

## ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

### АКТИВНОСТЬ ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ И СТРУКТУРА В ФОРМАТЕ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ-АНГИОГРАФИИ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Ковалевская М.А.<sup>1</sup>,  
Перерва О.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10, Россия)

<sup>2</sup> ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России (123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Перерва Оксана Александровна,  
e-mail: oxana.pererva@yandex.ru

#### РЕЗЮМЕ

В экономически развитых странах возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – лидирующая причина инвалидности по зрению среди населения старшей возрастной группы. Основным критерием для назначения анти-VEGF (vascular endothelial growth factor) терапии при неоваскулярной ВМД является её конфигурацией. Продолжаются поиски оптимальных критериев для количественной оценки состояния макулярной области для решения вопроса о назначении анти-VEGF терапии.

**Цель:** повышение эффективности диагностики и лечения ВМД на основе оценки конфигурации сосудистых сетей на платформе «Ключ к диагнозу II». **Материал и методы.** Исследование включён 341 пациент: 64 % (218 пациентов, 267 глаз) – с сухой формой ВМД; 36 % (123 пациента, 174 глаза) – с влажной. У 56 пациентов (58 глаз) была отмечена активная ХНВ I типа. Группа 1А – активные ХНВ до лечения (9 пациентов, 9 глаз), группа 1Б – неактивные ХНВ после лечения анти-VEGF препаратами (9 пациентов, 9 глаз); контроль – 10 пациентов (10 глаз) без ВМД. Анализ ОКТ-ангио-изображений хориокапилляров включал выделение ХНВ, расчёт её площади, Df, сложности сосудистой сети (ССС).

**Результаты.** Группа 1А: Df –  $1,5871 \pm 0,05$ , СССР –  $2,29 \pm 0,29$ , площадь –  $11734 \pm 4866$ ; группа 1Б: Df –  $1,6462 \pm 0,08$ , СССР –  $1,65 \pm 0,18$ , площадь –  $6797 \pm 3818$ ; контроль: Df –  $1,9167 \pm 0,06$ , СССР – 1, площадь – 0. Статистически значимые различия были выявлены только для СССР ( $p = 0,0003$ ). Df коррелирует с площадью ХНВ ( $p = 0,7$ ), вероятно является недостоверным параметром в связи с неполной визуализацией активных ХНВ.

**Выводы.** СССР является количественным биомаркером для определения активности ХНВ I-го типа у пациентов с ВМД и может служить параметром для обучения свёрточных нейронных сетей для автоматизированного анализа изображений ОКТ-ангиографии на базе платформы «Ключ к диагнозу II».

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, хориоидальная неоваскуляризация, анти-VEGF, анализ сосудов сетчатки

Статья получена: 31.08.2021  
Статья принята: 19.11.2021  
Статья опубликована: 28.12.2021

**Для цитирования:** Ковалевская М.А., Перерва О.А. Активность хориоидальной неоваскуляризации и структура в формате оптической когерентной томографии-ангиографии при возрастной макулярной дегенерации. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 12-18. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.2

## CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION ACTIVITY AND STRUCTURE BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Kovalevskaya M.A.<sup>1</sup>,  
Pererva O.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Voronezh State Medical University  
named after N.N. Burdenko  
(Studencheskaya str. 10, Voronezh  
394036, Russian Federation)

<sup>2</sup> State Research Center – Burnasyan  
Federal Medical Biophysical Center  
of Federal Medical Biological Agency  
(Marshala Novikova str. 23, Moscow  
123098, Russian Federation)

Corresponding author:

**Oxana A. Pererva,**

e-mail: oxana.pererva@yandex.ru

### ABSTRACT

**Background.** In economically developed countries, age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of visual disability among the population of the older age group. The main criterion for the anti-VEGF treatment of neovascular AMD is the activity of choroidal neovascularization (CNV), which is determined by its configuration. The search for optimal criteria for quantifying the state of the macular region in order to decide on the appointment of anti-VEGF therapy continues.

**Aim:** improving the efficiency of diagnosis and treatment of AMD based on the assessment of the configuration of vascular system on the “Key to Diagnosis II” platform.

**Material and methods.** The study included 341 patients: 64 % (218 patients, 267 eyes) with non-neovascular AMD, 36 % (123 patients, 174 eyes) – with neovascular AMD. 56 patients (58 eyes) had active type I CNV. Group 1A – active CNV before treatment (9 patients, 9 eyes), group 1B – non-active CNV after treatment with anti-VEGF (9 patients, 9 eyes); control group – 10 patients (10 eyes) without AMD. Analysis of OCT-angio images of choriocapillaries included the isolation of CNV, its area, fractal dimension (Df) and the complexity of the vascular system (CVS) counting.

**Results.** Group 1A: Df –  $1.5871 \pm 0.05$ , CVS –  $2.29 \pm 0.29$ , area –  $11734 \pm 4866$ ; group 1B: Df –  $1.6462 \pm 0.08$ , CVS –  $1.65 \pm 0.18$ , area –  $6797 \pm 3818$ ; control: Df –  $1.9167 \pm 0.06$ , CVS – 1, area – 0. Significant differences were found for CVS ( $p = 0.0003$ ). Df correlates with the CNV area ( $p = 0.7$ ) and is probably an unreliable parameter due to incomplete visualization of active CNV.

**Conclusions.** CVS is a quantitative biomarker for determining the activity of type 1 CNV in patients with AMD and can serve as a parameter for convolutional neural networks training for automated analysis of OCT angiography images based on the “Key to Diagnosis II” platform

**Key words:** age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, anti-VEGF, retinal vascular analysis

Received: 31.08.2021

Accepted: 19.11.2021

Published: 28.12.2021

**For citation:** Kovalevskaya M.A., Pererva O.A. Choroidal neovascularization activity and structure by optical coherence tomography angiography in age related macular degeneration. *Acta biomedica scientifica*. 2021;6(6-1): 12-18. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.2

К 2040 г. ожидается, что число людей с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) во всём мире составит около 300 млн, что создаст серьёзную социально-экономическую проблему для общественного здравоохранения. Хотя ВМД остаётся третьей ведущей причиной тяжёлой необратимой потери зрения во всём мире, частота случаев полной слепоты и нарушений зрения снизилась с началом применения анти-VEGF препаратов [1]. Достижение максимальной остроты зрения (ОЗ) и её поддержание, проведение инъекций до развития рецидива, многофакторный анализ конфигурации сосудистой сети при наблюдении за неоваскулярной сетью в динамике [2–4], выполнение инъекций на каждом мониторинговом визите, подбор интервалов между инъекциями в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов – данные принципы формируют основу проактивных режимов дозирования [5]. Основным критерием для назначения анти-VEGF (vascular endothelial growth factor) препаратов при заболеваниях сетчатки, сопровождающихся неоваскуляризацией, является не показатель толщины сетчатки, а именно активность неоваскулярной сети, которая определяется её конфигурацией [6, 7]. Признаками наличия хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) являются субретинальная или интратретинальная жидкость, экссудат и/или кровь, пигментное кольцо или серо-зелёная мембрана, нерегулярное повышение пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) или отслойка пигментного эпителия, разрыв ПЭС и/или веерообразный узор субретинальных сосудов по данным оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-ангио) [6]. Другими показаниями к назначению анти-VEGF препаратов являются снижение ОЗ, вызванное макулярным отёком вследствие окклюзии вен сетчатки, диабетическим макулярным отёком (ДМО), миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ).

Фрактальный анализ сосудов сетчатки – математический метод, позволяющий оценить степень сложности геометрии сосудистых сетей. Получены многочисленные свидетельства, что разветвлённая сосудистая сеть нормальной сетчатки статистически самоподобна и проявляет свойства фрактала, а фрактальный анализ можно применять для автоматизированной диагностики сосудистых заболеваний сетчатки [8].

Фрактальная размерность (Df, fractal dimension) кровеносных сосудов в обычной человеческой сетчатке составляет около 1,7 [9]. Ранее была доказана взаимосвязь Df и сложности сосудистой сети со стадией ретинопатии недоношенных, диабетической ретинопатии, тромбозов центральной вены сетчатки и её ветвей [2, 10]. По данным R. Serra et al., Df и лакунарность могут быть полезными биомаркерами оптической когерентной томографии-ангиографии для объективного различия неактивных ХНВ с различным прогнозом, таких как нелеченные неактивные ХНВ и ранее леченные неэкссудативные ХНВ 1-го типа у пациентов с ВМД [11]. Сложность паттерна поражения, измеренная фрактальной размерностью, статистически значимо ниже при неактивной ХНВ по сравнению с активной ХНВ [12]. Несмотря на существующие возможности диагностики, продолжают поиски опти-

ческих критериев для количественной оценки состояния макулярной области для решения вопроса о назначении и продолжении анти-VEGF терапии.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение эффективности диагностики и лечения ВМД на основе оценки конфигурации сосудистых сетей на платформе «Ключ к диагнозу II».

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Обследование пациентов проводилось на базе КДО Центра офтальмологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. В исследование включен 341 пациент, которым была проведена ОКТ и ОКТ-ангиография по поводу ВМД. У 64 % (218 пациентов, 267 глаз) была диагностирована сухая форма ВМД, у 36 % (123 пациента, 174 глаза) – влажная. У 56 пациентов (58 глаз) была выявлена активная ХНВ 1-го типа.

Критериями исключения были отслойка сетчатки в анамнезе, витрэктомия *pars plana*, панретинальная лазеркоагуляция, фокальная лазеркоагуляция в макуле, задний увеит и внутриглазные инфекции, помутнения оптических сред, значительно снижающие качество снимков ОКТ-ангио. Всем пациентам проводились стандартные офтальмологические осмотры. Изображения оптической когерентной томографии-ангиографии были получены с помощью Avanti SD-OCT (Optovue, США). Учитывались протоколы Cross Line, HD Angio Retina 6x6, качество – 7/10 и выше.

У 9 пациентов (9 глаз) были проанализированы ОКТ-ангиограммы с активными ХНВ до лечения и с неактивными ХНВ – после лечения. Все пациенты получили 3 загрузочных дозы анти-VEGF препарата интравитреально. Анализ изображения слоя хориокапилляров включал выделение ХНВ, расчёт её площади, Df, сложности сосудистой сети (ССС). 10 пациентов (10 глаз) без признаков ВМД составили группу контроля.

Под активной ХНВ понимались мелкие ветвящиеся сосуды, анастомозы, периферические сосудистые аркады неоваскулярной мембраны, гипointенсивное свечение хориокапилляров, наличие суб- и интратретинального отёка. Под неактивной ХНВ понимались одиночные крупные сосуды по типу «мёртвого дерева», отсутствие суб- и интратретинального отёка.

Площадь ХНВ рассчитывалась с помощью программного обеспечения ImageJ (National Institutes of Health, США) (рис. 16), всё изображение было принято за 160 000 пикселей. Df была рассчитана с помощью пакета box-counting на базе программного обеспечения MatLab R2014 (The MathWorks Inc., США), изображения были предварительно обработаны – выделена ХНВ, удалены чёрные фоновые пиксели с помощью программного обеспечения Adobe Photoshop CC (Adobe, США) (рис. 1а–г).

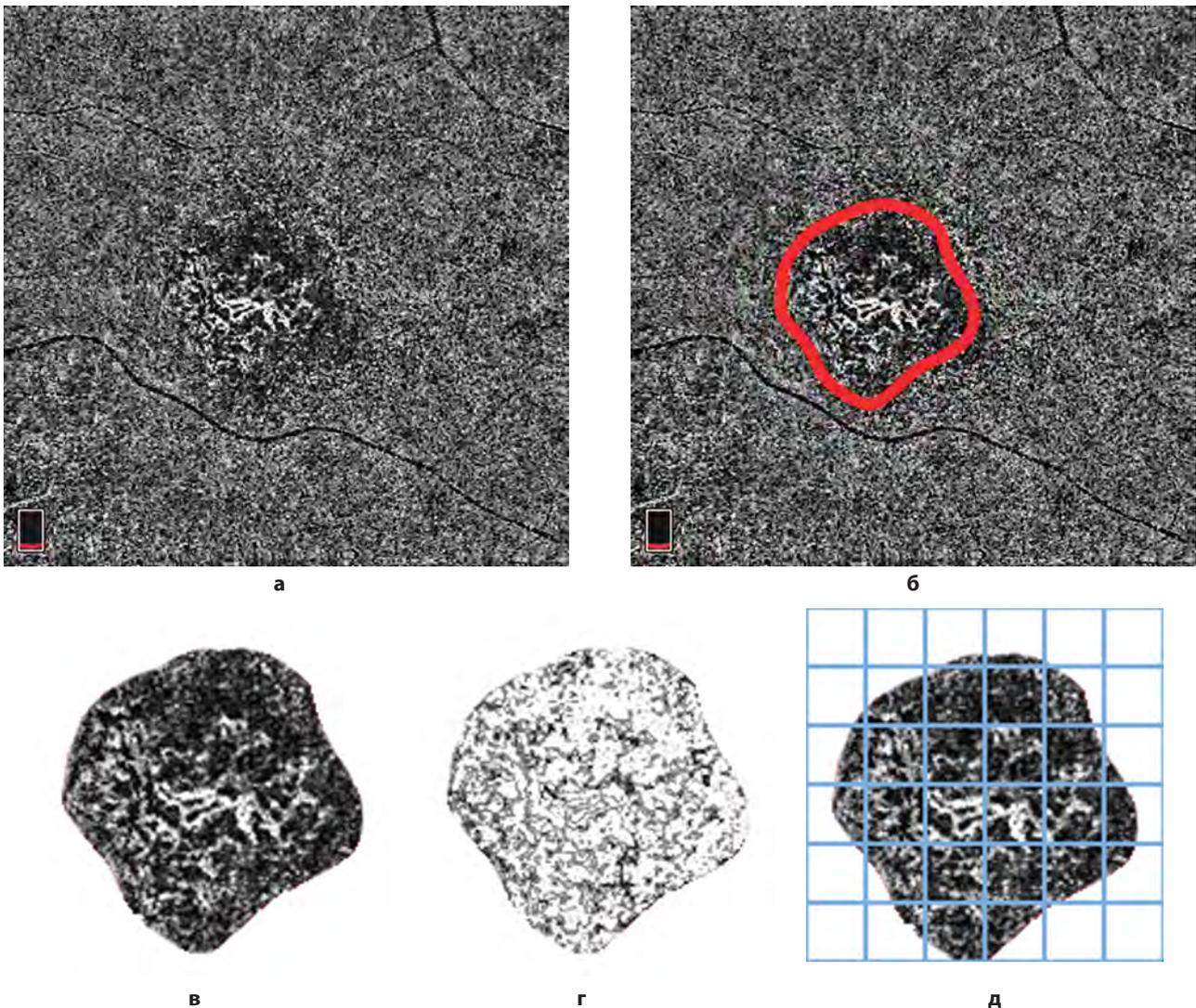
Сложность ХНВ была рассчитана с помощью разделения площади ХНВ на квадранты размером  $25 \times 25$  пикселей, каждый из которых оценивался следующим образом: А – нормальный сосудистый рисунок слоя хориокапилляров, В – одиночные крупные сосуды, С – мелкие ветвящиеся сосуды, анастомозы, гипоинтенсивное свечение хориокапилляров. Значение А оценивалось как 1, В – как 2, С – как 3. Сложность сосудистой сети – сумма значений каждого квадранта делённая на количество задействованных квадрантов (рис. 1д).

Статистический анализ проводился с помощью программ Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и IBM SPSS Statistics 26 (StatSoft Inc., США): нормальность распределения выборки оценивалась по критерию Колмогорова – Смирнова, корреляция – по критерию Спирмена, сравнение выборок – по U-критерию Манна – Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены результаты обследования 19 пациентов (19 глаз). Группу 1 составили 9 пациентов (9 глаз) с ХНВ 1-го типа: группа 1а – с активной ХНВ, группа 1б – с неактивной ХНВ; группу контроля составили 10 пациентов (10 глаз) без признаков ВМД (табл. 1).

Согласно данным ручной морфометрии 19 изображений слоя хориокапилляров, было обнаружено, что в группе 1 значения Df и CCC ХНВ статистически различались с группой контроля. Между подгруппами активной и неактивной ХНВ статистически значимые различия были выявлены только для CCC ( $p = 0,0003$ ). Несмотря на имеющуюся тенденцию к увеличению Df при снижении активности ХНВ, данный показатель не является специфичным для определения активности. Вероят-



**РИС. 1.** Алгоритм анализа хориоидальной неоваскулярной мембраны: **а** – исходное изображение; **б** – выделение зоны патологических изменений; **в** – выделенная область; **г** – выделенная сосудистая сеть для расчёта фрактальной размерности; **д** – наложение сетки из квадрантов  $25 \times 25$  пикселей для расчёта сложности макулярной неоваскулярной мембраны

**FIG. 1.** Algorithm for the analysis of the choroidal neovascularization: **a** – the original image; **b** – the selection of the zone of pathological changes; **в** – the selected area; **г** – the selected vascular network for fractal dimension counting; **д** – overlaying grid ( $25 \times 25$  pixels quadrants) to the complexity of vascular system counting

**ТАБЛИЦА 1**  
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ 1-ГО ТИПА И ГРУППОЙ КОНТРОЛЯ**

Клинический признак	Группа	
	Неоваскулярная ВМД (n = 9)	Контроль (n = 10)
Возраст, лет	72 ± 6,3	69 ± 5,8
Пол	мужчины	30 % (n = 3)
	женщины	70 % (n = 7)

**TABLE 1**  
**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TYPE 1 CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND CONTROL GROUP**

**ТАБЛИЦА 2**  
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОЙ И НЕАКТИВНОЙ ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ МЕМБРАНЫ 1-ГО ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ**

Характеристики	Неоваскулярная ВМД (n = 9)		Контроль (n = 10)
	Активная ХНВ	Неактивная ХНВ	
Площадь патологического очага, пиксели	11734 ± 4866	6797 ± 3818	0*
Фрактальная размерность	1,5871 ± 0,05	1,6462 ± 0,08	1,9167 ± 0,06*
Сложность сосудистой сети	2,29 ± 0,29*	1,65 ± 0,18*	1*

**TABLE 2**  
**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS ACTIVE AND NON-ACTIVE TYPE 1 CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION**

**Примечание.** p – U-критерий Манна – Уитни (статистически значимое различие –  $p \leq 0,05$ ); \* – статистически значимые различия.

но, низкое значение различия ( $p = 0,13$ ) между подгруппами при анализе Df связано с неполной визуализацией ХНВ: при активной ХНВ имеются ложноположительные гипорефлективные очаги [13], которые могут экранировать сосудистые ветви. Выпадение участков ХНВ из анализируемой зоны может значительно влиять на качество анализа Df, так как этот показатель прямо коррелирует с площадью патологического очага ( $p = 0,7$ ). Данное предположение подтверждает и наличие корреляции ССС активной ХНВ с Df неактивной, когда ХНВ чаще визуализируется полностью за счёт отсутствия зон гипорефлективного свечения хориокапилляров ( $p = 0,4$ ) (табл. 2).

«Ключ к диагнозу II». Данные показатели количественной оценки состояния сосудистых сетей потенциально применимы и к другим видам неоваскулярных изменений поверхностного сосудистого сплетения при диабетической ретинопатии, окклюзии вен сетчатки.

**Конфликт интересов**

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование**

Авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

ССС является актуальным количественным биомаркером для определения активности ХНВ 1-го типа у пациентов с ВМД по данным ОКТ-ангиографии. ССС  $2,29 \pm 0,29$  характерно для активной ХНВ, что является показателем для начала и продолжения анти-VEGF терапии, значения ССС  $1,65 \pm 0,18$  характеризуют неактивную ХНВ. Df  $1,5871 \pm 0,05$  при активной и  $1,6462 \pm 0,08$  при неактивной ХНВ является потенциально значимым фактором при условии повышения качества сканирования и уменьшения объёма артефактов. ССС может быть параметром, подходящим для разметки изображений ОКТ-ангио, как материалов для обучения свёрточных нейронных сетей для автоматизированного анализа изображений ОКТ-ангио на базе платформы

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(2): e106-e116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
2. Kovalevskaya MA, Pererva OA. Multilateral analysis of retinal vascular system. *Acta Scientific Ophthalmology*. 2018; 1: 02-05.
3. Ковалевская М.А., Аванесова Т.А., Перерва О.А. Локализация макулы для последующей фотограммометрии при ретинопатии недоношенных и других заболеваниях сетчатки. *Невские горизонты – 2020: Материалы научной конференции*. 2020; 278-279.

4. Ковалевская М.А., Перерва О.А. Роль макулярногo интерфейса в диагностике ретинопатии недоношенных и диабетической ангиоретинопатии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2021; 3(38): 363-366. doi: 10.25276/2312-4911-2021-3-363-366
5. Lanzetta P, Loewenstein A, Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: Optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255(7): 1259-1273. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4
6. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Français C, Cagini C, Souied EH. 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 Res*. 2015; 54(2): 57-63. doi: 10.1159/000433547
7. Нероев В.В., Астахов Ю.С., Коротких С.А., Бобыкин Е.В., Зайцева О.В., Лисочкина А.Б., и др. Протокол выполнения интравитреального введения лекарственных препаратов. Консенсус Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов». *Вестник офтальмологии*. 2020; 6-2(136): 251-263. doi: 10.17116/oftalma2020136062251
8. Avakian A, Kalina RE, Sage EH, Rambhia AH, Elliott KE, Chuang EL, et al. Fractal analysis of region based vascular change in the normal and non-proliferative diabetic retina. *Curr Eye Res*. 2002; 24(4): 274-280. doi: 10.1076/ceyr.24.4.274.8411
9. Masters BR. Fractal analysis of the vascular tree in the human retina. *Annu Rev Biomed Eng*. 2004; 6: 427-452. doi: 10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140100
10. Kovalevskaiia MA, Ponomareva NI, Pererva OA. Algorithm of improving image quality, diagnosis and morphometry at retinopathy of prematurity. *EC Ophthalmology*. 2019; 10(6): 471-475.
11. Serra R, Coscas F, Pinna A, Cabral D, Coscas G, Souied EH. Quantitative optical coherence tomography angiography features of inactive macular neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2021; 1(41): 93-102. doi: 10.1097/IAE.0000000000002807
12. Al-Sheikh M, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Sadda SR, Sarraf D. Biomarkers of neovascular activity in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2018; 38(2): 220-230. doi: 10.1097/IAE.0000000000001628
13. Faatz H, Farecki ML, Rothaus K, Gunnemann F, Gutfleisch M, Lommatzsch A, et al. Optical coherence tomography angiography of types 1 and 2 choroidal neovascularization in age-related macular degeneration during anti-VEGF therapy: Evaluation of a new quantitative method. *Eye*. 2019; 33(9): 1466-1471. doi: 10.1038/s41433-019-0429-8
- ease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(2): e106-e116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
2. Kovalevskaya MA, Pererva OA. Multilateral analysis of retinal vascular system. *Acta Scientific Ophthalmology*. 2018; 1: 02-05.
3. Kovalevskaya MA, Avanesova TA, Pererva OA. Localization of the macula for subsequent photogrammetry in retinopathy of prematurity and other retinal diseases. *Nevskie gorizonty – 2020: Materialy nauchnoy konferentsii*. 2020; 278-279. (In Russ.).
4. Kovalevskaya MA, Pererva OA. The role of the macular interface in the diagnosis of retinopathy of prematurity and diabetic angioretinopathy. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2021; 3(38): 363-366. (In Russ.). doi: 10.25276/2312-4911-2021-3-363-366
5. Lanzetta P, Loewenstein A, Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: Optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255(7): 1259-1273. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4
6. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Français C, Cagini C, Souied EH. 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 Res*. 2015; 54(2): 57-63. doi: 10.1159/000433547
7. Neroev VV, Astakhov YuS, Korotkikh SA, Bobykin EV, Zaitseva OV, Lisochkina AB, et al. Protocol of intravitreal drug delivery. Consensus of the Expert Council of Retina and Optic Nerve Diseases of the All-Russian Public Organization "Association of Ophthalmologists". *Vestnik oftalmologii*. 2020; 6-2(136): 251-263. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2020136062251
8. Avakian A, Kalina RE, Sage EH, Rambhia AH, Elliott KE, Chuang EL, et al. Fractal analysis of region based vascular change in the normal and non-proliferative diabetic retina. *Curr Eye Res*. 2002; 24(4): 274-280. doi: 10.1076/ceyr.24.4.274.8411
9. Masters BR. Fractal analysis of the vascular tree in the human retina. *Annu Rev Biomed Eng*. 2004; 6: 427-452. doi: 10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140100
10. Kovalevskaiia MA, Ponomareva NI, Pererva OA. Algorithm of improving image quality, diagnosis and morphometry at retinopathy of prematurity. *EC Ophthalmology*. 2019; 10(6): 471-475.
11. Serra R, Coscas F, Pinna A, Cabral D, Coscas G, Souied EH. Quantitative optical coherence tomography angiography features of inactive macular neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2021; 1(41): 93-102. doi: 10.1097/IAE.0000000000002807
12. Al-Sheikh M, Iafe NA, Phasukkijwatana N, Sadda SR, Sarraf D. Biomarkers of neovascular activity in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2018; 38(2): 220-230. doi: 10.1097/IAE.0000000000001628
13. Faatz H, Farecki ML, Rothaus K, Gunnemann F, Gutfleisch M, Lommatzsch A, et al. Optical coherence tomography angiography of types 1 and 2 choroidal neovascularization in age-related macular degeneration during anti-VEGF therapy: Evaluation of a new quantitative method. *Eye*. 2019; 33(9): 1466-1471. doi: 10.1038/s41433-019-0429-8

## REFERENCES

1. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and dis-

### Сведения об авторах

**Ковалевская Мария Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, e-mail: ipkovalevskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8000-5757>

**Перерва Оксана Александровна** – аспирант кафедры офтальмологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; врач-офтальмолог, ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, e-mail: oxana.pererva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4183-2420>

**Information about the authors**

**Maria A. Kovalevskaya** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Ophthalmology Department, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, e-mail: ipkovalevskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8000-5757>

**Оксана А. Перерва** – Postgraduate at the Ophthalmology Department, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Ophthalmologist, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, e-mail: oxana.pererva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4183-2420>

**Вклад авторов**

Ковалевская М.А. – концепция, дизайн исследований, написание статьи, научное редактирование статьи.

Перерва О.А. – анализ литературы, дизайн исследований, сбор и анализ клинических данных, написание статьи, статистическая обработка и анализ результатов.

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».