggressive ROP; strong positive correlation between CVS and stages ($p = 0.91$, $p = 0.001$). Diagnostic modules of the software have been developed to create wide-field fundus imaging in infants, localize the macula as a marker for morphometry, and isolate the vascular system using deep convolutional neural networks. **Conclusions.** The developed algorithm for multivariate analysis of the retinal vascular system reduces the risks of subjective assessment of retinal changes.*

Keywords: retinopathy of prematurity; retinal pediatric camera; diagnostics; retinal vascular system

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: This work was supported by grants from the HealthNet Innovation Promotion Foundation (13588GU/2018), the government of the Voronezh region and the Association of Researchers of Vision and Ophthalmology (ARVO).

For citation: Pererva O. A., Kovalevskaya M. A. Optimization of diagnostics of retinopathy of prematurity stages based on the integration of clinical data using the Key to Diagnosis I software. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (2): 68-78 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-68-78>

Ретинопатия недоношенных (РН) является причиной слепоты 20 тыс. младенцев в год по всему миру, а еще у 12300 детей вызывает легкое или умеренное нарушение зрения [1].

Несмотря на то, что существуют общепризнанные способы диагностики и лечения РН, продолжается поиск менее инвазивных, щадящих методик диагностики, результатами которых является не только сохранение зрения, но и его качества, контроль роста глаза, формирования рефракции. Разработанная программа ROP-MORFOMETRY позволяет анализировать сосуды на изображениях, полученных при съемке только под общей анестезией [2]. Проблемой остается и прогнозирование развития РН. В эксперименте была обнаружена потенциальная роль ангиотензина-II как предиктора патологической неоваскуляризации в доклинических стадиях РН [3].

Диагноз РН основывается на определении зоны, стадии и наличии плюс-заболевания [4]. Согласно международной классификации, активная РН подразделяется по стадиям процесса, его локализации и протяженности. Каждый из этих пунктов оценивается субъективно и может вызывать разногласия между экспертами. Системы автоматизированного анализа изображений и глубокого обучения (deep learning) для РН могут стать решением этой проблемы [5].

Активное внедрение концепции информационной платформы в медицину является на современном этапе необходимым компонентом ее развития. Сверхточные ней-

ронные сети (СНС), лежащие в основе работы платформ, в основном используются для трех видов действий: классификации, обнаружения и сегментации [6]. СНС решают задачи, не имеющие конкретного математического решения, например выявляют патологические изменения сетчатки. В 2015 г. E. Ataer-Cansizoglu и соавт. сообщили о модели программы на базе машинного обучения для автоматической диагностики плюс-болезни. С точностью 95% система оценивала извилистость сосудов — как артерий, так и вен — в радиусе 6 диаметров диска зрительного нерва (ДЗН). Z. Zhao и соавт. разработали программу для проведения границы зоны I на изображении глазного дна. S. Mulaй и соавт. в 2019 г. представили систему идентификации демаркационной линии непосредственно на изображении глазного дна.

В поисках оптимального способа дифференцировки видов растений было предложено определение фрактальной размерности (ФР) [7]. На примере сосудистой сети куриных эмбрионов было доказано, что ФР является наиболее подходящей характеристикой эволюции сосудистой системы [8].

Офтальмолог, который обследует новорожденного на RetCam, не знает о полноте обследования до тех пор, пока не сложится единое изображение, поэтому необходимость сшивки изображений в единое целое диктуется требованием самой клинической практики. Существует потребность в разработке системы анализа изображений глазного дна недоношенных для уменьшения субъективности в диагностике и выборе тактики лечения.

ЦЕЛЬ работы — повышение эффективности диагностики стадий РН на основе оценки конфигурации сосудистых сетей на платформе «Ключ к диагнозу — I».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполняется на базе кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко с 2013 г. по настоящее время. Обследование новорожденных проводилось в кабинете ретинопатии недоношенных БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая офтальмологическая больница». Всего обследовано 279 детей с РН: 1-ю группу (I стадия) составили 152 (304 глаза) ребенка; 2-ю группу (II стадия) — 45 детей (90 глаз); 3-ю группу (III стадия) — 8 детей (12 глаз); 4-ю группу (IVa стадия) — 7 детей (8 глаз); 5-ю группу (задняя агрессивная РН — ЗАРН) — 7 детей (14 глаз); 6-ю группу (контрольную) составили 60 детей (120 глаз) без признаков РН, которым был поставлен диагноз «незрелость сетчатки». Всем пациентам проводились осмотры с помощью RetCam Shuttle (Clarity System, USA) под местной анестезией (оксипрокаином 0,4%), в условиях медикаментозного мидазиола (тропикамид 0,8%, фенилэфрина гидрохлорид 5%), осмотр с использованием налобного бинокулярного офтальмоскопа, В-сканирование, анализировались протоколы обследования, гестационный возраст (ГВ), гестационный вес, постконцептуальный возраст (ПКВ). Двадцати восьми пациентам обследование проводилось по следующему алгоритму скрининга: запись видео RetCam Shuttle, выбор лучших стоп-кадров, моделирование широкопольного изображения, выявление «немых» зон, локализация макулы; определение конфигурации сосудистой сети: индекса тракции макулярной зоны (Тм), зоны и протяженности патологических изменений, ФР и зависимости сложности сосудистой сети (ССС) от стадии А-1 (предлиминарное капиллярное сплетение), В-2 (нормальная васкуляризация) до С-3 (патологический васкулогенез). Значение СССР определялось как среднее от 4 квадрантов (верхне- и нижне- и височного, верхне- и нижневисочного). Обследование по данному алгоритму не проводилось для пациентов со стадией РН IVb и V в связи с невозможностью полной визуализации сосудистой сети сетчатки. Индекс тракции макулярной зоны оценивался как соотношение высоты к длине эллипса, проходящего через центр ДЗН и аркады височных сосудов [9–11].

Нами впервые показано, что при обследовании под местной анестезией имеются зоны сетчатки (в 40% это

III зона, нижневисочный сектор), которые не фиксируются при покадровой съемке с помощью RetCam [12, 13].

Для реализации цели исследования нами выполнены последовательно этапы:

— 1-й этап — анализ изображений пациентов с РН, полученных при обследовании без седации с помощью RetCam Shuttle методом ручной морфометрии, и выявление наиболее актуальных зон, недоступных осмотру;

— 2-й этап — разработка оригинального способа сшивки участков из лучших стоп-кадров видеоряда, устранение артефактов и получение широкопольного изображения для точной верификации диагноза;

— 3-й этап — на основе алгоритма локализации определение параметров интерфейса макулы как предикторов тракционных изменений на периферии сетчатки;

— 4-й этап — включение оценки конфигурации сосудистых сетей в диагностику РН на основе определения фрактальной размерности и их сложности;

— 5-й этап — создание платформы для диагностики стадий РН.

Ручной морфометрический анализ, а именно моделирование широкопольных изображений и выделение сосудистой сети, выполнялся с помощью программы Adobe Photoshop CC, вычисление фрактальной размерности — с помощью MatLab, пакет Box Counting.

Для формирования широкопольного изображения одного глаза необходимо 9 снимков (центральная зона, верхняя зона, верхне- и височная, верхневисочная, нижняя, нижне- и височная, нижневисочная, височная, назальная зона) сетчатки одного глаза одного пациента.

Статистический анализ (Excel 2016, IBM SPSS Statistics 26): нормальность распределения выборки оценивалась по критерию Колмогорова — Смирнова, корреляция — по критерию Спирмена, сравнение выборок — по U-критерию Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний ПКВ детей на момент осмотра составил 42 ± 3 нед, средний ГВ — $32,3 \pm 2,4$ нед, средняя масса тела при рождении — $1787,7 \pm 451,9$ г (табл. 1). Двадцать восемь глаз проанализировано с помощью моделирования широкопольных изображений, остальные 400 глаз — с помощью покадровой съемки.

Нами совместно с ООО «Альтами» на основе ручной морфометрии (лабораторный образец) разработана ин-

Таблица 1. Гестационный вес, гестационный и постконцептуальный возраст при первом осмотре в группах исследования
Table 1. Gestational weight, gestational and postconceptual age at the first examination in studied groups

Параметр Parameter	1-я группа (I стадия) 1 group (I stage) n = 152	2-я группа (II стадия) 2 group (II stage) n = 45	3-я группа (III стадия) 3 group (III stage) n = 8	Контроль Control n = 60
Гестационный вес, г Gestational weight, g	1422,9 ± 338,7	1134,0 ± 224,1	916,7 ± 225,6	1875,4 ± 372,0
Гестационный возраст, нед Gestational age, weeks	30,4 ± 2,3	28,5 ± 1,3	26,8 ± 2,1	32,8 ± 2,2
Постконцептуальный возраст первого осмотра, нед Postconceptual age, weeks	40,3 ± 1,7	41,0 ± 2,3	42,3 ± 6,4	40,6 ± 2,5

формационная платформа «Ключ к диагнозу — I» в виде единого диагностического алгоритма автоматического анализа стадий РН. Диагностические модули платформы предназначены для работы с фрагментами лучших кадров видеоряда с целью моделирования широкопольного изображения, определения локализации макулы и выделения сосудистой сети. Подготовку изображений осуществляли с помощью адаптивной фильтрации, подавления шума, выравнивания освещенности, улучшения локального и глобального контраста изображения, поиска уникальных параметров области исследования, устойчивых к яркостным изменениям, и начальных взаимных соответствий между парами изображений, выбора устойчивых параметров. Оригиналь-

ный способ получения широкопольного изображения также включает расчет ошибки трансформаций и ее минимизацию, построение общей карты трансформаций (рис. 1), определение положения для каждого из приведенных изображений, применение алгоритма объединения наложений с выбором наиболее резких и подавление слабоконтрастных областей.

С помощью ручной морфометрии 28 широкопольных изображений обнаружено, что при обследовании под местной анестезией при определении границ зон сетчатки I зона визуализируется практически полностью, II зона — частично, III зона не доступна обзору. (рис. 2, А). Значительные изменения относительно левого глаза были выявлены в 10% на 12:00–12:10 и 6:30–7:00 ч, в 20–40% — на 12:10–1:00

и 4:30–6:30 ч, в 50–60% — на 1:00–2:00 и 4:00–4:30 ч, в 70–90% — на 2:00–2:45 и 3:15–4:00 ч, в 100% — на 2:45–3:15 ч (рис. 2, Б). Пороговая стадия РН соответствует I, II, III зонам с III стадией РН с плюс-болезнью на 5 последовательных или 8 суммарных меридианах [14]. Кроме того, оценивается благоприятный или неблагоприятный тип течения РН. Так, при неблагоприятном типе I требуется лечение при следующих изменениях: в зоне I любая стадия РН с плюс-болезнью, в зоне I стадия III РН без плюс-болезни, в зоне II стадия II или III РН с плюс-болезнью. При благоприятном типе II требуется наблюдение при изменениях в зоне I стадии I или II РН без плюс-болезни, в зоне II стадии III РН без плюс-болезни. Значит, протяженность поражения сетчатки влияет на тип

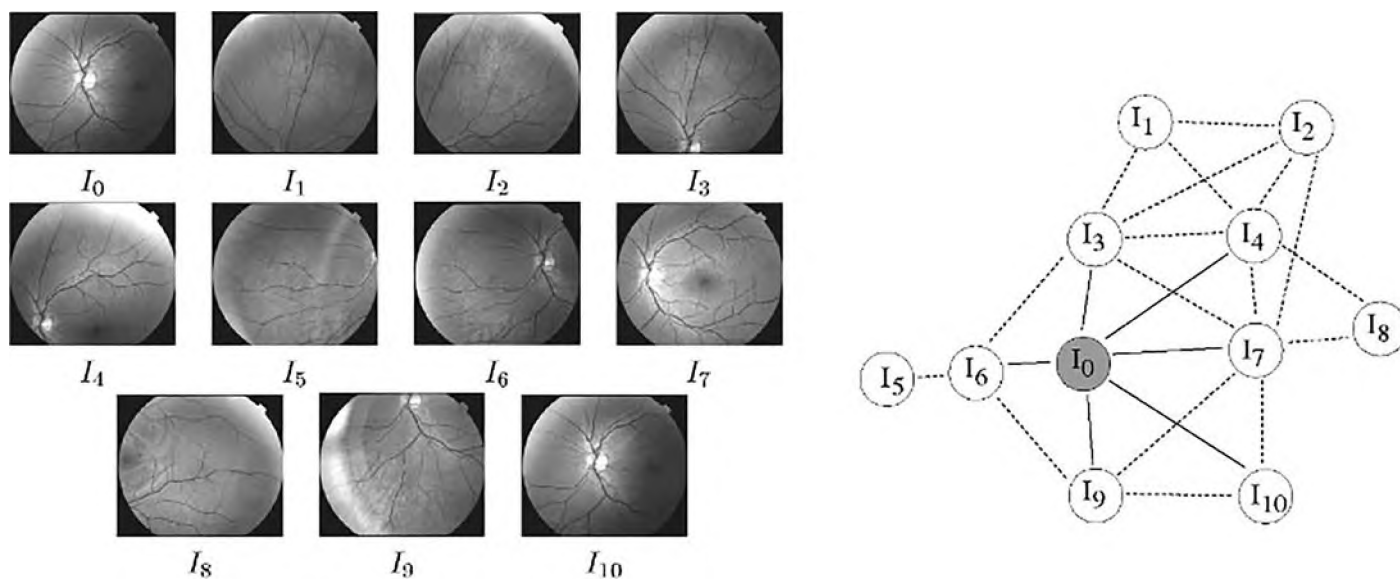


Рис. 1. Структура расположения входных изображений относительно вводного изображения, так называемого якоря — I_0
Fig. 1. The structure of the location of the input images relative to the introductory image, anchor — I_0

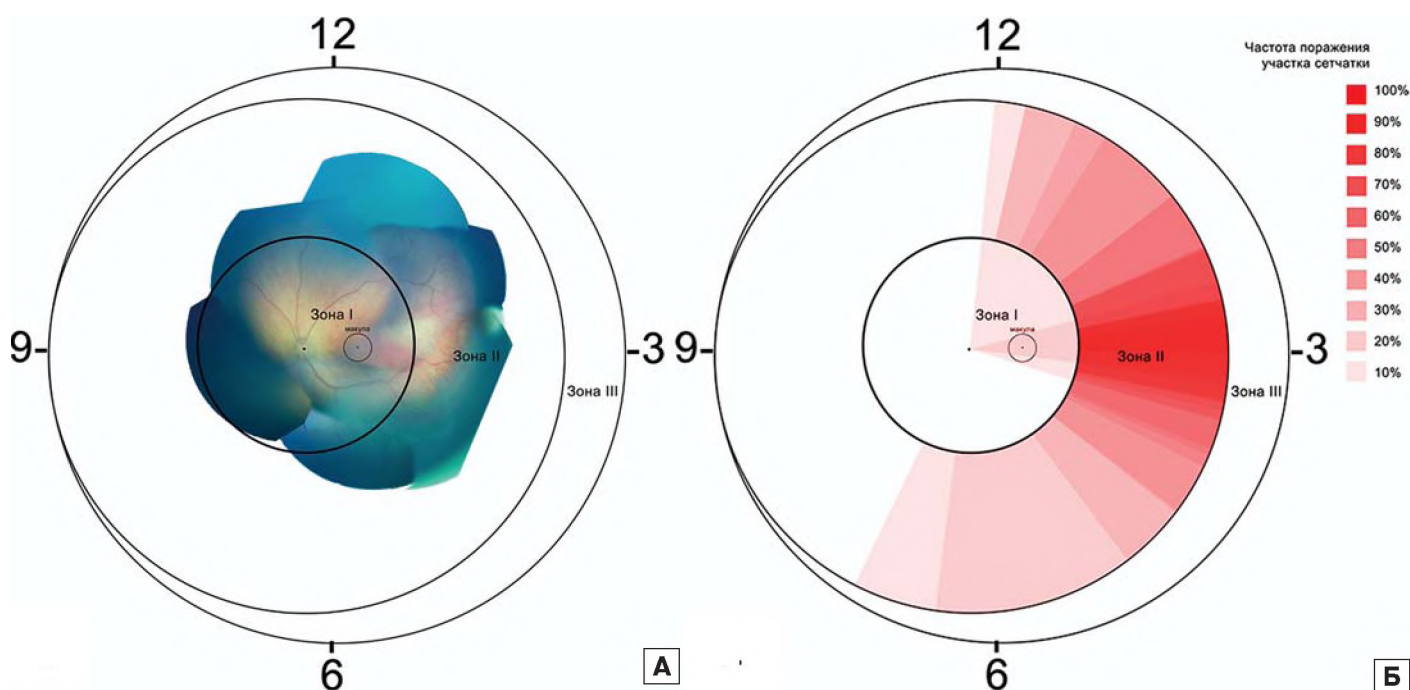


Рис. 2. Распределение патологических изменений: А — по зонам, Б — по меридианам
Fig. 2. Distribution of pathological changes: А — by zones, Б — by meridians

РН: поражение I зоны наблюдалось при IV и V стадиях РН, II зоны — при I, II и III стадиях. При этом максимальной протяженностью характеризуется I стадия, демаркационная линия наблюдается от 12:00 до 6:30 ч. Более тяжелые стадии характеризуются более узкой протяженностью ближе к центральной зоне: формирование гребня с фиброваскулярной экстраретинальной пролиферацией чаще происходит на участке 2:00–4:00 ч. Риск прогрессирования РН напрямую зависит от протяженности патологических изменений: чем больший участок сетчатки изменен, тем выше риск перехода в более тяжелую стадию.

Объективно установлено, что снижение остроты зрения детей в рубцовом периоде РН обусловлено в основном наличием у них выраженных аномалий рефракции и полиморфных органических изменений в макулярной области сетчатки [15]. Таким образом, локализация макулы при васкулярных изменениях сетчатки является актуальной проблемой для клинициста.

Нами разработан алгоритм локализации макулы при нормальном строении ДЗН, аномалиях строения ДЗН и при ЗАРН (патент RU2017114873A). Первый вариант — нормальное строение ДЗН: после визуализации ДЗН и аркад височных

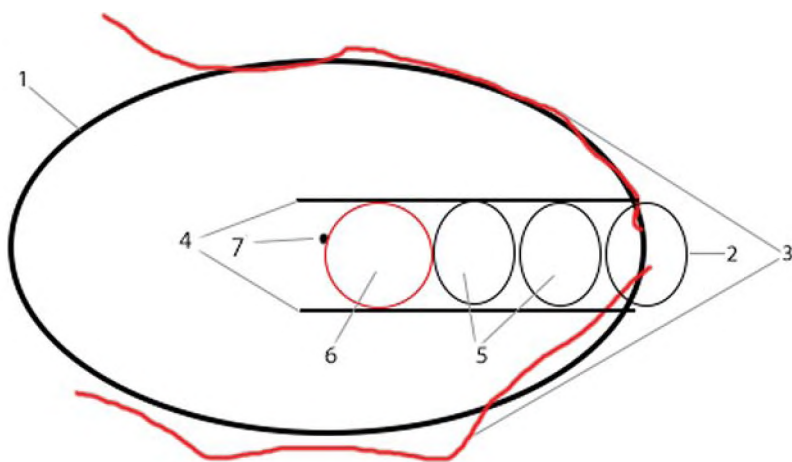
артерий осуществляют построение эллипса, окружность которого проходит через центр физиологической экскавации ДЗН и аркады височных артерий; определяют центр эллипса; строят прямые, проходящие через верхний и нижний полюса ДЗН, параллельные длинной оси эллипса; проводят измерение окружности ДЗН; латерально от темпорального полюса ДЗН откладывают два его размера окружности; строят окружность, проходящую через центр эллипса и располагающуюся касательно к построенным прямым и второму отложенному размеру окружности ДЗН, где данная окружность является очерчивающей границы макулы (рис. 3). Второй вариант — при ЗАРН: осуществляют достраивание окружности ДЗН после частичной визуализации его границ. Третий вариант — при аномалиях ДЗН: откладывается столько размеров диска, сколько может быть вписано в эллипс, определяют центральную из отложенных таким образом окружностей и делят ее на 4 равных квадранта; при этом темпоральные квадранты являются ориентиром для диагностического поиска патологических изменений макулы [16].

При ЗАРН невозможна полная визуализация границ ДЗН и фовеолярной области, поэтому осуществляется достраивание окружности ДЗН после частичной визуализации его границ для дальнейшей локализации макулы.

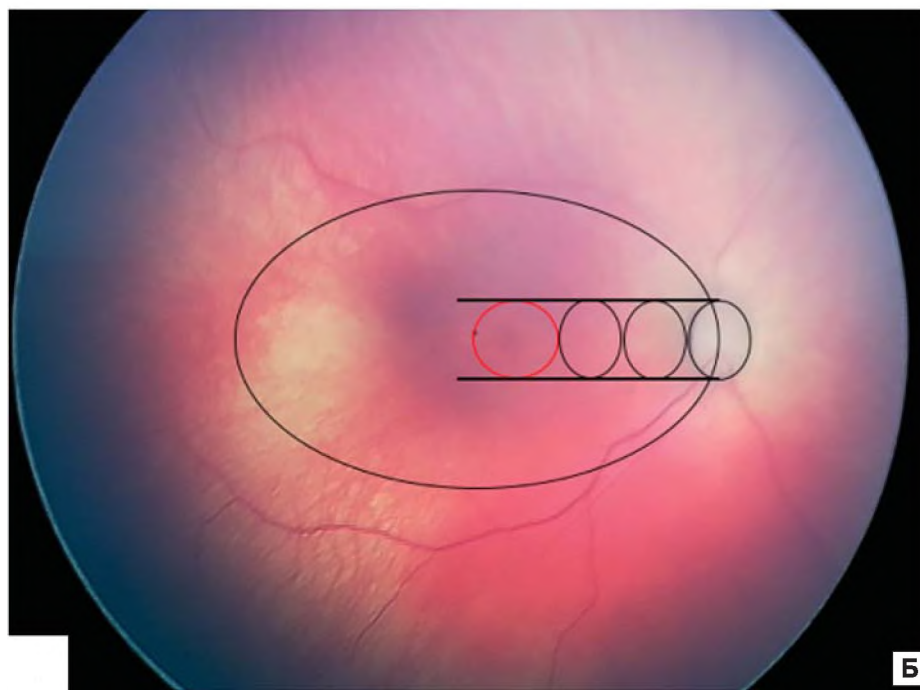
Анализ конфигурации сосудистой сети показал сильную положительную корреляцию между значениями ФР и стадией РН ($p = 0,85$, $p = 0,01$); среднюю отрицательную корреляцию между Тм и стадией ($p = -0,62$, $p = 0,01$) за исключением ЗАРН; сильную положительную корреляцию между ССС и стадией ($p = 0,91$, $p = 0,001$).

ФР сосудистой сети имела статистически значимые различия с группой контроля при всех стадиях РН. Между ФР во 2-й и 3-й группах значимых отличий не выявлено, а между ФР 1-й и 5-й групп эти различия достигли 0,33.

ССС, начиная со II стадии, статистически значимо отличалась от



А



Б

Рис. 3. Алгоритм локализации макулы. А — схема: 1 — эллипс, 2 — диск зрительного нерва, 3 — аркады височных артерий, 4 — прямые, проходящие через верхний и нижний полюса диска зрительного нерва и параллельные длинной оси эллипса, 5 — отложенные диски зрительного нерва, 6 — макула, 7 — центр эллипса. Б — пример локализации макулы на изображении глазного дна, полученном с помощью RetCam

Fig. 3. Algorithm for localization of the macula. А — scheme: 1 — ellipse, 2 — optic nerve head, 3 — arcades of the temporal arteries, 4 — straight lines passing through the upper and lower poles of the optic nerve head and parallel to the long axis of the ellipse, 5 — deferred optic nerve discs, 6 — macula, 7 — center of the ellipse. Б — an example of the localization of the macula in the fundus image obtained using RetCam

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей сосудистой сети сетчатки при ретинопатии недоношенных по стадиям
Table 2. Comparative analysis of parameters of the retinal vascular system in retinopathy of prematurity by stages

Параметр Parameter	1-я группа (I стадия) 1 group (I stage) n = 152	2-я группа (II стадия) 2 group (II stage) n = 45	3-я группа (III стадия) 3 group (III stage) n = 8	4-я группа (IVA стадия) 4 group (IVA stage) n = 3	5-я группа (ЗАРН) 5 group (posterior aggressive ROP) n = 7	Контроль Control n = 60
Фрактальная размерность Fractal dimension	1,32 ± 0,02*	1,43 ± 0,10*	1,45 ± 0,02*	1,55 ± 0,01*	1,65 ± 0,02*	1,27 ± 0,01
Сложность сосудистой сети Complexity of vascular system	1,21 ± 0,31**	1,70 ± 0,24*	2,63 ± 0,19*	3*	3*	1
Индекс тракции макулярной зоны Tractional macular zone index	0,80 ± 0,03*	0,75 ± 0,04**	0,74 ± 0,13**	0,64 ± 0,03*	0,99 ± 0,01**	0,91 ± 0,09

Примечание. p — U-критерий Манна — Уитни (значимое различие $p \leq 0,05$), * — значимые различия, ** — нет значимых различий.
Note. p — Mann — Whitney U-test (significant difference $p \leq 0,05$), * — significant differences, ** — no significant differences.

группы контроля. Ее значения в 4-й и 5-й группах втрое превышали показатели, полученные на глазах без РН (табл. 2).

Индекс Тм имел достоверно значимые различия только при I ($0,80 \pm 0,03$, $p = 0,05$) и IVA ($0,64 \pm 0,03$, $p = 0,037$) стадиях. Вероятно, на I стадии это связано с тем, что именно височная зона васкуляризируется у недоношенных новорожденных позже всего, здесь чаще всего формируются патологические изменения [17]. При распространении патологических изменений на II и III стадиях по всей периферии сетчатки направление сил тракционного воздействия может смещаться, изменяя конфигурацию височных сосудистых аркад. Так, например, в одном клиническом случае на III стадии РН при формировании фиброваскулярной пролиферации по всей периферии значение Тм составило 1,1 (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Для повышения эффективности диагностики стадий РН на основе оценки конфигурации сосудистых сетей на платформе «Ключ к диагнозу — I» нами проведен детальный анализ объема обследования сетчатки недоношенного с РН и протяженности поражения (рис. 5). В результате выявлены существенные недостатки покадровой съемки: пропущенные зоны мы назвали «немыми», так как невозможно оценить их объем, а значит, и патологические изменения II и III зон. В литературе описано, что отслойки сетчатки чаще начинаются именно с височной зоны, что подтверждают и значения Тм для IVA стадии [18].

Способ моделирования широкопольного изображения, включающий минимизацию ошибки трансформаций, позволяет создавать плоскостные изображения, удобные для выделения и анализа сосудистой сети, в отличие от ROP-MORFOMETRY, где двумерные цифровые изображения глазного дна накладываются на поверхность виртуальной сферы [2].

Форму центральной сетчатки часто описывают с помощью эллипсоидов. В глазах с дальнозоркостью и эмметропией эллипсы обычно сплюснуты по форме, а в глазах с миопией обычно вытянутые, более изогнутые на заднем полюсе. При анализе широкопольных изображений при РН обращала на себя внимание разная форма эллипсов при локализации макулы, в дальнейшем мы смогли ответить на этот вопрос при оценке Тм. Так, в работе N. Strang и соавт. [19], посвященной факторам, влияющим на прогрессию миопии, предложили 3 модели растяжения в миопических глазах. Экваториальное растяжение (периферическое), при котором область изменения параллельна визуальной оси, центральная, когда удлинение происходит на заднем полюсе, и

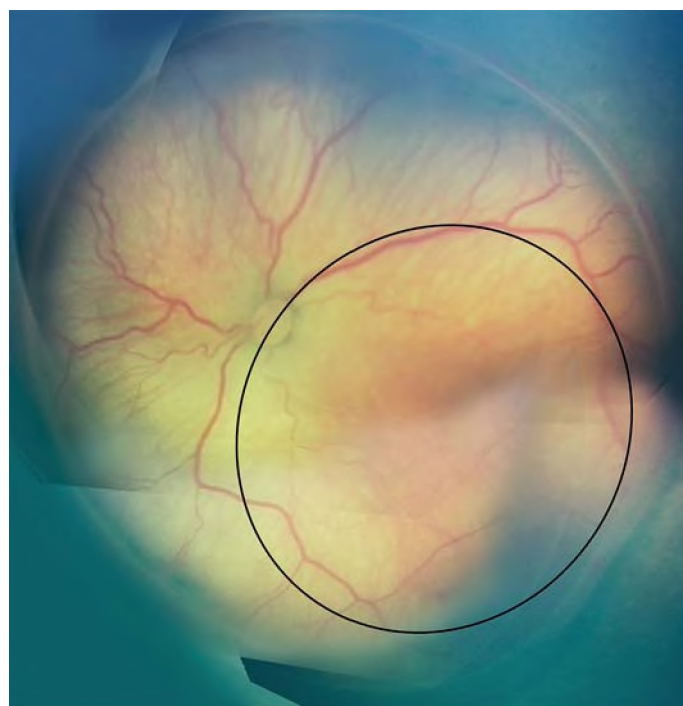


Рис. 4. Смоделированное изображение глазного дна, III стадия РН, фиброваскулярный вал распространяется по всей периферии (индекс тракции макулярной зоны > 1)

Fig. 4. Wide-field modeled fundus image, stage III retinopathy of prematurity, the fibrovascular shaft extends along the entire periphery (macular traction index > 1)

общее расширение, когда удлинение происходит как в периферической, так и центральной областях. В патогенезе многих сосудистых заболеваний сетчатки большую роль играет витреоретинальное взаимоотношение [20]. Патологический витреомакулярный интерфейс, по мнению ряда авторов, поддерживает хроническое асептическое воспаление в макулярной области, препятствует нормальной диффузии кислорода. Патологический витреоретинальный контакт также обеспечивает увеличение концентрации проангиогенных цитокинов в преретинальном пространстве, увеличивая риск развития неоваскулярных осложнений, и является одной из главных причин повреждения макулярной области [21]. Упрощенное понимание, т. е. симметричное расположение эллипсов в строении заднего полюса глаза, недопустимо, так как глаз является ротационно ассиметричным, что связано с вхождением зрительного нерва. По данным Л.В. Ко-

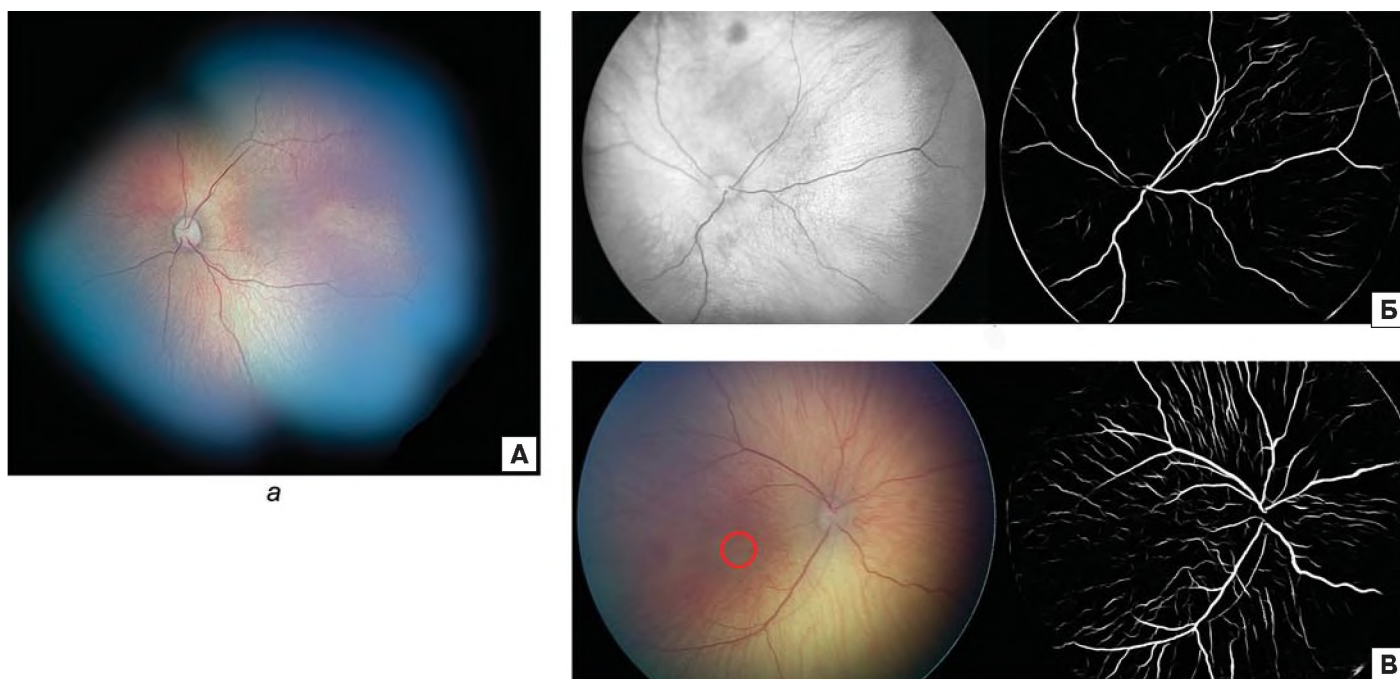


Рис. 5. Модули диагностической платформы «Ключ к диагнозу — I»: А — моделирование широкопольного изображения, Б — выделение сосудистой сети, В — локализация макулы

Fig. 5. Modules of the diagnostic platform "Key to diagnosis I": А — modeling of a wide-field image, Б — isolation of the vascular system, В — localization of the macula

голевой и соавт. [22], частота и степень миопии возрастают по мере увеличения тяжести заболевания РН. Влияние тракционного компонента, описываемого с помощью эллипса, на макулярную зону доказывает и исследование М. Sankar и соавт. [23], показавшее снижение рефракционной патологии при лечении антиVEGF-препаратами. Таким образом, оценка Тм является важным компонентом не только для понимания выраженности тракционных процессов на периферии сетчатки, но может также служить предиктором развития рефракционных нарушений при РН.

Ранее было показано, что количество бифуркаций не коррелирует со стадией РН [10]. Большинство алгоритмов анализа сосудистой сети, например программа ROP-MORFOMETRY, включают диаметр сосудов, их извитость, угол между магистральными сосудами височной аркады, которые не коррелируют со стадиями РН [2].

Основным критерием для назначения антиVEGF при заболеваниях сетчатки, сопровождающихся неоваскуляризацией, является не показатель толщины сетчатки, а именно активность неоваскулярной сети, которая определяется ее конфигурацией [24]. Сетчатка плода аваскулярна до 16 нед. Рост сосудов идет от ДЗН к периферии одновременно с созреванием веретенообразных клеток (предшественники сосудов). Миграция астроцитов от ДЗН предшествует росту сосудов. Процесс роста и формирования сосудов регулируется комплексом медиаторов (фактор роста эндотелия сосудов, инсулиноподобный фактор роста и др.) [25]. Применение антиVEGF-препаратов уже внедрено в алгоритмы лечения определенных форм РН и приведет к увеличению срока повторяющихся наблюдений недоношенных до 70 нед ПКВ [23, 26]. Предложенный нами способ анализа ФР сосудистой сети при РН подтвердил свою эффективность в диагностике плюс-болезни [27], однако не учитывалась оценка CCC, Тм, которые в совокупности с локализацией

и протяженностью патологических изменений формируют представление о стадии. На основе ФР уже предложена методика фрактальной фототерапии сложно структурированными оптическими стимулами в качестве метода лечения и профилактики, способствующего нормальной васкуляризации сетчатки и снижающего окислительный стресс и нейрональное повреждение [28].

Клинический пример 1. Пациент А., 9 изображений глазного дна, полученных с помощью ретинальной педиатрической камеры. ГВ — 28 нед, ПКВ — 34 нед, масса тела при рождении — 1500 г. 1. Локализована макула. 2. Рассчитан Тм = 0,76. 3. Рассчитан Df = 1,4156. 4. Определен тип патологических изменений — формирующийся фиброваскулярный вал, протяженность — 5 ч (с 7 до 12 ч), зона — II (рис. 6).

Клинический пример 2. Пациент К., 9 изображений глазного дна, полученных с помощью ретинальной педиатрической камеры. ГВ — 28 нед, ПКВ — 33 нед, масса тела при рождении — 1960 г. 1. Локализована макула. 2. Рассчитан Тм = 1,1. 3. Рассчитан Df = 1,4671. 4. Определен тип патологических изменений — сформированный фиброваскулярный гребень локализуется во II зоне. Протяженность — все часовые меридианы (рис. 7).

ВЫВОДЫ

1. Разработан оригинальный способ создания широкопольных изображений глазного дна недоношенных из отдельных изображений, который позволяет оценивать объем обследования для каждого клинического случая и немые зоны, незафиксированные при неинвазивном обследовании без седации.

2. Определено, что при покадровой съемке под местной анестезией при традиционной методике обследования III зона не доступна обзору, патологические изменения чаще локализовались на участке в височном секторе.

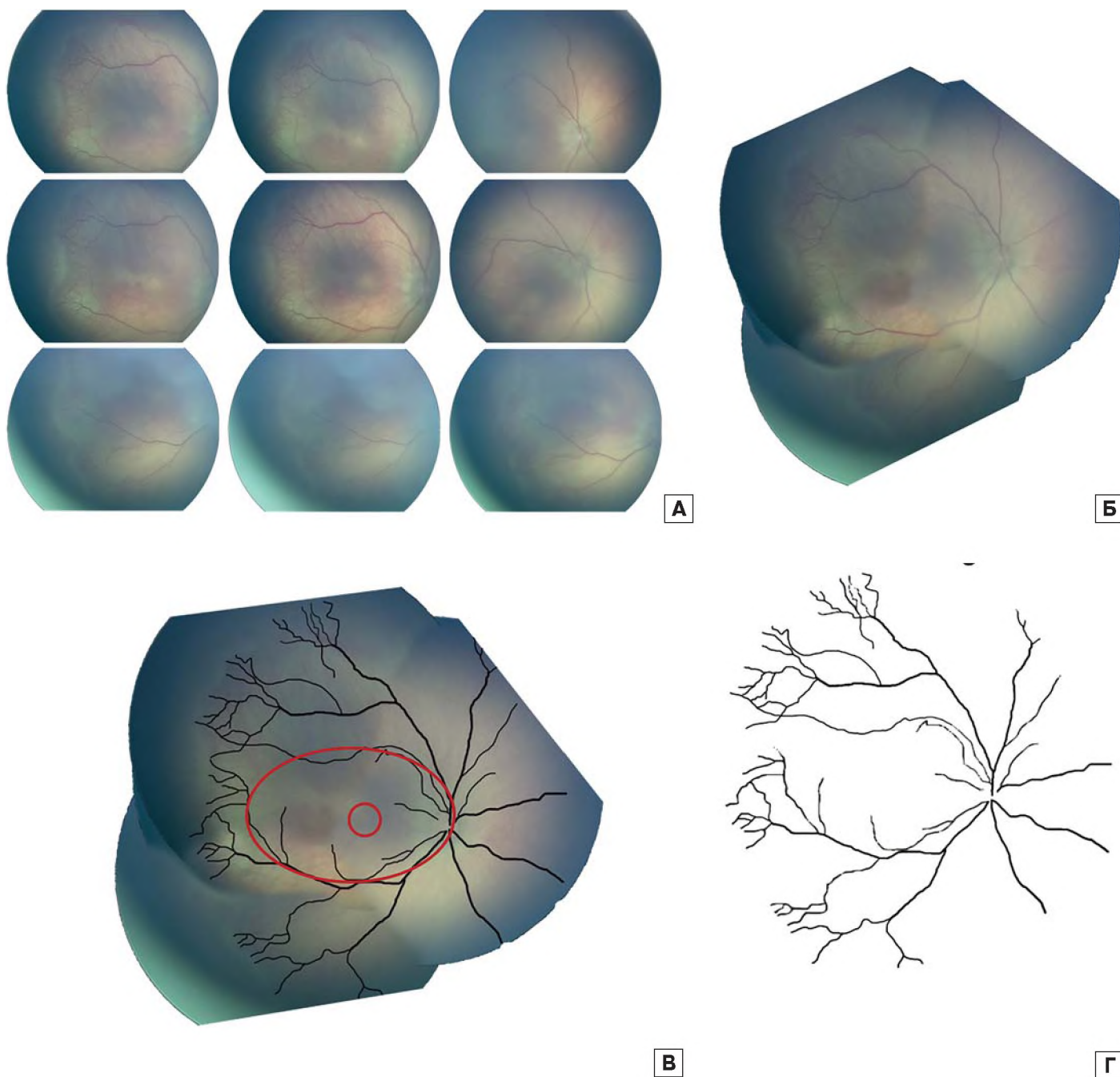


Рис. 6. Клинический пример 1. Анализ изображений глазного при РН: А — отдельные изображения, Б — смоделированное широкопольное изображение, В — локализация макулы, определение сосудистой сети, Г — выделение сосудистой сети для расчета фрактальной размерности, сложности

Fig. 6. Clinical case No. 1. Analysis of fundus images in retinopathy of prematurity: А — individual images, Б — modeled wide-field image, В — localization of the macula, determination of the vascular system, Г — isolation of the vasculature for calculating fractal dimension, complexity

3. Создан алгоритм автоматической локализации макулы, являющейся ориентиром для дальнейшей морфометрии. При ЗАРН невозможна полная визуализация границ ДЗН и фовеолярной области, поэтому осуществляется достраивание окружности ДЗН после частичной визуализации его границ для дальнейшей локализации макулы. Тм является отображением вида макулярного интерфейса, где соотношение высоты и длины эллипса, проходящего через центр ДЗН и аркады сосудистых ветвей, описанное как тракционный индекс макулярной зоны, имело среднюю отрицательную корреляцию между Тм и стадией ($p = -0,62$, $p = 0,01$).

Данный показатель может выступать маркером фиброваскулярных процессов на периферии сетчатки.

4. В концепцию конфигурации сосудистых сетей входит оценка фрактальной размерности и сложности сосудистой сети. Выявлена сильная положительная корреляция между значениями ФР и стадией РН ($p = 0,85$, $p = 0,01$); средняя отрицательная корреляция между Тм и стадией ($p = -0,62$, $p = 0,01$) за исключением ЗАРН; сильная положительная корреляция между ССС и стадией ($p = 0,91$, $p = 0,001$). ФР сосудистой сети статистически значимо отличалась от группы контроля при всех стадиях РН, ССС — начиная со II стадии.

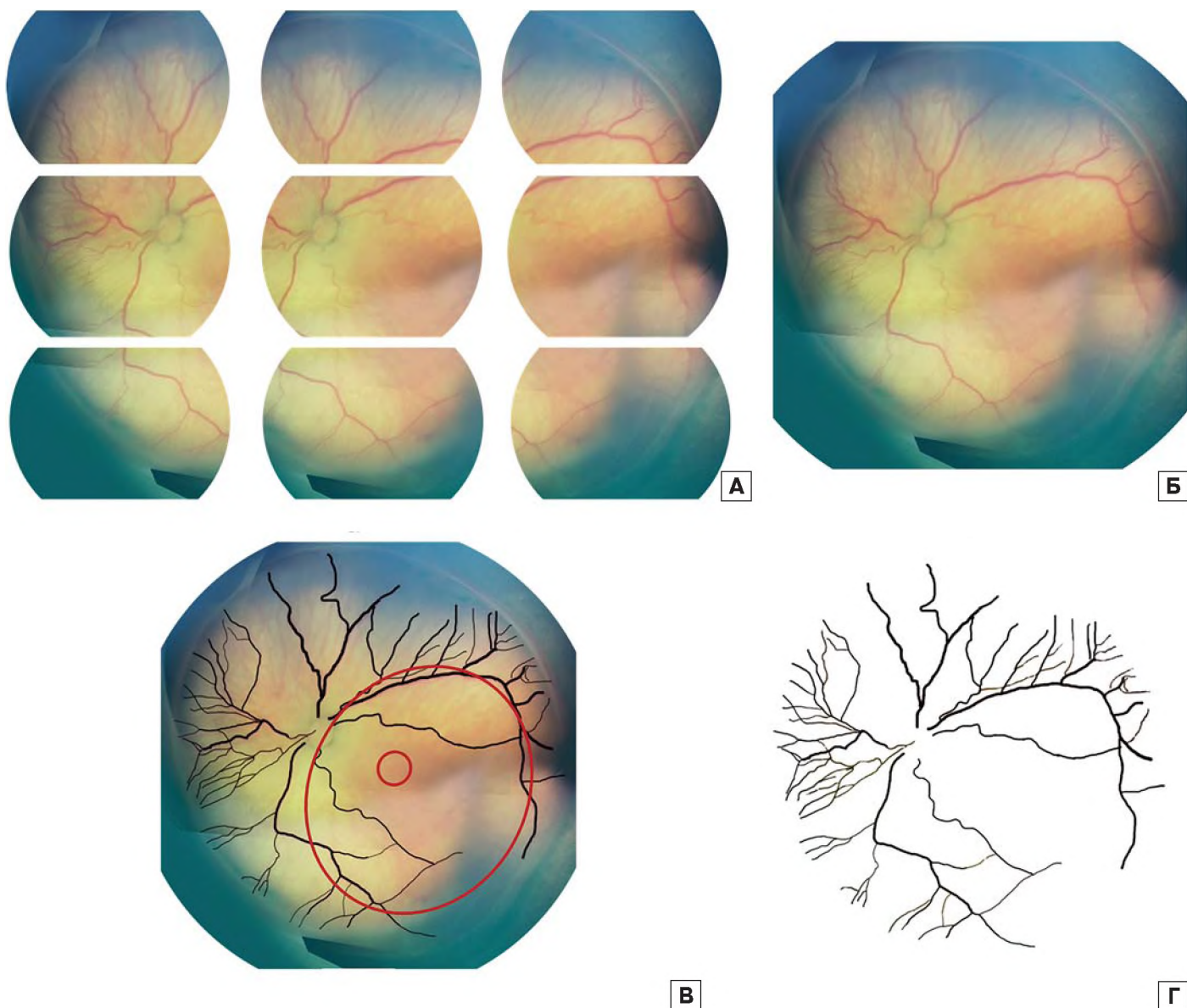


Рис. 7. Клинический пример 2. Анализ изображений глазного при РН: А — отдельные изображения, Б — смоделированное широкопольное изображение, В — локализация макулы, определение сосудистой сети, Г — выделение сосудистой сети для расчета фрактальной размерности, сложности

Fig. 7. Clinical case No. 2. Analysis of fundus images in retinopathy of prematurity: А — individual images, Б — modeled wide-field image, В — localization of the macula, determination of the vascular system, Г — isolation of the vasculature for calculating fractal dimension, complexity

5. Интеграция диагностических модулей на основе клинических данных позволила создать платформу «Ключ к диагнозу — I». Разработаны модули автоматического моделирования широкопольных изображений, полученных с помощью ретиальной педиатрической камеры с локализацией макулы, ДЗН и выделением сосудистой сети. Исследователь самостоятельно выставляет диагноз при получении всех числовых параметров на платформе «Ключ к диагнозу — I» [29].

Литература/References

1. Blencowe H., Lawn J.E., Vazquez T., Fielder A., Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatric research*. 2013; 74 (1): 35–49. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.205>
2. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Ю.А. Морфометрическое исследование состояния ретиальных сосудов на ранних стадиях ретинопатии недоношенных. *Офтальмология*. 2013; 10 (3): 33–8. [Tereshchenko A.V., Bely Yu.A., Isaev S.V., Trifanenkova I.G.,

- Yudina Yu.A. The morphometric study of retinal vessels in the early stages of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2013; 10 (3): 33–8 (in Russian)].
3. Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Осипова Н.А., Панова А.Ю. Ангиотензин-II как пусковой фактор развития ретинопатии недоношенных. *Офтальмология*. 2020; 17 (4): 746–51. [Katargina L.A., Chesnokova N.B., Beznos O.V., Osipova N.A., Panova A.U. Angiotensin-II as a triggering factor in the development of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2020; 17 (4): 746–51 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-746-751>
4. Scruggs B.A., Chan R.P., Kalpathy-Cramer J., Chiang M.F., Campbell J.P. Artificial intelligence in retinopathy of prematurity diagnosis. *Trans. Vis. Sci. Technol.* 2020; 9 (2): 5. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.2.5>
5. Valikodath N., Cole E., Chiang M.F., Campbell J.P., Chan R.V.P. Imaging in retinopathy of prematurity. *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila)*. 2019; 8 (2): 178–86 <https://doi.org/10.22608/APO.201963>
6. Litjens G., Kooi T., Bejnordi B.E., et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Medical image analysis*. 2017; 42: 60–88. <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.07.005>
7. Mandelbrot B.B., Passoja D.E., Paullay A.J. Fractal character of fracture surfaces of metals. *Nature*. 1984; 308 (5961): 721–2.

8. Vico P.G., Kyriacos S., Heymans O., Louryan S., Cartlie, L. Dynamic study of the extraembryonic vascular network of the chick embryo by fractal analysis. *J. Theor. Biol.* 1998; 195 (4): 525–32. doi: 10.1006/jtbi.1998.0810
9. Kovalevskaya M.A. Algorithm of improving image quality, diagnosis and morphometry at retinopathy of prematurity. *EC Ophthalmology. J. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2018; 9. doi: 10.4172/2155-9570-C2-082. Available at: <https://www.longdom.org/conference-abstracts-files/2155-9570-C2-082-008.pdf> (accessed 10 June 2022).
10. Kovalevskaya M.A., Pererva O.A. Multilateral analysis of retinal vascular system. *Acta Scientific Ophthalmology.* 2018; 1: 02–05. <https://actascientific.com/ASOP/pdf/ASOP-01-0014.pdf>
11. Ковалевская М.А., Перерва О.А. Способ определения стадии ретинопатии недоношенных. Патент RU 2672924 от 16.05.2018. [Kovalevskaya M.A., Pererva O.A. Method for determining the stage of retinopathy of prematurity. Patent RU 2672924 dated 16.05.2018 (In Russian)].
12. Ковалевская М.А., Пономарева Н.И., Перерва О.А. Подходы к улучшению качества диагностики состояния глазного дна у пациентов с ретинопатией недоношенных с помощью RetCamShuttle. Современные технологии в офтальмологии. 2017; 1: 130–2. [Kovalevskaya M.A., Ponomareva N.I., Pererva O.A. Approaches to improving the quality of diagnostics of the fundus condition in patients with retinopathy of prematurity using RetCamShuttle. Modern technologies in ophthalmology. 2017; 1: 130–2 (In Russian)].
13. Ковалевская М.А., Пономарева Н.И., Перерва О.А. Возможности ретиальной камеры в диагностике клинических проявлений ретинопатии недоношенных. Медицинский альманах. 2017; 1: 46. [Kovalevskaya M.A., Ponomareva N.I., Pererva O.A. Possibilities of the retinal chamber in the diagnosis of clinical manifestations of retinopathy of prematurity. Medical almanac. 2017; 1: 46 (In Russian)]. <https://doi.org/10.24412/Fg78loUnojc>
14. Good W.V. on behalf of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 2004; 102: 233.
15. Воронцова Т.Н., Сомов Е.Е., Рудник А.Ю. Ретинопатия недоношенных, рубцовый период: клиническая классификация. Российская педиатрическая офтальмология. 2007; 4: 19–22. [Vorontsova T.N., Somov E.E., Rudnik A.Yu. Retinopathy of prematurity, cicatricial period: clinical classification. Russian pediatric ophthalmology. 2007; 4: 19–22 (in Russian)].
16. Ковалевская М.А., Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г. и др. Способ определения локализации макулы при ретинопатии недоношенных (варианты). Патент RU2645411C1 от 26.04.2017. [Kovalevskaya M.A., Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., et al. Method for determining the localization of the macula in retinopathy of prematurity (options). Patent RU2645411C1 dated 04.26.2017 (in Russian)].
17. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С., Трифаненкова И.Г. Ретинопатия недоношенных. Патогенез, классификация, лечение задней агрессивной ретинопатии недоношенных. Обзор литературы. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2010; 10 (2): 8–16. [Tereshchenko A.V., Bely U.A., Tereshchenkova M.S., Trifanenkova I.G. Retinopathy of prematurity. Pathogenesis, classification, treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity. Literature review. Cataract and refractive surgery. 2010; 10 (2): 8–16 (in Russian)].
18. Lee T. Classification of ROP. *Retinopathy of Prematurity.* Springer, Cham, 2017; 13–8. https://doi.org/10.1007/978-3-319-52190-9_2
19. Strang N.C., Winn B., Bradley A. The role of neural and optical factors in limiting visual resolution in myopia. *Vision Research.* 1998; 38:1713–21.
20. Hill D. Retinal characteristics of myopic eyes in a semi-rural UK population. Diss. Aston University, 2019.
21. Krebs I., Brannath W., Glittenberg C., Zeiler F., Sebag J., Binder S. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *American journal of ophthalmology.* 2007; 144 (5): 741–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.07.024>
22. Козолева Л.В., Катаргина Л.А., Судовская Т.В., Круглова Т.Б., Бобровская Ю.А. Результаты длительного наблюдения глубоко недоношенных детей с ретинопатией. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (5): 39–45. [Kogoleva L.V., Katargina L.A., Sudovskaya T.V., Kruglova T.B., Bobrovskaya Yu.A. Results of long-term observation of extremely premature babies with retinopathy. Vestnik oftalmologii. 2020; 136 (5): 39–45 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013605139>
23. Sankar M.J., Sankar J., Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018; 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009734.pub3>
24. Coscas G., Lupidi M., Coscas F., et al. Optical coherence tomography angiography during follow-up: qualitative and quantitative analysis of mixed type I and II choroidal neovascularization after vascular endothelial growth factor trap therap. *Ophthalmic research.* 2015; 54 (2): 57–63. <https://doi.org/10.1159/000433547>
25. Kwinta P., Bik-Multanowsk, M., Mitkowska Z., Tomasi T., Pietrzyk J.J. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2008; 246 (10): 1467–75. <https://doi.org/10.1007/s00417-008-0865-9>
26. Катаргина Л.А., Демченко Е.Н. Новые возможности в ведении пациентов с ретинопатией недоношенных (обзор литературы и анализ собственных данных). Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 70–4. [Katargina L.A., Demchenko E.N. New opportunities in the management of patients with retinopathy of prematurity (literature review and analysis of own data). Russian ophthalmological journal 2020; 13.4: 70–4 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-70-74>
27. Mao J., Luo Y., Liu L., et al. Automated diagnosis and quantitative analysis of plus disease in retinopathy of prematurity based on deep convolutional neural networks. *Acta ophthalmologica.* 2020; 98 (3): 339–45. <https://doi.org/10.1111/aos.14264>
28. Зуева М.В., Козолева Л.В., Катаргина Л.А. Пластичность сетчатки при ретинопатии недоношенных и перспективы фототерапии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 77–84. [Zueva M.V., Kogoleva L.V., Katargina L.A. Retinal plasticity in retinopathy of prematurity and the prospects for phototherapy. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 77–84 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-77-84>
29. Ковалевская М.А., Перерва О.А. Универсальная платформа диагностики социально значимых заболеваний: ретинопатия недоношенных, диабетический макулярный отек, диабетическая ангиоретинопатия, возрастная макулярная дегенерация, окклюзия вен сетчатки, глаукома. Заявка на патент РФ № 2020116745 от 10.05.2020. [Kovalevskaya M.A., Pererva O.A. Universal platform for diagnosing socially significant diseases: retinopathy of prematurity, diabetic macular edema, diabetic angioretinopathy, age-related macular degeneration, retinal vein occlusion, glaucoma. Application for patent RU No 2020116745, 10.05.2020 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: О.А. Перерва — анализ литературы, сбор, статистическая обработка и анализ клинических данных, написание статьи; М.А. Ковалевская — концепция, дизайн исследований, написание и научное редактирование статьи.

Authors' contribution: O.A. Pererva — literature analysis, collection, processing and analysis of clinical data, writing of the article; M.A. Kovalevskaya — concept and design of the research, article writing and editing.

Поступила: 20.04.2021. Переработана: 31.05.2021. Принята к печати: 09.06.2021

Originally received: 20.04.2021. Final revision: 31.05.2022. Accepted: 09.06.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

Оксана Александровна Перерва — врач-офтальмолог, аспирант

Мария Александровна Ковалевская — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии

Для контактов: Оксана Александровна Перерва,
oxana.pererva@yandex.ru

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Oxana A. Pererva — ophthalmologist, postgraduate student

Maria A. Kovalevskaya — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology

Contact information: Oxana A. Pererva,
oxana.pererva@yandex.ru