

УДК 616.73-073.756.8-091.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-48-52

# Морфометрический и топографический анализ патологических изменений сетчатки при центральной серозной хориоретинопатии

Д.С. Мальцев<sup>1</sup>, Е.Ю. Малахова<sup>2</sup>, А.Н. Куликов<sup>1</sup>, А.А. Казак<sup>1</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Институт физиологии им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

**Цель:** количественный морфометрический и топографический анализ специфических изменений сетчатки у пациентов с острой центральной серозной хориоретинопатией (ЦСХ) на основе аннотированных томограмм. **Материал и методы.** Обследованы 39 пациентов с острой ЦСХ (44 глаза – 45 сканов). Выполнено комплексное офтальмологическое обследование, включая трехмерную оптическую когерентную томографию макулы. Массивы данных были загружены в среду для аннотирования CVAT. Дифференцировали три класса патологических изменений: 1) отслойка нейроэпителия сетчатки (НЭС), 2) альтерация пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), 3) зоны просачивания. Анализ топографического распределения изменений и их морфологические взаимоотношения оценивали средствами языка программирования Python. **Результаты.** Был выявлен умеренный тренд к вертикальной асимметрии зоны отслойки нейроэпителия с превышением кумулятивного распределения в нижней части макулы. Участки альтерации ПЭС и зоны просачивания продемонстрировали относительный пик представительства в верхне-назальной части макулы. В 69,8 и в 80% случаев, соответственно, патологические изменения ПЭС и точки просачивания локализовались в пределах отслойки нейроэпителия. Выявлена прямая корреляция между площадью отслойки НЭС и площадью зон просачивания, площадью зон просачивания и площадью альтерации ПЭС, площадью отслойки НЭС и площадью альтерации ПЭС. **Заключение.** Точки просачивания и аномалии ПЭС демонстрируют сходные закономерности в пространственном распределении и количественной характеристике и связаны с площадью отслойки НЭС при ЦСХ. Таким образом, количество аномалий ПЭС может служить индикатором тяжести заболевания.

**Ключевые слова:** сетчатка, центральная серозная хориоретинопатия, пигментный эпителий, нейроэпителий, оптическая когерентная томография, машинное обучение

Поступила в редакцию 16.09.2019 г. Принята к печати 29.06.2020 г.

**Для цитирования:** Мальцев Д.С., Малахова Е.Ю., Куликов А.Н., Казак А.А. Морфометрический и топографический анализ патологических изменений сетчатки при центральной серозной хориоретинопатии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:48–52. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-48-52

**Для корреспонденции:** Мальцев Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, заведующий отделением лазерной хирургии глазного дна клиники офтальмологии ВМА им. С.М. Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 5), ORCID: 0000-0001-6598-3982; e-mail: glaz.med@yandex.ru

## Morphometric and topographical analysis of retinal abnormalities in central serous chorioretinopathy

D.S. Maltsev<sup>1</sup>, E.Yu. Malakhova<sup>2</sup>, A.N. Kulikov<sup>1</sup>, A.A. Kazak<sup>1</sup><sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Pavlov Institute of Physiology, Saint Petersburg, Russia

**Objective:** Quantitative morphometric and topographic analysis of specific changes of the retina in patients with the acute central serous chorioretinopathy (CSC) based on annotated tomograms. **Methods:** 39 patients with the acute CSC (44 eyes – 45 scans) were examined. A complex ophthalmological examination was carried out including 3D optical coherence tomography of maculae. The data was uploaded into CVAT. Three classes of pathological changes were differentiated: 1) retinal neuroepithelium detachment; 2) retinal pigment epithelium alteration; 3) percolation zones. The analysis of topographical localization of changes and their morphological relations were assessed with a programming language Python. **Results:** A moderate trend towards vertical asymmetry of the neuroepithelial detachment zone with an excess of cumulative distribution in the lower part of the macula was revealed. Retinal pigment epithelium alteration sites and percolation zones demonstrated a relative peak of representation in the upper nasal part of the macula. In 69.9% and 80% of cases, respectively, abnormalities of retinal pigment epithelium and percolation zones were localized within the limits of neuroepithelial detachment. Direct correlation between the area of neuroepithelial detachment and the area of percolation zones; the area of percolation zones and the area of retinal pigment epithelium alteration; the area of neuroepithelial detachment and the area of retinal pigment epithelium alteration. **Conclusions:** Percolation zones and abnormalities of retinal pigment epithelium demonstrate similar trends in topographical localization and quantitative characteristics and are related to the area of neuroepithelial detachment in CSC. Thus, the number of retinal pigment epithelium abnormalities can serve as an indicator of disease severity.

**Keywords:** retina, central serous chorioretinopathy, pigment epithelium, neuroepithelium, optical coherence tomography, machine learning

Received: 16 September 2019; Accepted: 29 June 2020

**For citation:** Maltsev DS, Malakhova EYu, Kulikov AN, Kazak AA. Morphometric and topographical analysis of retinal abnormalities in central serous chorioretinopathy. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:48–52. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-48-52

**Corresponding author:** Dmitrii S. Maltsev, MD, PhD, Department of Ophthalmology, S.M. Kirov Military Medical Academy (5 Klinicheskaya St., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-6598-3982; e-mail: glaz.med@yandex.ru

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХ) – заболевание заднего сегмента глаза, характеризующееся локальной потерей барьерных функций пигментным эпителием сетчатки (ПЭС) на фоне гиперперфузии сосудистой оболочки с накоплением жидкости под сетчаткой [1]. ЦСХ представляет собой важную клиническую проблему, так как считается четвертой по распространенности в целом и второй по частоте (после диабетической) ретинопатией среди лиц трудоспособного возраста. Несмотря на относительно доброкачественный характер ее неосложненных форм вовремя не распознанное и перешедшее в хроническую стадию заболевание может привести к выраженному снижению остроты зрения. Хотя известно, что важную роль в патогенезе ЦСХ играют минерал- и глюкокортикостероидные сигнальные пути, точные детали ее патогенеза остаются малопонятными, что служит существенным препятствием прогрессу в области профилактики и лечения данного заболевания.

Ключевое значение в диагностике ЦСХ сегодня отводится оптической когерентной томографии (ОКТ) – разновидности инфракрасной интерферометрии, позволяющей получать диагностические изображения структур глазного яблока, в первую очередь сетчатки, с аксиальным разрешением до 3 мкм. ОКТ позволяет диагностировать ЦСХ на основании нескольких признаков: отслойка нейроэпителия, изменения ПЭС при отсутствии иных причин для аккумуляции субретинальной жидкости [2, 3]. Ограничением ОКТ в диагностическом поиске служит невозможность установить место декомпенсации ПЭС, через которое происходит поступление субретинальной жидкости. Кроме данных, необходимых для постановки диагноза, ОКТ позволяет получить информацию о тонких пространственных взаимоотношениях патологических изменений сетчатки и пигментного эпителия, детальный анализ которых может пролить свет на локальные патогенетические механизмы ЦСХ. В частности, представляют интерес пространственные и морфологические взаимоотношения между зоной декомпенсации (так называемой точкой просачивания), субклиническими изменениями ПЭС, зоной аккумуляции субретинальной жидкости и анатомическими структурами глазного дна. Однако подобные данные в доступной литературе отсутствуют. Это вполне объяснимо, поскольку их анализ требует обработки большого количества информации и затруднен при использовании традиционных подходов.

Прогресс в технологиях искусственного интеллекта привел к появлению специфических инструментов для машинного обучения – аннотационных программ, позволяющих эксперту размечать на изображениях интересующие изменения и обучать с их помощью нейронные сети. Но и кроме прямой задачи – обучения нейронных сетей – детально размеченные изображения представляют собой богатый материал для анализа взаимоотношений признаков. Целью данного

исследования стал количественный морфометрический и топографический анализ специфических изменений сетчатки у пациентов с острой формой ЦСХ на основе аннотированных томограмм.

## Материал и методы

### Дизайн исследования

Обследовано 39 пациентов (44 глаза – 45 сканов), в том числе 33 мужчины и 6 женщин, средний возраст – 44,5 года. Во всех случаях острая ЦСХ была диагностирована по результатам флюоресцентной ангиографии. Критериями исключения были ранее проводившееся лечение по поводу ЦСХ, повторный эпизод заболевания, признаки хронической ЦСХ (диффузные изменения пигментного эпителия или хороидальная неоваскуляризация), наличие диффузного просачивания. Все пациенты проходили комплексное офтальмологическое обследование, включая ОКТ (томограф RTVue-XR, Optovue Inc., США), флюоресцентную ангиографию (сканирующий лазерный офтальмоскоп F-10 Nidek, Япония) и оптическую биометрию (биометр ZEISS IOLMaster 700, Carl Zeiss Meditec AG). ОКТ выполняли в условиях медикаментозного мидриаза, включая получение трехмерного скана по протоколу HD Angio Retina 6×6, представленного двумя ортогональными сериями из 400 повторных кросс-секционных сканов. При этом каждый индивидуальный кросс-секционный скан состоял из 400 точек – А-сканов, каждая из которых относилась к отдельным процедурам интерферометрии. Для получения одного трехмерного скана выполнялось 160 тыс. А-сканирований, что стало возможным за счет высокой скорости работы томографа (70 тыс. сканов в секунду). Кросс-секционные изображения, формирующие протокол, обладают достаточно высоким разрешением для анализа тонких структурных изменений сетчатки и ее пигментного эпителия, а весь массив кросс-секционных сканов при одновременном анализе позволял оценить пространственное распределение изменений.

### Разметка и анализ данных

Для аннотации каждый ОКТ-файл был переведен в массив кросс-секционных изображений с общей размерностью 400×320×400 пикселей. Далее массивы были загружены в среду для разметки данных CVAT (Computer Vision Annotation Tool, Intel Inc.). В ходе разметки дифференцировали три класса патологических изменений: класс 1 – отслойка нейроэпителия сетчатки (НЭС), класс 2 – альтерация ПЭС, класс 3 – зона просачивания [4]. На каждом отдельном кросс-секционном скане ОКТ специалистом выделялись зоны, соответствующие каждому классу (рис. 1). При анализе совокупности всех сканов появлялась возможность оценить топографическое распределение признаков и их морфологические характеристики.

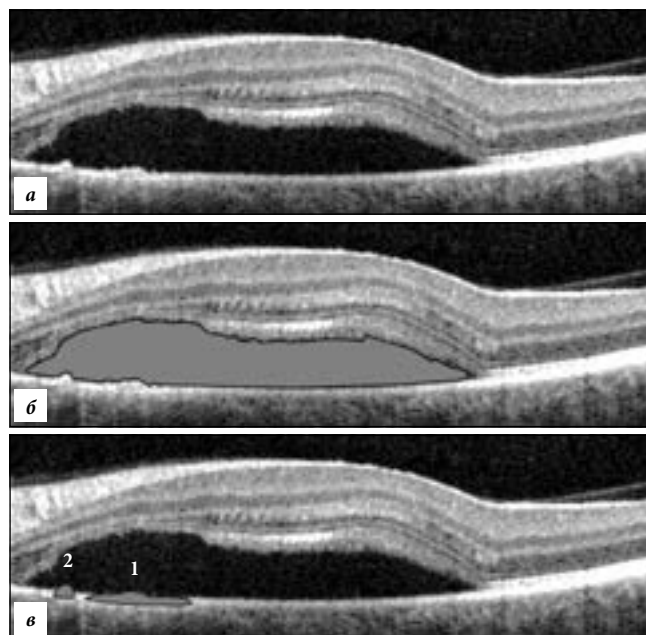


Рис. 1. Репрезентативные примеры трех классов патологических изменений, размеченных на кросс-секционном скане оптической когерентной томографии в среде CVAT:

*а* – исходный кросс-секционный скан, *б* – скан с разметкой субретинальной жидкости, *в* – скан с разметкой альтерации ПЭС (1) и зоны, ответственной за просачивание (2).

Патологические изменения выделялись в ходе ре-визии каждого индивидуального кросс-секционного скана опытным врачом-ретинологом. Зона отслойки нейрорепителия выглядела как гипорефлективный сигнал между ПЭС и НЭС любой протяженности. Зона изменений пигментного эпителия была определена как участок любой протяженности, включающий фокальные утолщения, отслойки или участки фокальной потери ПЭС. Зона просачивания определялась путем наложения анфас-изображения на изображение флюоресцентной ангиографии. Последняя выполнялась по стандартному протоколу, для анализа использовали снимки полученные на 20–35-й секунде. После экспорта ангиограммы совмещались с анфас-изображениями в программе Adobe Illustrator CS2 с ориентацией по сосудистому рисунку. После индикации точки просачивания на анфас-изображении определялись координаты В- и А-сканов, визуализирующих соответствующие изменения при ОКТ. На каждый кросс-секционный скан при наличии определенной категории накладывалась маска, обозначающая ее местоположение. Общее количество размеченных изображений – 17600.

#### Анализ данных

Для анализа кумулятивного распределения изменений изображения, полученные для левых глаз, были зеркально отражены по вертикальной оси. Таким образом, все итоговые изображения были условно приведены к правому глазу. При анализе характеристик, связанных с положением патологических изменений, учитывались только данные 37 трехмерных сканов (37 глаз),

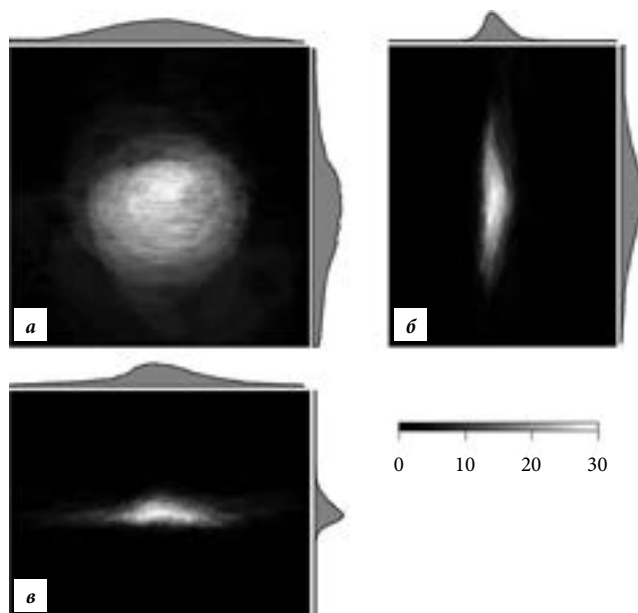


Рис. 2. Кумулятивное распределение отслойки НЭС во фронтальной (а), боковой вертикальной (б) и боковой горизонтальной (в) проекциях:

*графики по краям изображений отражают распределение частоты встречаемости отслойки нейрорепителия по осям проекций, шкала отражает вероятность обнаружения признака в относительных единицах.*

центрированных по центру фовеа. Взаимная локализация патологических изменений ПЭС и точек просачивания в пределах отслойки НЭС рассчитывалась как бинарный признак с пороговым значением 0,5 – т.е. перекрытие более половины площади поверхности относилось к положительному случаю.

Для классов 2 и 3 была определена гистограмма относительной яркости вокселей областей интереса и проведен независимый кластерный анализ методом *k*-средних с количеством центроидов, равным двум. Полученные группы кластеров были соотнесены с данными об объеме зон интереса, возрасте пациента и аксиальной длине глаз. С помощью непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни проанализирована разница средних в кластерах внутри каждого из типов патологических изменений. Рассчитаны логарифмические корреляционные показатели для связи площадей каждого из классов. Площадь определялась как доля занимаемой всеми зонами определенного класса поверхности от общей поверхности в проекции сверху. Обработку данных и статистические расчеты проводили с помощью языка программирования Python. Для всех использованных методов расчета порогом статистической значимости считали  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты исследования

Кумулятивное распределение локализации отслойки НЭС (рис. 2) продемонстрировало центральное (субфовеальное) положение зоны, наиболее часто вовлекаемой в патологический процесс. При этом

определялся умеренный тренд к ее вертикальной асимметрии с высокой вероятностью вовлечения в отслойку НЭС с существенным превышением кумулятивного распределения в нижней части макулы. Кроме того, определялось умеренное увеличение вероятности отслойки НЭС в верхне-назальной (ближе к диску зрительного нерва) части макулы. Распределение по горизонтальной оси, проходящей через центр макулы, характеризовалось симметричным (относительно центра макулы) распределением вероятности вовлечения какого-либо участка в отслойку НЭС.

Кумулятивное распределение зон альтерации ПЭС демонстрировало выраженную вертикальную симметрию с наибольшей вероятностью формирования в центральных участках макулы, но при этом не собственно в центре. Зоны альтерации пигментного эпителия имели небольшое распространение в нижней части макулы и относительный пик представительства в ее верхне-назальной части (рис. 3, а). Сходное распределение продемонстрировали точки просачивания: при полном отсутствии в нижней части макулы и пике в центральных участках определялся отчетливый тренд к повышенному их представительству выше и назальной центра (рис. 3, б). Интересно, но максимальная концентрация точек просачивания, также как и пик представительства зон альтерации ПЭС, не совпадала с анатомическим центром глазного дна, однако центры масс распределения этих изменений совпадали (рис. 4). Анализ взаимного распределения исследуемых изменений показал, что в 69,8 и 80 % случаев, соответственно, патологические изменения пигментного эпителия и точки просачивания локализовались в пределах отслойки НЭС. Была выявлена прямая статистически значимая корреляция между площадью отслойки НЭС и площадью зон просачивания ( $r=0,51$ ,  $p<0,01$ ), площадью зон просачивания и площадью альтерации ПЭС ( $r=0,52$ ,  $p<0,01$ ), площадью отслойки нейроэпителия и площадью альтерации ПЭС ( $r=0,68$ ,  $p<0,01$ ).

#### Обсуждение полученных данных

При ЦСХ реализуются сложные морфометрические и топографические взаимосвязи, которые могут лечь в основу дифференциальной диагностики различных фенотипов заболевания, в том числе, в рамках обучения диагностических систем искусственного интеллекта. Морфометрический анализ показал, что площади отслойки НЭС, зон альтерации ПЭС и зон просачивания имеют положительную корреляционную связь между собой. Зависимость между суммарной площадью изменений пигментного эпителия и площадью зон просачивания указывает на большую интенсивность патологического процесса у лиц с распространенной альтерацией ПЭС. Таким образом, чем больше отслоек или участков гипертрофии пигментного эпителия, тем большее количество точек просачивания можно

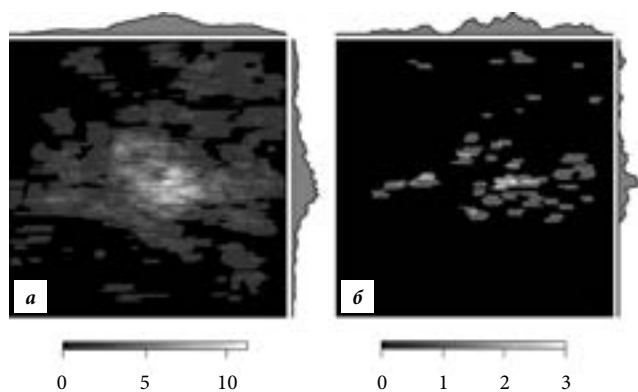


Рис. 3. Кумулятивное распределение зон альтерации пигментного эпителия (а) и зон, ответственных за просачивание (б): графики по краям изображений отражают распределение частоты встречаемости отслойки нейроэпителия по осям проекций, шкалы характеризуют вероятность обнаружения признака в относительных единицах.

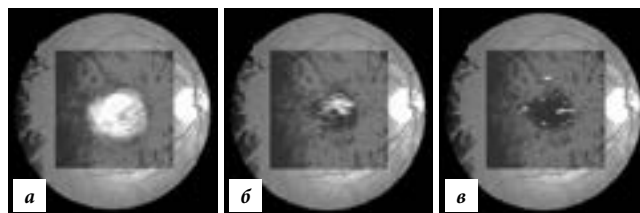


Рис. 4. Карты кумулятивного распределения зон отслойки НЭС (а), альтерации ПЭС (б) и зон, ответственных за просачивание (в), наложенные на изображение глазного дна и демонстрирующие распределение изменений относительно центра макулы и зрительного нерва.

обнаружить у отдельного пациента. Такая связь может быть объяснена и наличием зон диффузного просачивания при выраженной альтерации ПЭС, что выглядит логичным и также соответствует увеличению тяжести процесса с нарастанием площади этого повреждения. Аналогичная зависимость наблюдается между площадью отслойки НЭС и площадью зон просачивания, что полностью согласуется с корреляцией между отслойкой и суммарной площадью зон альтерации ПЭС и также отражает большое количество точек просачивания в случаях с обширными отслойками нейроэпителия. Во-первых, большее количество точек просачивания дает больший суммарный объем субретинальной жидкости. Во-вторых, каждая отдельная точка просачивания, даже если она «ответственна» только за локальную отслойку, безусловно, вносит вклад в общую протяженность отслойки НЭС. В этих условиях корреляция между площадью отслойки нейроэпителия и зоной альтерации ПЭС может считаться закономерной. Таким образом, в данном исследовании выявлена прямая связь между степенью альтерации пигментного эпителия, количеством точек просачивания и площадью отслойки НЭС.

Топографический анализ показал, что распределение отслоек нейроэпителия, зон альтерации ПЭС и точек просачивания не может быть случайным и не имеет исключительной топической ассоциации с центром

макулы. В частности, в то время как отслойка нейроэпителия демонстрировала тренд к распределению книзу в пределах макулы, альтерация ПЭС и точки просачивания имели существенное представительство в верхней части макулы. Это выглядит закономерным, так как на морфологию отслойки НЭС большое влияние оказывает сила тяжести, поскольку при вертикальном положении тела субретинальная жидкость движется вниз под действием силы тяжести, увеличивая площадь отслойки и придавая ей вытянутую форму. Это находит отражение в обратном пространственном распределении отслойки нейроэпителия (с трендом к распределению в нижней части макулы), зон альтерации ПЭС и точек просачивания (преимущественно в верхней части макулы). Исследование подтвердило наиболее частую локализацию точек просачивания в верхней части макулы, которая была предположена ранее на основании традиционного анализа (путем наложения флуоресцентных ангиограмм на изображения томограмм в режиме анфас) [5, 6]. Таким образом, можно с уверенностью говорить о неслучайном распределении точек просачивания в пределах глазного дна. Этому соответствует аналогичный характер распределения аномалий ПЭС с трендом к верхней локализации. Хотя значение силы тяжести известно при хронических формах ЦСХ, так как ведет к формированию гравитационного трека, данное исследование подтверждает важную роль движения субретинальной жидкости под действием силы тяжести в формировании морфологической картины и острой патологии сетчатки.

Несмотря на то, что ранее также было показано, что отслойка ПЭС, относится к важным признакам точки просачивания, их топическое взаимное распределение не было продемонстрировано [6]. Более того, по результатам настоящей работы становится ясно, что существует не просто связь между появлением точки просачивания с отслойкой ПЭС, но и соотношение между формированием просачивания и альтерацией пигментного эпителия в целом. Хотя логичным представляется, что зона, ответственная за поступление субретинальной жидкости (точка просачивания), должна всегда находиться внутри отслойки НЭС, на самом деле это не всегда так. Данное положение можно объяснить тем, что в ряде случаев точка просачивания находится на краю отслойки НЭС, где ее корректная детекция затруднена.

Интерес представляет и специфическое распределение патологии ПЭС, которое продемонстрировало тенденцию к практически полной локализации этого класса изменений внутри отслойки НЭС. Хотя патология ПЭС первична по отношению к формированию точки просачивания и отслойке нейроэпителия, эти данные позволяют предположить, что существует

и обратная связь: отслойка нейроэпителия потенцирует альтерацию ПЭС. Данное положение может объяснить, почему имеется корреляция между площадью альтерации пигментного эпителия и площадью отслойки НЭС, однако не исключает связи площади повреждения с общей тяжестью заболевания. В последнем случае соотношение площади альтерации пигментного эпителия и зоны отслойки НЭС может быть полезным клиническим индикатором.

#### Заключение

Точки просачивания субретинальной жидкости и аномалии ПЭС демонстрируют сходные закономерности в пространственном распределении и количественных характеристиках и связаны с площадью отслойки нейроэпителия. Таким образом, количество аномалий ПЭС может служить индикатором тяжести заболевания. Кроме того, мы подтвердили, что верхне-назальный участок макулы имеет выраженную предрасположенность к формированию аномалий ПЭС, и таким образом, особенности анатомии этого региона глазного дна заслуживают дополнительного внимания в рамках изучения патофизиологических особенностей ЦСХ.

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

#### Литература / References

1. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res.* 2015;48:82–118.
2. Fujimoto H, Gomi F, Wakabayashi T, Sawa M, Tsujikawa M, Tano Y. Morphologic changes in acute central serous chorioretinopathy evaluated by fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1494–500.
3. Kim HC, Cho WB, Chung H. Morphologic changes in acute central serous chorioretinopathy using spectral domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol.* 2012;26(5):347–54.
4. Куликов А.Н., Малахова Е.Ю., Мальцев Д.С. Искусственный интеллект и машинное обучение в диагностике центральной серозной хориоретинопатии на основании оптической когерентной томографии. *Офтальмологические ведомости.* 2019;1:15–22. [Kulikov AN, Malakhova EYu, Maltsev DS. Artificial intelligence and machine learning for optical coherence tomography-based diagnosis in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologicheskie Vedomosti.* 2019;1:15–22 (in Russ).]
5. Мальцев Д.С., Куликов А.Н., Чхаблани Д., Кутик Д.С., Арсенов Н.В. Оптическая когерентная томография в диагностике и лечении центральной серозной хориоретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2019;5:15–24. [Maltsev DS, Kulikov AN, Chhablani J, Kutik DS, Arsenov NV. Optical coherence tomography in diagnostics and treatment of central serous chorioretinopathy. *Vestnik Oftalmologii.* 2018;5:15–24 (in Russ).]
6. Maltsev DS, Kulikov AN, Chhablani J. Topography-guided identification of leakage point in central serous chorioretinopathy: a base for fluorescein angiography-free focal laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol.* 2018;9:1218–25.