

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОГЕНЕЗА ОТСЛОЕК ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ ГЛУБОКОГО МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Козина Е.В.¹,
Сахнов С.Н.^{1,2},
Мясникова В.В.^{1,2},
Быкова Е.В.¹,
Аксенова Л.Е.¹

¹ Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России (350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, Россия)

² ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Козина Елена Владимировна,
e-mail: elena_eyedoc@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Отслойка пигментного эпителия – отделение базальной мембраны ретинального пигментного эпителия от внутреннего коллагенового слоя мембраны Бруха, встречающееся в 80 % случаев у пациентов с неоваскулярной возрастной макулодистрофией. Исходом антиангиогенной терапии отслойки пигментного эпителия может быть прилегание пигментного эпителия, формирование разрыва пигментного эпителия либо сохранение отслойки. Разрыв пигментного эпителия 3–4-й степени может приводить к резкому снижению остроты зрения. Большинство ретроспективных исследований подтверждает отсутствие доказанной корреляции между анатомическими и функциональными исходами при терапии отслоек пигментного эпителия в случаях сохранения целостности монослоя пигментного эпителия, в связи с чем основное внимание исследователей сосредоточено на исследовании морфологических особенностей отслойки пигментного эпителия в течение терапии ингибиторами ангиогенеза. Современные технологии спектральной оптической когерентной томографии позволяют оценивать детальные количественные параметры отслойки пигментного эпителия, такие как высота, ширина, наибольший линейный диаметр, площадь, объём и отражательная способность внутри отслойки. Группы отечественных и зарубежных авторов выделяют различные биомаркеры, фиксируемые на снимках оптической когерентной томографии. Динамическая регистрация подобных биомаркеров расширяет возможности клиницистов в прогнозировании морфологических изменений отслоек пигментного эпителия в течение терапии ингибиторами ангиогенеза, а также в оптимизации режимов назначения лечения с целью предотвращения осложнений в виде разрыва пигментного эпителия, приводящего к снижению остроты зрения. Современные методы глубокого машинного обучения и применение нейросетей позволяют достигать более высокой точности в дифференцировке типов ретинальных жидкостей и автоматизации количественного определения жидкости под пигментным эпителием. Данные технологии позволяют достигать высокого уровня соответствия с ручной экспертной оценкой и повышать точность и скорость прогнозирования морфологических результатов лечения отслоек пигментного эпителия.

Ключевые слова: отслойка пигментного эпителия, неоваскулярная макулодистрофия, оптическая когерентная томография, разрыв пигментного эпителия, нейросеть, глубокое машинное обучение

Для цитирования: Козина Е.В., Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Быкова Е.В., Аксенова Л.Е. Современные тенденции диагностики и прогнозирования результатов терапии ингибиторами ангиогенеза отслоек пигментного эпителия при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации с применением методов глубокого машинного обучения (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 190-203. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.22

Статья поступила: 23.08.2021

Статья принята: 27.10.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

MODERN TRENDS IN DIAGNOSTICS AND PREDICTION OF RESULTS OF ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY OF PIGMENT EPITHELIAL DETACHMENT IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION USING DEEP MACHINE LEARNING METHOD (LITERATURE REVIEW)

Kozina E.V. ¹,
Sakhnov S.N. ^{1,2},
Myasnikova V.V. ^{1,2},
Bykova E.V. ¹,
Aksenova L.E. ¹

¹ Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Krasnykh Partizan str. 6, Krasnodar 350012, Russian Federation)

² Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str. 4, Krasnodar 350063, Russian Federation)

Corresponding author:
Elena V. Kozina,
e-mail: elena_eyedoc@mail.ru

ABSTRACT

Detachment of the pigment epithelium is the separation of the basement membrane of the retinal pigment epithelium from the inner collagen layer of Bruch's membrane, which occurs in 80 % of cases in patients with neovascular age-related macular degeneration. The outcome of anti-VEGF therapy for pigment epithelial detachment may be adherence of the pigment epithelium, the formation of pigment epithelium tear, or preservation of the detachment. The pigment epithelium tear of 3–4th degrees can lead to a sharp decrease in visual acuity.

Most retrospective studies confirm the absence of a proven correlation between anatomical and functional outcomes in the treatment of pigment epithelial detachment in cases of maintaining the integrity of the pigment epithelium monolayer, and therefore the main attention of researchers is focused on studying the morphological features of pigment epithelial detachment during therapy with angiogenesis inhibitors. Modern technologies of spectral optical coherence tomography make it possible to evaluate detailed quantitative parameters of pigment epithelium detachment, such as height, width, maximum linear diameter, area, volume and reflectivity within the detachment.

Groups of Russian and foreign authors identify various biomarkers recorded on optical coherence tomography images. Dynamic registration of such biomarkers expands the ability of clinicians to predict morphological changes in pigment epithelial detachment during anti-VEGF therapy, as well as to optimize treatment regimens to prevent complications in the form of pigment epithelium tear leading to a decrease in visual acuity.

Modern methods of deep machine learning and the use of neural networks allow achieving higher accuracy in differentiating the types of retinal fluids and automating the quantitative determination of fluid under the pigment epithelium. These technologies allow achieving a high level of compliance with manual expert assessment and increasing the accuracy and speed of predicting morphological results of treatment of pigment epithelium detachments.

Key words: *retinal pigment epithelium detachment, neovascular macular degeneration, optical coherence tomography, retinal pigment epithelium tear, neural network, deep machine learning*

Received: 23.08.2021
Accepted: 27.10.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Kozina E.V., Sakhnov S.N., Myasnikova V.V., Bykova E.V., Aksenova L.E. Modern trends in diagnostics and prediction of results of anti-vascular endothelial growth factor therapy of pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration using deep machine learning method (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 190-203. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.22

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ОТСЛОЕК ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Отслойка пигментного эпителия (ОПЭ) – патологическое изменение в макулярной зоне, при котором базальная мембрана ретинального пигментного эпителия (ПЭ) отделяется от внутреннего коллагенового слоя мембраны Бруха. Причиной ОПЭ может стать формирование под ней фиброваскулярной мембраны, скопление друзеноидного материала, жидкости или крови. По данным различных авторов, ОПЭ может возникнуть до 80 % случаев при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (н-ВМД) [1]. Определяют 6 типов отслоек пигментного эпителия: 1) друзеноидные ОПЭ – возникают на фоне сливных друз; 2) псевдовителлоформные ОПЭ – гистологически вызваны скоплением разрушенных оргanelл пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов; 3) серозные ОПЭ – развиваются вследствие нарушения диффузии жидкости между ПЭ и хориокапиллярами из-за дегенерации гидрофобного барьера мембраны Бруха; 4) серозные васкулярные ОПЭ – возникают в случаях прорастания хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) под ПЭ, в 32–39 % случаев переходят в васкулярные; 5) фиброваскулярные ОПЭ – определяются в случаях, если ХНВ выполняет более 60 % объёма ОПЭ; 6) геморрагические ОПЭ – отслойки, осложняющиеся кровоизлияниями под пигментный эпителий из новообразованных сосудов [2]. Один из морфологических исходов развития ОПЭ при н-ВМД – формирование разрыва пигментного эпителия (РПЭ). РПЭ представляет собой дефект монослоя ретинального пигментного эпителия между зоной атрофии ПЭ и складками ПЭ [2, 3]. Разрыв пигментного эпителия может развиваться спонтанно, вследствие естественного течения дегенеративного процесса [4].

Повышать риск РПЭ могут сопутствующие н-ВМД субретинальные кровоизлияния [5] или терапия ингибиторами факторов роста эндотелия сосудов (A-VEGF, anti-vascular endothelial growth factor) [6].

Пигментный эпителий теряет целостность под действием тангенциального растяжения на границе отслоенного и неотслоенного пигментного листка, под действием ретракции субретинальной неоваскуляризации. Ещё одна гипотеза формирования РПЭ предусматривает формирование дефекта в листке ПЭ в результате накопления экссудативного содержимого, приводящего к перерастяжению купола ОПЭ [4, 7].

РПЭ классифицируются по ширине диастаза. При РПЭ 1-й степени диастаз занимает до 200 мкм. При разрыве 2-й степени диастаз пигментного эпителия занимает до 1 диаметра диска. Разрыв 3-й степени имеет распространённость более 1 диаметра диска, но в фовеолярной зоне пигментный эпителий при этом сохраняется. При РПЭ 4-й степени диастаз пигментного эпителия вовлекает в себя всю фовеолярную зону [8]. 1-я степень РПЭ не сопровождается ухудшением центрального зрения. При разрывах 2-й и 3-й степеней острота зрения может

сохраняться высокой, но появляются жалобы на устойчивые метаморфопсии. Развитие РПЭ 4-й степени приводит к резкой потере центрального зрения. Частота встречаемости РПЭ у пациентов с н-ВМД, которая сопровождается ОПЭ, в ходе естественного течения составляет 10–12,5 %, на фоне A-VEGF терапии – 2,8–24 % [7].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ В НАБЛЮДЕНИИ, ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОТСЛОЙКИ ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ

Наиболее информативным диагностическим обследованием для визуализации проявлений ВМД является спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ), которая позволяет получать двухмерное изображение и определяет морфологические изменения в сетчатке и сосудистой оболочке. Однако не всегда есть возможность определить форму и размер ХНВ, поскольку комплекс новообразованных сосудов имеет рефлективность, очень похожую с друзеноидным материалом, пигментным эпителием сетчатки и хориоидеёй [9]. Пигментные изменения, мягкие друзы, отслойки нейроэпителия сетчатки, пигментного эпителия сетчатки отчётливо визуализируются на ОКТ. Классическая ХНВ определяется по чётко определённым границам на сканах ОКТ, тогда как оккультная (скрытая) ХНВ имеет полиморфный вид на различных сканах [10]. ОПЭ может визуализироваться на ОКТ либо в виде ограниченного подъёма пигментного эпителия сетчатки, либо в виде полной отслойки. Оккультная ХНВ соответствует зонам гиперрефлективности под ОПЭ. При фиброваскулярной ОПЭ определяется умеренно рефлективная полость под ПЭ. При серозной ОПЭ полость остаётся оптически пустой. В зонах РПЭ регистрируется локальная гиперрефлективная фрагментация. Также ОКТ позволяет регистрировать интратретинальную (ИРЖ) и субретинальную жидкость (СРЖ) [11].

Современные технологии ОКТ визуализации позволяют оценивать детальные количественные параметры ОПЭ, такие как высота, ширина, наибольший линейный диаметр, площадь, объём и отражательная способность внутри ОПЭ [12].

Разрыв ПЭ на ОКТ регистрируется в месте перехода нормального пигментного эпителия в отслоенный. Оторванный край ПЭ визуализируется в виде пикообразного гиперрефлективного комплекса, экранирующего глубже лежащие слои. В зоне, лишённой ПЭ, наблюдается штрихообразная трансмиссия [13].

Появление терапии ингибиторами факторов роста эндотелия сосудов (A-VEGF терапия) произвело революцию в лечении н-ВМД. Несмотря на доказанную эффективность интравитреального введения (ИВВ) ингибиторов ангиогенеза в купировании неоваскулярного процесса в макуле, результаты A-VEGF терапии фиброваскулярных отслоек ПЭ в ряде случаев показывают худший исход по функциональным результатам и морфологическую резистентность к проводимой терапии [14, 15]. Однако даже в случаях с положительной анатомической

динамикой по данным ОКТ терапия ингибиторами ангиогенеза пациентов с ОПЭ не предотвращает снижения остроты зрения или формирования разрыва пигментного эпителия [12].

В клинической практике применяют следующие А-VEGF препараты: пегаптанб натрия, представляющий собой модифицированный олигонуклеотид, селективно связывающийся и обладающий высоким сродством к изоформе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor) 165 [16]; ранибизумаб – антигенсвязывающий Fab-фрагмент гуманизированного рекомбинантного моноклонального антитела, действующий на все изоформы VEGF-A [17]; афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF-1 и VEGF-2, соединённых с Fc-фрагментом иммуноглобулина G [18]; бевацезумаб – гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на фактор роста эндотелия сосудов человека [19]. Учитывая различия в молекулярном строении различных антиангиогенных препаратов, можно предположить различный анатомический эффект при воздействии на ОПЭ. Однако, по данным отечественных и зарубежных авторов, анатомические и функциональные результаты А-VEGF терапии ОПЭ, осложняющих н-ВМД, неоднозначны. В зависимости от препарата и режима дозирования количественные параметры анатомических изменений также могут варьировать [20, 21].

По данным A. Au et al., терапия афлиберцептом и бевацезумабом приводит к уменьшению субфовеальной высоты ОПЭ по сравнению с первичными данными. Фиксировалось более выраженное снижение высоты ОПЭ в пользу афлиберцепта по сравнению с ранибизумабом. Различий в остроте зрения между группами не было [22].

В исследовании C.R. Clemens et al. ретроспективно оценивались анатомические и функциональные результаты терапии ежемесячными инъекциями ранибизумаба 40 пациентов с ОПЭ более 200 мкм на фоне н-ВМД. Оценивались высота, протяжённость ОПЭ, наличие гиперрефлективных линий под ПЭ в динамике 12-месячного лечения. Наблюдение зарегистрировало снижение высоты ОПЭ и улучшение функций в течение 12 ежемесячных введений ранибизумаба. Исключение составили 25 % пациентов с РПЭ, случившимися в течение терапии. Формированию РПЭ предшествовали увеличенный размер ХНВ по отношению к размеру ОПЭ и наличие гиперрефлективных линий на первичной ОКТ [23].

Ряд исследователей придают особую важность обследованию посредством ОКТ морфологии пространства под ОПЭ. R. Spraid в своей работе исследовал 22 глаза с ОПЭ. В 11 случаях субпигментное пространство было заполнено полностью гиперрефлективным содержимым. В остальных 11 случаях визуализировалась серозная жидкость с единичными включениями повышенной рефлективности, соприкасающимися с фиброваскулярной структурой, стелющейся по задней поверхности ПЭ. ИВВ ранибизумаба вызывало уплощение отслоек ПЭ в случаях с контурированным по задней поверхности ПЭ

сетчатки с гиперрефлективностью, что подтверждает неоваскулярный патогенез таких ОПЭ [24].

C.R. Clemens et al. провели проспективное исследование 18 глаз 18 пациентов с рефрактерной жидкостью под ПЭ и субретинально, получавших не менее трёх ИВВ А-VEGF до включения в исследование и три интравитреальные инъекции афлиберцепта по 2 мг/0,05 мл ежемесячно и далее каждые 8 недель после включения в исследование. У 6 пациентов в исследуемой группе на каждом ОКТ-исследовании регистрировалась персистирующая СРЖ. 12 пациентов показали резорбцию СРЖ как минимум в одном ОКТ-контроле. Данные исследования показали эффективность афлиберцепта при рефрактерной ОПЭ для снижения высоты ПЭ и активности заболевания, а также сохранения остроты зрения в течение 1 года. Персистирующая СРЖ присутствовала в очагах ОПЭ с высокими значениями рефлективности под ПЭ, что свидетельствовало о нарастающей фиброваскулярной ткани в хориоиде [25].

Участники исследования A. Rouvas et al. (71 пациент с ОПЭ, развившейся вследствие н-ВМД) получали ИВВ 0,5 мг ранибизумаба или 2,0 мг афлиберцепта в ходе 12 месяцев наблюдения. На 12-м месяце у пациентов, лечившихся афлиберцептом, наблюдалась статистически значимая разница в улучшении остроты зрения по сравнению с группой получавших ранибизумаб. Изменение высоты отслоек ПЭ статистически значимо не различалось между двумя группами в конце наблюдения при одинаковом количестве инъекций. На 12-м месяце наблюдалось существенное уменьшение ретинальной жидкости в обеих группах по сравнению с исходным уровнем [26].

В ретроспективном исследовании 202 глаз с фиброваскулярными ОПЭ, которые лечились ранибизумабом или афлиберцептом, средняя острота зрения улучшилась на пять букв за 12 месяцев А-VEGF терапии (в среднем – $4,88 \pm 1,22$ инъекции). Высота отслоек ПЭ в среднем снизилась на 223 мкм с полным прилеганием ПЭ через 1 год в 19,3 % случаев (39 глаз). Следует отметить тот факт, что в вышеописанном исследовании не регистрировалось существенного изменения линейных размеров основания ОПЭ, что позволяет предположить, что основным действием А-VEGF препаратов на ОПЭ является уплощение [27].

Таким образом, анализ литературных источников не предоставляет достоверных данных об анатомических или функциональных преимуществах в выборе А-VEGF препарата для лечения высоких отслоек пигментного эпителия. Результаты лечения данных пациентов зависят от структурных особенностей ОПЭ, регистрируемых на снимках спектральной ОКТ. В достижении стабилизации макулярного статуса имеет важное значение выбор оптимального режима А-VEGF терапии, а не молекулярные различия современных препаратов для интравитреального введения.

Поскольку ОПЭ является общей особенностью н-ВМД и связана с различными типами неоваскулярных процессов, исход ОПЭ часто приводит к потере зрения в результате перехода в хориоретинальную атрофию

либо субретинальную неоваскулярную мембрану. Распознавание различных типов ХНВ, ассоциированных с ОПЭ, с помощью мультимодальной визуализации имеет важное значение для выбора оптимального режима терапии и наблюдения.

Несмотря на положительную динамику по ОКТ при проведении интравитреальной A-VEGF терапии фиброваскулярных ОПЭ, не зафиксировано доказанной корреляции между анатомическими и функциональными исходами. Это свидетельствует о том, что прилегание ОПЭ не всегда связано с улучшением зрения. Современные данные исследований свидетельствуют о том, что полезным биомаркером для руководства лечением является наличие ИРЖ и СРЖ. Когда размер ОПЭ и сопутствующая острота зрения стабильны и не сопровождаются наличием суб- и интравитреальных жидкостей, в ряде случаев тактикой выбора является наблюдение [28].

Одним из наиболее современных качественных биомаркеров для изучения активности экссудативных макулярных процессов является флюктуация. Этот показатель определяется как сумма всех макулярных жидкостей (интра-, субретинальной и под ПЭ), измеренных в определённый временной интервал. Оценивается степень колебания толщины сетчатки в течение терапии на основании стандартного отклонения показателей ОКТ, измеренных при ежемесячных посещениях. Наибольшие колебания центральной толщины сетчатки коррелируют с более низкими зрительными функциями в результате 2-летнего наблюдения. Таким образом, стабильность толщины сетчатки по данным ОКТ является не менее важным показателем эффективности A-VEGF терапии, чем фиксация резорбции жидкости в определённые моменты времени [29].

Исходом лечения н-ВМД с ОПЭ может стать не только прилегание пигментного эпителия, но и отсутствие динамики или формирование разрыва пигментного эпителия [30]. Данный фактор также может объяснять отсутствие очевидной корреляции между анатомическим и функциональным улучшением при ОПЭ; видимо, по этой же причине ряд зарубежных исследователей призывают в результатах лечения ориентироваться на улучшение остроты зрения, а не на прилегание пигментного эпителия [31, 32].

Морфологический исход A-VEGF терапии ОПЭ в ряде случаев можно прогнозировать в зависимости от исходной геометрии ОПЭ. По данным D. Lam et al., которые провели исследование 52 глаз с н-ВМД с ОПЭ, прогностически лучшим фенотипическим фактором по остроте зрения и длительности безрецидивного периода для A-VEGF терапии является складчатая форма ОПЭ по сравнению с круглой формой [33]. Ретроспективные исследования результатов лечения пациентов с ОПЭ ингибиторами ангиогенеза показали также, что гиперрефлексивные линии под ПЭ на первичной ОКТ могут служить прогностическим фактором надвигающегося развития РПЭ [34], а визуализация по данным ОКТ гипорефлексивного содержимого под ОПЭ может predispose к лучшему анатомическому ответу на лечение [20].

К факторам, ассоциированным с высоким риском разрыва РПЭ, относятся увеличение высоты ОПЭ и небольшое отношение ХНВ к размеру ОПЭ [35].

Изучение потенциальных РПЭ, сопряжённых с A-VEGF терапией, проводилось ещё в период применения пегаптанаба. В 2007 г. L. Chang et al. провели анализ 30 случаев развития РПЭ в течение 4–8 недель после 1–2 инъекций антиангиогенных препаратов – пегаптанаба, бевацизумаба и ранибизумаба. Пациентов объединяли пожилой возраст и наличие хориоидальной неоваскуляризации с фиброваскулярной отслойкой пигментного эпителия. Высокие фиброваскулярные ОПЭ неправильной формы были отнесены к поражениям высокого риска развития РПЭ с пессимистичным прогнозом по остроте зрения [36].

В 2010 г. C. Chan et al. в своём исследовании изучали особенности прединъекционных ОКТ, predisposing к разрывам пигментного эпителия сетчатки и ассоциированных с интравитреальными инъекциями бевацизумаба, у пациентов с ОПЭ при н-ВМД. Из 1280 глаз у 1255 пациентов, получавших 2890 интравитреальных инъекций, было 125 глаз с васкуляризированной ОПЭ. У 21 (16,8 %) из этих пациентов развились РПЭ. Среднее значение прединъекционной высоты васкуляризированной ОПЭ у этих пациентов составило $648,9 \pm 245,0$ мкм, что определяло высоту ОПЭ > 400 мкм как наиболее значимый предиктор РПЭ после инъекций бевацизумаба [37].

Процент РПЭ на фоне A-VEGF у 226 пациентов в работе S. Doguiz и S. Ozdek составил 12,3 % (28 глаз). В 19,7 % случаев у этих пациентов РПЭ предшествовало наличие васкуляризированной ОПЭ. Статистически значимыми факторами риска по РПЭ были признаны также высота ОПЭ более 580 мкм и длительность существования ОПЭ более 4,5 месяцев [38].

В ретроспективном исследовании 37 пациентов M. Gutfleisch et al. на фоне терапии бевацизумабом (12 пациентов), ранибизумабом (21 пациент) и пегаптаном (4 пациента) по поводу прогрессирующей ОПЭ при н-ВМД с оккультной ХНВ (25 глаз) и с ангиоматозной пролиферацией сетчатки (12 глаз) проанализированы результаты остроты зрения после наблюдения в течение 88 недель. Формирование РПЭ диагностировалось в среднем через 56 дней после первой инъекции. Факторами негативного функционального прогноза были признаны РПЭ с дефектом или деформацией пигментного листка в фовеолярной зоне, приводящие к развитию фиброзного рубца [39].

В работе U. Introini et al. исследованы пациенты с терапией васкуляризированной ОПЭ: методом фотодинамической терапии (ФДТ) – 38 глаз; комбинированным интравитреальным введением триамцинолона с ФДТ – 44 глаза. Формирование РПЭ наблюдалось в 14 (36,8 %) глазах первой группы и в 6 (13,6 %) глазах второй группы, что соответствует среднестатистической частоте формирования РПЭ при A-VEGF терапии. Однако эти методы лечения показали более выраженное снижение остроты зрения в исходе 12-месячного наблюдения по сравнению с ингибиторами ангиогенеза [40].

В ретроспективном исследовании В. Heimes et al. оценивались отдалённые результаты визометрии в течение 3 лет наблюдений у пациентов с РПЭ, развившейся на фоне А-VEGF терапии ОПЭ. В группе из 22 человек у 11 демонстрировались стабилизация и улучшение остроты зрения с сопутствующим нарастанием аутофлуоресценции в зоне дефекта ПЭ. У 11 человек наблюдалось снижение остроты зрения через 2 года, что сопровождалось дальнейшим ростом неоваскулярного комплекса в зоне РПЭ, приводящим к более грубым фиброваскулярным рубцам. Основным отличием пациентов первой группы было значительно большее количество ИВВ, особенно в течение первого года. Данные исследований свидетельствуют о том, что РПЭ после терапии антиангиогенными препаратами при васкуляризированной отслойке пигментного эпителия при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации не обязательно приводит к грубым фиброваскулярным рубцам и функциональным ухудшениям. Однако многократные инъекции целесообразны, особенно в первый год наблюдения, так как могут предотвращать распространение неоваскулярного комплекса. Кроме того, фоторецепторы могут частично восстанавливать свои метаболизм и функции [41].

Васкуляризированная ОПЭ может быть рассмотрена как одно из проявлений скрытой ХНВ либо ретикулярной ангиоматозной пролиферации. РПЭ – самое серьёзное осложнение течения ОПЭ, которое приводит в ряде случаев к острой потере зрения и может сопровождаться массивным субретинальным кровоизлиянием. Теория о РПЭ как результате повышения ВГД противоречит теории о сжатии/рубцевании при ХНВ, вызывающей разрыв. Хотя введение ингибиторов ангиогенеза является предпочтительным в лечении РПЭ, оптимальных схем и критериев назначения повторных ИВВ не разработано. Наличие суб- или интратретинальной жидкости, сопутствующей РПЭ, может свидетельствовать о потенциальной эффективности повторных ИВВ [42].

В обследовании 43 глаз, проведённом W.R. Freeman et al., в 30 случаях без отслойки пигментного эпителия регистрировали резорбцию интра- и субретинальной жидкости на фоне лечения бевацезумабом. В 13 случаях с высокой ОПЭ жидкость под пигментным эпителием показала существенную резистентность к антиангиогенной терапии. Снижение высоты ОПЭ во второй группе было минимальным или отсутствовало [43].

O.S. Punjabi et al. оценивали рефлективность содержимого под пигментным эпителием на оптической когерентной томографии у пациентов с ОПЭ на фоне н-ВМД, идиопатической полипоидальной хориоидальной васкулопатией, предполагаемым синдромом глазного гистоплазма и центральной серозной ретинопатией с ХНВ. Ретроспективное исследование проводилось на 72 глазах у 64 пациентов. Авторы выделили три типа ОПЭ: 1) полые с гипорефлективным содержимым ОПЭ – 26 глаз; 2) твёрдые с гиперрефлективным содержимым под ПЭ – 30 глаз; 3) смешанные – 8 глаз. В среднем количество ИВВ составило 7 инъекций на 1 глаз, срок наблюдения – 16 недель. В глазах с н-ВМД снижение высо-

ты ОПЭ выявлено в 7 из 21 случая в первой группе с полыми ОПЭ, в 1 из 19 случаев в группе с твёрдыми ОПЭ и в 2 из 6 случаев в третьей группе. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что вероятность снижения высоты ОПЭ на фоне А-VEGF терапии обратно пропорциональна степени гиперрефлективности содержимого под ПЭ [44].

Для выяснения механизма развития РПЭ А. Nagiel et al. оценивали изображения ОКТ до и после лечения 8 глаз с РПЭ после ИВВ анти-VEGF. Все исходные снимки регистрировали васкуляризованную ОПЭ с гиперрефлективным содержимым, соответствующим ХНВ. Эта гиперрефлективность располагалась по задней поверхности ПЭ, создавая тракционные складки в контуре ОПЭ. В 6 глазах тракционное воздействие ХНВ вызывало деформацию мембраны Бруха и пикообразную форму нослоя пигментного эпителия. ОКТ-изображения после ИВВ визуализировали разрыв ПЭ с ХНВ, фиксированной к подвёрнутому листку ПЭ. На всех глазах РПЭ разрывался вдоль сегмента пигментного эпителия, лишённого контакта с гиперрефлективной ХНВ [45].

Лечение ингибиторами ангиогенеза 37 глаз с ОПЭ в исследовании Т. Baba et al. позволило авторам сделать заключение о том, что в случаях с терапией васкуляризированной ОПЭ отмечался худший исход по остроте зрения через 2 года наблюдений, чем при лечении аваскулярных ОПЭ, а высота ОПЭ в исходе лечения статистически значимо не различалась в исследуемых группах [46].

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ АНАЛИЗА ОКТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ, ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ, А ТАКЖЕ ПРОГРЕССИИ н-ВМД

Растущее количество данных, полученных в виде изображений, является одной из основных движущих сил разработки методов применения искусственного интеллекта (ИИ) в области визуализации сетчатки. Автоматизированный вычислительный анализ изображений может предоставить более эффективный и совершенный способ анализа таких данных, а также обеспечить прорывные результаты в исследовании различных биомаркеров. В офтальмологической практике в качестве основных методов визуализации используются цифровая фотография глазного дна и оптическая когерентная томография. Следует отметить, что ОКТ стала наиболее широко используемым методом визуализации в офтальмологии развитых стран. С учётом современных тенденций роста населения анализ ОКТ изображений неизбежно требует много времени и подвержен человеческим ошибкам. Поэтому обнаружение и прогнозирование лечения распространённых офтальмологических заболеваний с применением беспилотной автоматизированной системы приложений в ближайшем будущем будут неизбежны [47].

Алгоритмы машинного обучения включают в себя регрессионный и дискриминантный анализ, байесов-

ские классификаторы и многие другие математические методы. В 2012 г. было разработано новое поколение глубоких нейронных сетей, а в 2015 г. модели нейронных сетей, включающие глубокое обучение, достигли уровня человеческих способностей в идентификации изображений [48].

Применение искусственного интеллекта, и в частности машинного обучения, к ОКТ-изображениям сетчатки в основном сводится к решению трёх типов задач: классификации, сегментации и прогнозированию. При классификации модель обучается определять, к какой категории относится изображение, например, к какому типу или стадии заболевания. Такую модель можно использовать для автоматической диагностики, скрининга или определения стадии развития [49, 50].

Сегментация необходима для обнаружения и обозначения анатомических структур с целью определения их формы или объёма. Такие модели обычно используются для автоматической оценки изображений на биомаркеры [51, 52].

Алгоритм автоматической сегментации слоёв сетчатки, представленный в работе F. Sina et al., позволил оценить расположение внутренней пограничной мембраны (ВПМ), внутренних границ комплекса друз пигментного эпителия сетчатки и границу мембраны Бруха. Авторами было показано, что аномальная толщина ПЭ сетчатки была наиболее отличительным биомаркером промежуточной ВМД [53].

Обнаружение присутствия жидкости в любом слое сетчатки недостаточно для принятия клинического решения, так как данные свидетельствуют о том, что не вся жидкость, наблюдаемая при н-ВМД, может быть вызвана активной экссудацией, а, скорее, может быть следствием дегенеративных процессов, таких как псевдокистоз и табуляция наружных слоёв сетчатки [54].

Такие кистозные изменения отражают нейросенсорную дегенерацию, которая не лечится с помощью A-VEGF терапии [14].

Алгоритм полностью автоматизированного обнаружения интратретиальной или субретинальной жидкости на снимках ОКТ был разработан Notal Vision Ltd. (Тель-Авив, Израиль). Модель машинного обучения основана на классификации нормальных морфологических признаков от приподнятых или искажённых контуров слоёв сетчатки с использованием оптимизации пиксельного графа для определения внутренней пограничной мембраны и пигментного эпителия сетчатки. Тестирование алгоритма на 654 объёмных снимках ОКТ по 128 кадров каждый показало 91%-ю точность определения сухой ВМД и активной ХНВ [55].

Недавно разработанный полностью автоматизированный диагностический метод, основанный на глубоком обучении, достиг оптимальной точности обнаружения и количественной оценки ретинальных жидкостей в трёх основных «влажных» макулярных патологиях со площадью под кривой (AUC, area under curve) 0,94 (0,91–0,97), средней точностью 0,91 и средним отзывом 0,84. Обнаружение и измерение СРЖ также были очень точными с AUC 0,92 (0,86–0,98), средней точно-

стью 0,61 и средним отзывом 0,81. Более высокая точность показателей определялась при н-ВМД и тромбозах центральной вены сетчатки по сравнению с диабетическим макулярным отёком, который реже встречался в исследуемой популяции. Была подтверждена высокая линейная корреляция между автоматизированной и ручной локализацией и количественной оценкой ретинальных жидкостей, что дало средний коэффициент корреляции Пирсона 0,90 для ИРЖ и 0,96 для СРЖ. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение глубокого машинного обучения анализу изображений ОКТ обеспечивает высокую точность дифференцировки типов ретинальной жидкости при наиболее популярных экссудативных макулярных патологиях. Точность автоматизированного количественного определения жидкостей достигает высокого уровня соответствия с ручной экспертной оценкой. Полностью автоматизированный анализ ОКТ-изображений сетчатки в рутинной клинической практике может повысить точность и надёжность диагностики сетчатки [51].

U. Schmidt-Erfurth et al. проанализировали данные ОКТ пациентов с ВМД для создания модели машинного обучения, основанной на классификации пяти различных стадий заболевания: отсутствие ВМД; ранняя ВМД; промежуточная ВМД; продвинутая ВМД с географической атрофией; продвинутая ВМД с ХНВ. Для этого 3265 объёмных сканирований ОКТ, полученных от 1016 пациентов, были случайным образом отобраны из European Genetic Database (EUGENDA). Алгоритм был разработан без необходимости сегментации слоёв сетчатки и основан на компьютерной модели Bag of Words (BoW) (Sivic and Zisserman, 2009) [56].

Прогнозирование прогрессии ВМД во время начала заболевания имеет решающее значение для начала эффективной терапии и предотвращения потери зрения. Пути, ведущие от промежуточной к поздней стадии ВМД, часто сопровождаются регрессией друз. В исследовании H. Vogunovic et al. была разработана прогностическая модель наступающей регрессии друз с использованием сегментации. Из 944 друз, идентифицированных на протяжении всего исследования, 249 (26 %) регрессировали в течение периода наблюдения. Эффективность прогнозирования оценивалась с помощью метрики AUC, измеренной относительно разных периодов времени. Эффективность прогнозов для первых 2 лет достигла AUC = 0,75. Кроме того, было показано, что объём гиперрефлективного содержимого в наружном ядерном слое связан с регрессией, но не так сильно, как, например, форма друз [57].

Использование методов ИИ для прогнозирования необходимости проведения анти-VEGF терапии может увеличить эффективность распределения экономических ресурсов, а также уменьшить затраты для пациентов. Среди прогностических факторов в настоящее время выделяют остроту зрения после терапии, а также оценку количества жидкости в сетчатке при первоначальной и вторичной диагностике. Прогнозирование остроты зрения при терапии н-ВМД также может помочь снизить психологическое давление на пациентов, пото-

му что многие опасаются потери зрения вследствие заболевания [58].

В исследовании M. Rohm et al. авторам удалось предсказать остроту зрения у отдельных пациентов с н-ВМД, проходящих анти-VEGF терапию, через 90 и 365 дней после инъекций, используя машинное обучение, основанное на данных из электронных историй болезни и количественных данных ОКТ. Также авторами было показано, что изначальное значение остроты зрения оказывает наибольшее влияние на значения этого показателя после терапии [59].

Наибольшее влияние на снижение остроты зрения после анти-VEGF терапии, по данным U. Schmidt-Erfurth et al., оказывает горизонтальное расширение интраретинальной жидкости в области фовеа, в то время как наличие субретинальной жидкости и отслойки пигментного эпителия представляли собой слабые предикторы снижения остроты зрения. Кроме того, точность модели в прогнозировании зрительных функций увеличивалась в зависимости от времени измерения биомаркеров ОКТ с точности 0,34 при оценке только базового посещения до точности 0,70 при оценке измерений, полученных на 3-м месяце [56].

Необходимость терапии A-VEGF была предсказана P. Prahs et al. с помощью свёрточной искусственной нейронной сети на основе центрального ОКТ с точностью прогнозирования 95,5 % [60].

Лечение и продление (T&E, Treat and Extend) является стандартным режимом лечения н-ВМД с помощью A-VEGF терапии, тем не менее на сегодняшний день не существует общей схемы интервалов лечения. В исследовании H. Vogunovic et al. была разработана модель прогнозирования, основанная на методах машинного обучения, для определения оптимального интервала T&E по клиническим биомаркерам, а также по измерениям ОКТ. Модель включала этап сегментации с использованием свёрточной нейронной сети (СНС) глубокого обучения для определения интраретинальной и субретинальной жидкости, а также сегментации слоёв сетчатки с помощью графо-теоретического подхода. Количественные характеристики сегментированных слоёв и жидкости были рассчитаны по сетке раннего лечения диабетической ретинопатии ETDRS для описания патоморфологии сетчатки. Полученная модель предсказывала максимальный интервал лечения для отдельного пациента в течение 4,7 недели и определяла группы с коротким и длинным интервалом лечения со средней точностью AUC = 0,72. Также авторами было показано, что наиболее важным прогностическим фактором являлось количество СРЖ в центральной части (3 мм), измеренное через 1 месяц после начала терапии. Чем больше субретинальной жидкости присутствовало на ОКТ, тем короче был интервал между повторным лечением [61].

D.S.W. Ting et al. сообщили о диагностической эффективности системы машинного обучения, позволяющей клинически выявлять переходную стадию ВМД. Данная система была обучена и протестирована с использованием 108 558 изображений сетчатки от 38 189 пациентов, проходящих скрининг на диабетический макулярный

отёк. Изображения центрировались на фовеа, без сегментации макулы [62].

P.M. Burlina et al в последующих исследованиях в этом направлении достигали диагностической точности от 88,4 до 91,6 %, AUC – от 0,94 до 0,96. Авторы предварительно сегментировали область макулы перед тренировкой и тестированием с разделением в соотношении 80/20 между тренировкой и тестированием в каждой складке. С точки зрения архитектуры машинного обучения были использованы СНС AlexNet и OverFeat. Увеличение объёма данных также использовалось для увеличения разнообразия исследуемых параметров и снижения риска переобучения. Набирались данные в виде аналоговых фотографий с последующей оцифровкой [63].

Метод глубокого обучения для локализации и количественной оценки жидкости во всех отделах сетчатки был применён в клиническом исследовании III фазы с рандомизацией на 2 дозы препарата (0,5 мг и 2,0 мг ранибизумаба) и 2 режима (ежемесячно и по потребности (PRN, *pro re nata*)) для автоматизированной сегментации жидкости с каждым вокселем, классифицированным СНС. Трёхмерные объёмы (нанолитры) интраретинальной жидкости, субретинальной жидкости и жидкости под отслойкой пигментного эпителия были определены в 24 362 объёмных сканированиях, полученных от 1095 пациентов, получавших лечение в течение 24 месяцев. Многофакторная регрессионная модель смешанных эффектов была использована для проверки различий в жидкостях разных локализаций и для корреляции жидкости/функции. Автоматизированная количественная оценка реакции жидкости может улучшить терапевтическое лечение н-ВМД, избежать расхождений между клиницистами и исследователями и установить структурно-функциональные корреляции [64].

Тайваньские учёные разработали веб-сайт для реалистичных облачных вычислений на основе платформы искусственного интеллекта. Пациенты могут загрузить свои ОКТ-изображения на веб-сайт, чтобы проверить, есть ли у них ВМД и требуется ли им лечение. Использование облачного сервиса на основе искусственного интеллекта представляет собой прогрессивное решение для диагностики, медицинской визуализации и телемедицины [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отслойка пигментного эпителия – наиболее морфологически разнообразное и непредсказуемое в своём течении экссудативное изменение в макулярной зоне. A-VEGF на сегодняшний день является единственным эффективным лечением всех проявлений н-ВМД. Достоверных морфологических и функциональных преимуществ среди существующих A-VEGF препаратов при лечении ОПЭ не выявлено. Функциональным критерием эффективности терапии ОПЭ является не повышение, а стабилизация остроты зрения. Главным морфологическим симптомом эффективного лечения является уплощение ОПЭ по данным ОКТ. Неблагоприятным исходом

терапии высоких ОПЭ является формирование разрыва пигментного эпителия 3–4-й степени, ведущего к резкому снижению остроты зрения. Множественные исследования, посвящённые количественному анализу ОКТ-сканов отслоек пигментного эпителия до и в течение А-VEGF терапии, регистрируют различные морфологические биомаркеры для повышения точности прогнозирования анатомических результатов лечения. Результаты этих исследований также применимы для прогнозирования стабилизации остроты зрения или развития РПЭ со снижением остроты зрения. Алгоритмы глубокого машинного обучения, интегрированные в анализ результатов ОКТ, позволяют достигать высокого уровня соответствия с ручной экспертной оценкой и повышать точность и скорость прогнозирования морфологических результатов лечения отслоек пигментного эпителия.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Gamulescu MA, Helbig H, Wachtlin J. *Retinal pigment epithelium detachment: Differential diagnosis and therapy*. Springer; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-56133-2
- Будзинская М.В., Плюхова А.А., Тарасенков А.О. Авакулярные отслойки ретинального пигментного эпителия при возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136(4): 284–288. doi: 10.17116/oftalma2020136042284
- Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992; 230(1): 11–19. doi: 10.1007/BF00166756
- Clemens CR, Eter N. Retinal pigment epithelium tears: Risk factors, mechanism and therapeutic monitoring. *Ophthalmologica*. 2016; 235: 1–9. doi: 10.1159/000439445
- Driscoll S, Sunir JG. Managing submacular hemorrhage. *Rev Ophthalmol*. 2014 Jan 6. URL: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/managing-submacular-hemorrhage> [date of access: 08.08.2021].
- Durkin SR, Farmer LD, Kulasekara S, Gilhotra J. Change in vision after retinal pigment epithelium tear following the use of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(1): 1–6. doi: 10.1007/s00417-015-2978-2
- Будзинская М.В., Плюхова А.А., Афанасьева М.А. Риск развития разрывов ретинального пигментного эпителия на фоне анти-VEGF терапии у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации. *Точка зрения. Восток-Запад*. 2019; (9): 88–90. doi: 10.25276/2410-1257-2019-2-88-90
- Sarraf D, Reddy S, Chiang A, Yu F, Jain A. A new grading system for retinal pigment epithelial tears. *Retina*. 2010; 30(7): 1039–1045.
- Панова И.Е., Прокопьева М.Ю., Авдеева О.Н., Резницкая О.В. Клинико-инструментальный мониторинг в оценке эффективности различных вариантов лечения неоваскулярной возрастной макулодистрофии. *Вестник ОГУ*. 2011; 133(14): 292–294.
- Hee MR, Bauman CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996; 103(8): 1260–1270. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30512-5
- Coscas F, Coscas G, Souied E, Tick S, Soubrane G. Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(4): 592–599. doi: 10.1016/j.ajo.2007.06.014
- Giansanti F, Bacherini D, Giacomelli G, Virgili G, Finocchio L, Fiore T, et al. Intravitreal anti-VEGF therapy for vascularized pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2014; 24(3): 402–408. doi: 10.5301/ejo.5000388
- Будзинская М.В., Шеланкова А.В. Разрывы ретинального пигментного эпителия при возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137(3): 115–120. doi: 10.17116/oftalma2021137031115
- Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015; 122: 822–832.
- Hoerster R, Muether PS, Sitnilska V, Kirchhof B, Fauser S. Fibrovascular pigment epithelial detachment is a risk factor for long-term visual decay in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014; 34(9): 1767–1773.
- Gragoudas E, Adamis A, Cunningham E Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004; 351(27): 2805–2816.
- Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: A summary of real-world studies. *Eye (Lond)*. 2016; 30(2): 270–286. doi: 10.1038/eye.2015.217
- Rudge JS, Holash J, Hylton D, Russel M, Jiang S, Leidich R, et al. VEGF trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104(47): 18363–18370.
- Rossi L, Verrico M, Zaccarelli E, Papa A, Colonna M, Strudel M, et al. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies. *Oncotarget*. 2017; 14; 8(7): 12389–12405. doi: 10.18632/oncotarget.13310
- Balaskas K, Karampelas M, Horani M, Hotu O, Keane P, Aslam T. Quantitative analysis of pigment epithelial detachment response to different anti-vascular endothelial growth factor agents in wet age-related macular degeneration. *Retina*. 2017; 37(7): 1297–1304. doi: 10.1097/iae.0000000000001342
- Tyagi P, Juma Z, Hor YK, Scott NW, Ionean A, Santiago C. Clinical response of pigment epithelial detachment associated with neovascular age-related macular degeneration in switching treatment from Ranibizumab to Aflibercept. *BMC Ophthalmol*. 2018; 18(1): 148. doi: 10.1186/s12886-018-0824-0
- Au A, Parikh VS, Singh RP, Ehlers JP, Yuan A, Rachitskaya AV, et al. Comparison of anti-VEGF therapies on fibrovascular pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(7): 970–975. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309434
- Clemens CR, Wolf A, Alten F, Milojcic C, Heiduschka P, Eter N. Response of vascular pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration to monthly treatment with

ranibizumab: The prospective, multicentre RECOVER study. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(7): 683-689. doi: 10.1111/aos.13359

24. Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147(4): 644-52. doi: 10.1016/j.ajo.2008.10.005

25. Clemens J, Alten F, Termühlen J, Mihailovic N, Rosenberger F, Heiduschka P, et al. Prospective PED-study of intravitreal aflibercept for refractory vascularized pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration: Morphologic characteristics of non-responders in optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020; 258(7): 1411-1417. doi: 10.1007/s00417-020-04675-y

26. Rouvas A, Chatziralli I, Androu A, Mpougatsou P, Alonistiotis D, Douvali M, et al. Ranibizumab versus aflibercept for the treatment of vascularized pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol.* 2019; 39(2): 431-440. doi: 10.1007/s10792-018-0833-2

27. Cho HJ, Kim KM, Kim HS, Lee DW, Kim CG, Kim JW. Response of pigment epithelial detachment to anti-vascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *J Ophthalmol.* 2016; 166: 112-119. doi: 10.1016/j.ajo.2016.03.039

28. Karampelas M, Malamos P, Petrou P, Georgalas I, Dimitrios Papaconstantinou D, Brouzas D. Retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther.* 2020; (9): 739-756.

29. Chakravarthy U, Havalio M, Syntosi A, Pillai N, Wilkes E, Benyamini G, et al. Impact of macular fluid volume fluctuations on visual acuity during anti-VEGF therapy in eyes with nAMD. *Eye (Lond).* 2021; 35(11): 2983-2990. doi: 10.1038/s41433-020-01354-4

30. Cunningham ET Jr, Feiner L, Chung C, Tuomi L, Ehrlich JS. Incidence of retinal pigment epithelial tears after intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2011; 118: 2447-2522.

31. Cheong KX, Chong Teo KY, Ming C, Cheung G. Influence of pigment epithelial detachment on visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2021; 66(1): 68-97. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.05.003

32. Khanani AM, Eichenbaum D, Schlottmann DG, Tuomi L, Sarraf D. Optimal management of pigment epithelial detachments in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2018; 38(11): 2103-2117. doi: 10.1097/IAE.0000000000002195

33. Lam D, Semoun O, Blanco-Garavito R, Jung C, Nguyen DT, Souied EH, et al. Wrinkled vascularized retinal pigment epithelium detachment prognosis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina.* 2018; 38(6): 1100-1109. doi: 10.1097/IAE.0000000000001698

34. Clemens CR, Bastian N, Alten F, Milojcic C, Heiduschka P, Eter N. Prediction of retinal pigment epithelial tear in serous vascularized pigment epithelium detachment. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(1): 50-56. doi: 10.1111/aos.12234

35. Будзинская М.В., Плюхова А.А. Новые качественные методы оценки «жидкости» в сетчатке при возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология.* 2021; 18(2): 222-227. doi: 10.18008/1816-5095-2021-2-222-227

36. Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium: An old problem in a new era. *Retina.* 2007; 27(5): 523-534. doi: 10.1097/IAE.0b013e3180a032db

37. Chan CK, Abraham P, Meyer CH, Kokame GT, Kaiser PK, Rauser ME, et al. Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina.* 2010; 30(2): 203-211. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181babda5

38. Doguiz S, Ozdek S. Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: Incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina.* 2014; 34(6): 1156-1162. doi: 10.1097/IAE.0000000000000056

39. Gutfleisch M, Heimes B, Schumacher M, Dietzel M, Lommatzsch A, Bird A, et al. Long-term visual outcome of pigment epithelial tears in association with anti-VEGF therapy of pigment epithelial detachment in AMD. *Eye (Lond).* 2011; 25(9): 1181-1186. doi: 10.1038/eye.2011.146

40. Intorini U, Gimeno AT, Scotti F, Setaccioli M, Giatsidis S, Bandello F. Vascularized retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Treatment and RPE tear incidence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012; 250(9): 1283-1292. doi: 10.1007/s00417-012-1955-2

41. Heimes B, Farecki M Jr, Bartels S, Barreilmann A, Gutfleisch M, Spital G, et al. Retinal pigment epithelial tear and anti-vascular endothelial growth factor therapy in exudative age-related macular degeneration. Clinical course and long-term prognosis. *Retina.* 2016; 36(5): 868-874. doi: 10.1097/IAE.0000000000000823

42. Lommatzsch A. Pigment epithelial detachment in exudative macular degeneration: Clinical characteristics and therapeutic options [Article in German]. *Ophthalmologe.* 2010; 107(12): 1115-1122. doi: 10.1007/s00347-010-2143-6

43. Freeman WR, Kozak I, Martin R, Yuson S, Nigam N, Cheng L, et al. Prognostic implications of pigment epithelial detachment in bevacizumab (avastin)-treated eyes with age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Retina.* 2011; 31(9): 1812-1818. doi: 10.1097/IAE.0b013e31821987a4

44. Punjabi OS, Huang J, Rodriguez L, Lyon AT, Jampol LM, Mirza RG. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97(8): 1024-1031. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303155

45. Nagiel A, Freund KB, Spaide RF, Munch IC, Larsen M, Sarraf D. Mechanism of retinal pigment epithelium tear formation following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy revealed by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156(5): 981-988.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.06.024

46. Baba T, Kitahashi M, Kubota-Taniai M, Oshitari T, Yamamoto S. Two-year course of subfoveal pigment epithelial detachment in eyes with age-related macular degeneration and visual acuity better than 20/40. *Ophthalmologica.* 2012; 228(2): 102-109. doi: 10.1159/000337251

47. Balyen L, Peto T, Pac A. Promising artificial intelligence-machine learning-deep learning algorithms in ophthalmology. *J Ophthalmol (Phila).* 2019; 8(3): 264-272. doi: 10.22608/APO.2018479

48. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep residual learning for image recognition. In: *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. IEEE; 2016: 770-778. doi: 10.1109/CVPR.2016.90

49. Schmidt-Erfurth U, Bogunovic H, Sadeghipour A, Schlegel T, Langs G, Bianca S, et al. Machine learning to analyze the prognostic

value of current imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology Retina*. 2018; 2(1): 24-30. doi: 10.1016/j.oret.2017.03.015

50. Srinivasan PP, Kim LA, Mettu PS, Cousins SW, Comer GM, Izatt JA, et al. Fully automated detection of diabetic macular edema and dry age-related macular degeneration from optical coherence tomography images. *Biomedical Optics Express* 2014; 5(10): 3568. doi: 10.1364/BOE.5.003568

51. Schlegl T, Waldstein SM, Bogunovic H, Endstraßer F, Sadeghipour A, Philip AM, et al. Fully automated detection and quantification of macular fluid in OCT using deep learning. *Ophthalmology*. 2018; 125(4): 549-558. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.10.031

52. Qiang C, Leng T, Zheng L, Kutzscher L, Ma J, Sisternes L, et al. Automated drusen segmentation and quantification in SD-OCT images. *Med Image Anal*. 2013; 17(8): 1058-1072. doi: 10.1016/j.media.2013.06.003

53. Sina F, Chiu SJ, O'Connell RV, Folgar FA, Yuan E, Izatt JA, et al. Quantitative classification of eyes with and without intermediate age-related macular degeneration using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014; 121(1): 162-172. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.013

54. Filho G, Geraldo R, Zacharias LC, Monteiro TV, Preti RC, Pimentel SG. Prevalence of outer retinal tubulation in eyes with choroidal neovascularization. *Int J Retina Vitreous*. 2016; 2(1): 6. doi: 10.1186/s40942-016-0029-8

55. Chakravarthy U, Goldenberg D, Young G, Havelio M, Rafaeli O, Benyamini G, et al. Automated identification of lesion activity in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016; 123(8): 1731-1736. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.04.005

56. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retinal Eye Res*. 2018; 67: 1-29. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.07.004

57. Bogunovic H, Montuoro A, Baratsits M, Karantonis MG, Waldstein SM, Schlanitz F, et al. Machine learning of the progression of intermediate age-related macular degeneration based on OCT imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58(6): BIO141. doi: 10.1167/iovs.17-21789

58. Hugo BS, Ali Z, Balaskas K, Aslam T. Psychological impact of anti-VEGF treatments for wet macular degeneration – A review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(10): 1873-1880. doi: 10.1007/s00417-016-3384-0

59. Rohm M, Tresp V, Müller M, Kern C, Manakov I, Weiss M, et al. Predicting visual acuity by using machine learning in patients treated for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018; 125(7): 1028-1036. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.034

60. Prahś P, Radeck V, Mayer C, Cvetkov Y, Cvetkova N, Helbig H, et al. OCT-based deep learning algorithm for the evaluation of treatment indication with anti-vascular endothelial growth factor medications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256(1): 91-98. doi: 10.1007/s00417-017-3839-y

61. Bogunovic H, Waldstein SM, Sadeghipour A, Gerendas DS, Schmidt-Erfurth U. Artificial intelligence to predict optimal retreatment intervals in treat-and-extend (T&E). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; (9): 1620-1620.

62. Ting DSW, Cheung CY, Lim G, Tan GSW, Nguyen D, Quang ND, et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA*. 2017; 318: 2211-2223. doi: 10.1001/jama.2017.18152

63. Burlina PM, Joshi N, Pekala M, Pacheco KD, Freund DE, Bressler NM. Automated grading of age-related macular degeneration from color fundus images using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135: 1170-1176. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3782

64. Schmidt-Erfurth U, Vogl W, Jampol LM, Bogunović H. Application of automated quantification of fluid volumes to anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020; 127(9): 1211-1219. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.010

65. Hwang DK, Hsu CC, Chang KJ, Chao D, Sun CH, Jheng YC, et al. Artificial intelligence-based decision-making for age-related macular degeneration. *Theranostics*. 2019; 9(1): 232-245. doi: 10.7150/thno.28447

REFERENCES

1. Gamulescu MA, Helbig H, Wachtlin J. *Retinal pigment epithelium detachment: Differential diagnosis and therapy*. Springer; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-56133-2

2. Budzinskaya MV, Plyukhova AA, Tarasenkov AO. Avascular retinal pigment epithelium detachments in age-related macular degeneration. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2020; 136(4): 284-288. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2020136042284

3. Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992; 230(1): 11-19. doi: 10.1007/BF00166756

4. Clemens CR, Eter N. Retinal pigment epithelium tears: Risk factors, mechanism and therapeutic monitoring. *Ophthalmologica*. 2016; 235: 1-9. doi: 10.1159/000439445

5. Driscoll S, Sunir JG. Managing submacular hemorrhage. *Rev Ophthalmol*. 2014 Jan 6. URL: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/managing-submacular-hemorrhage> [date of access: 08.08.2021].

6. Durkin SR, Farmer LD, Kulasekara S, Gilhotra J. Change in vision after retinal pigment epithelium tear following the use of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(1): 1-6. doi: 10.1007/s00417-015-2978-2

7. Budzinskaya MV, Plyukhova AA, Afanasyeva MA. The risk of developing retinal pigment epithelium tear after anti-VEGF therapy in patients with the exudative form of age-related macular degeneration. *Point of View. East-West*. 2019; (9): 88-90. (In Russ.). doi: 10.25276/2410-1257-2019-2-88-90

8. Sarraf D, Reddy S, Chiang A, Yu F, Jain A. A new grading system for retinal pigment epithelial tears. *Retina*. 2010; 30(7): 1039-1045.

9. Panova IE, Prokopyeva MYu, Avdeeva ON, Reznitskaya OV. Clinical and instrumental monitoring in assessing the effectiveness of various treatment options for age-related neovascular macular degeneration. *Vestnik of Orenburg State University*. 2011; 133(14): 292-294. (In Russ.).

10. Hee MR, Bauman CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996; 103(8): 1260-1270. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30512-5

11. Coscas F, Coscas G, Souied E, Tick S, Soubrane G. Optical coherence tomography identification of occult choroidal neovas-

- cularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144(4): 592-599. doi: 10.1016/j.ajo.2007.06.014
12. Giansanti F, Bacherini D, Giacomelli G, Virgili G, Finocchio L, Fiore T, et al. Intravitreal anti-VEGF therapy for vascularized pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol.* 2014; 24(3): 402-408. doi: 10.5301/ejo.5000388
13. Budzinskaya MV, Shelankova AV. Retinal pigment epithelial tears in age-related macular degeneration *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2021; 137(3): 115-120. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2021137031115
14. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2015; 122: 822-832.
15. Hoerster R, Muether PS, Sitnilska V, Kirchhof B, Fauser S. Fibrovascular pigment epithelial detachment is a risk factor for long-term visual decay in neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2014; 34(9): 1767-1773.
16. Gragoudas E, Adamis A, Cunningham E Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004; 351(27): 2805-2816.
17. Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: A summary of real-world studies. *Eye (Lond).* 2016; 30(2): 270-286. doi: 10.1038/eye.2015.217
18. Rudge JS, Holash J, Hylton D, Russel M, Jiang S, Leidich R, et al. VEGF trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Acad Sci.* 2007; 104(47): 18363-18370.
19. Rossi L, Verrico M, Zaccarelli E, Papa A, Colonna M, Strudel M, et al. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies. *Oncotarget.* 2017; 14; 8(7): 12389-12405. doi: 10.18632/oncotarget.13310
20. Balaskas K, Karamelas M, Horani M, Hotu O, Keane P, Aslam T. Quantitative analysis of pigment epithelial detachment response to different anti-vascular endothelial growth factor agents in wet age-related macular degeneration. *Retina.* 2017; 37(7): 1297-1304. doi: 10.1097/iae.0000000000001342
21. Tyagi P, Juma Z, Hor YK, Scott NW, Ionean A, Santiago C. Clinical response of pigment epithelial detachment associated with neovascular age-related macular degeneration in switching treatment from Ranibizumab to Aflibercept. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18(1): 148. doi: 10.1186/s12886-018-0824-0
22. Au A, Parikh VS, Singh RP, Ehlers JP, Yuan A, Rachitskaya AV, et al. Comparison of anti-VEGF therapies on fibrovascular pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(7): 970-975. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309434
23. Clemens CR, Wolf A, Alten F, Milojevic C, Heiduschka P, Eter N. Response of vascular pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration to monthly treatment with ranibizumab: The prospective, multicentre RECOVER study. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(7): 683-689. doi: 10.1111/aos.13359
24. Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147(4): 644-52. doi: 10.1016/j.ajo.2008.10.005
25. Clemens CR, Alten F, Termühlen J, Mihailovic N, Rosenberger F, Heiduschka P, et al. Prospective PED-study of intravitreal aflibercept for refractory vascularized pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration: Morphologic characteristics of non-responders in optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020; 258(7): 1411-1417. doi: 10.1007/s00417-020-04675-y
26. Rouvas A, Chatziralli I, Androu A, Mpougatsou P, Alonistiotis D, Douvali M, et al. Ranibizumab versus aflibercept for the treatment of vascularized pigment epithelium detachment due to age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol.* 2019; 39(2): 431-440. doi: 10.1007/s10792-018-0833-2
27. Cho HJ, Kim KM, Kim HS, Lee DW, Kim CG, Kim JW. Response of pigment epithelial detachment to anti-vascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *J Ophthalmol.* 2016; 166: 112-119. doi: 10.1016/j.ajo.2016.03.039
28. Karamelas M, Malamos P, Petrou P, Georgalas I, Dimitrios Papaconstantinou D, Brouzas D. Retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther.* 2020; (9): 739-756.
29. Chakravarthy U, Havilio M, Syntosi A, Pillai N, Wilkes E, Benyamini G, et al. Impact of macular fluid volume fluctuations on visual acuity during anti-VEGF therapy in eyes with nAMD. *Eye (Lond).* 2021; 35(11): 2983-2990. doi: 10.1038/s41433-020-01354-4
30. Cunningham ET Jr, Feiner L, Chung C, Tuomi L, Ehrlich JS. Incidence of retinal pigment epithelial tears after intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2011; 118: 2447-2522.
31. Cheong KX, Chong Teo KY, Ming C, Cheung G. Influence of pigment epithelial detachment on visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2021; 66(1): 68-97. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.05.003
32. Khanani AM, Eichenbaum D, Schlottmann DG, Tuomi L, Sarraf D. Optimal management of pigment epithelial detachments in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2018; 38(11): 2103-2117. doi: 10.1097/IAE.00000000000002195
33. Lam D, Semoun O, Blanco-Garavito R, Jung C, Nguyen DT, Souied EH, et al. Wrinkled vascularized retinal pigment epithelium detachment prognosis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina.* 2018; 38(6): 1100-1109. doi: 10.1097/IAE.0000000000001698
34. Clemens CR, Bastian N, Alten F, Milojevic C, Heiduschka P, Eter N. Prediction of retinal pigment epithelial tear in serous vascularized pigment epithelium detachment. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92(1): 50-56. doi: 10.1111/aos.12234
35. Budzinskaya MV, Plyukhova AA. New qualitative methods for assessing the "fluid" in the retina in age-related macular degeneration. *Ophthalmology in Russia.* 2021; 18(2): 222-227. (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2021-2-222-227
36. Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium: An old problem in a new era. *Retina.* 2007; 27(5): 523-534. doi: 10.1097/IAE.0b013e3180a032db
37. Chan CK, Abraham P, Meyer CH, Kokame GT, Kaiser PK, Rauser ME, et al. Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina.* 2010; 30(2): 203-211. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181babda5
38. Doguiz S, Ozdek S. Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: Incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-

related macular degeneration. *Retina*. 2014; 34(6): 1156-1162. doi: 10.1097/IAE.0000000000000056

39. Gutfleisch M, Heimes B, Schumacher M, Dietzel M, Lommatzsch A, Bird A, et al. Long-term visual outcome of pigment epithelial tears in association with anti-VEGF therapy of pigment epithelial detachment in AMD. *Eye (Lond)*. 2011; 25(9): 1181-1186. doi: 10.1038/eye.2011.146

40. Intorini U, Gimeno AT, Scotti F, Setaccioli M, Giatsidis S, Bandello F. Vascularized retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Treatment and RPE tear incidence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012; 250(9): 1283-1292. doi: 10.1007/s00417-012-1955-2

41. Heimes B, Farecki M Jr, Bartels S, Barreilmann A, Gutfleisch M, Spital G, et al. Retinal pigment epithelial tear and anti-vascular endothelial growth factor therapy in exudative age-related macular degeneration. Clinical course and long-term prognosis. *Retina*. 2016; 36(5): 868-874. doi: 10.1097/IAE.0000000000000823

42. Lommatzsch A. Pigment epithelial detachment in exudative macular degeneration: Clinical characteristics and therapeutic options [Article in German]. *Ophthalmologe*. 2010; 107(12): 1115-1122. doi: 10.1007/s00347-010-2143-6

43. Freeman WR, Kozak I, Martin R, Yuson S, Nigam N, Cheng L, et al. Prognostic implications of pigment epithelial detachment in bevacizumab (avastin)-treated eyes with age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Retina*. 2011; 31(9): 1812-1818. doi: 10.1097/IAE.0b013e31821987a4

44. Punjabi OS, Huang J, Rodriguez L, Lyon AT, Jampol LM, Mirza RG. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97(8): 1024-1031. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303155

45. Nagiel A, Freund KB, Spaide RF, Munch IC, Larsen M, Sarraf D. Mechanism of retinal pigment epithelium tear formation following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy revealed by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156(5): 981-988.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.06.024

46. Baba T, Kitahashi M, Kubota-Taniai M, Oshitari T, Yamamoto S. Two-year course of subfoveal pigment epithelial detachment in eyes with age-related macular degeneration and visual acuity better than 20/40. *Ophthalmologica*. 2012; 228(2): 102-109. doi: 10.1159/000337251

47. Balyen L, Peto T, Pac A. Promising artificial intelligence-machine learning-deep learning algorithms in ophthalmology. *J Ophthalmol (Phila)*. 2019; 8(3): 264-272. doi: 10.22608/APO.2018479

48. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep residual learning for image recognition. In: *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. IEEE; 2016: 770-778. doi: 10.1109/CVPR.2016.90

49. Schmidt-Erfurth U, Bogunovic H, Sadeghipour A, Schlegl T, Langs G, Bianca S, et al. Machine learning to analyze the prognostic value of current imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology Retina*. 2018; 2(1): 24-30. doi: 10.1016/j.oret.2017.03.015

50. Srinivasan PP, Kim LA, Mettu PS, Cousins SW, Comer GM, Izatt JA, et al. Fully automated detection of diabetic macular edema and dry age-related macular degeneration from optical coherence tomography images. *Biomedical Optics Express* 2014; 5(10): 3568. doi: 10.1364/BOE.5.003568

51. Schlegl T, Waldstein SM, Bogunovic H, Endstraßer F, Sadeghipour A, Philip AM, et al. Fully automated detection and quantification of macular fluid in OCT using deep learning. *Ophthalmology*. 2018; 125(4): 549-558. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.10.031

52. Qiang C, Leng T, Zheng L, Kutzscher L, Ma J, Sisternes L, et al. Automated drusen segmentation and quantification in SD-OCT images. *Med Image Anal*. 2013; 17(8): 1058-1072. doi: 10.1016/j.media.2013.06.003

53. Sina F, Chiu SJ, O'Connell RV, Folgar FA, Yuan E, Izatt JA, et al. Quantitative classification of eyes with and without intermediate age-related macular degeneration using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014; 121(1): 162-172. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.013

54. Filho G, Geraldo R, Zacharias LC, Monteiro TV, Preti RC, Pimentel SG. Prevalence of outer retinal tubulation in eyes with choroidal neovascularization. *Int J Retina Vitreous*. 2016; 2(1): 6. doi: 10.1186/s40942-016-0029-8

55. Chakravarthy U, Goldenberg D, Young G, Havilio M, Rafaeli O, Benyamini G, et al. Automated identification of lesion activity in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016; 123(8): 1731-1736. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.04.005

56. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retinal Eye Res*. 2018; 67: 1-29. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.07.004

57. Bogunovic H, Montuoro A, Baratsits M, Karantonis MG, Waldstein SM, Schlanitz F, et al. Machine learning of the progression of intermediate age-related macular degeneration based on OCT imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58(6): BIO141. doi: 10.1167/iovs.17-21789

58. Hugo BS, Ali Z, Balaskas K, Aslam T. Psychological impact of anti-VEGF treatments for wet macular degeneration – A review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(10): 1873-1880. doi: 10.1007/s00417-016-3384-0

59. Rohm M, Tresp V, Müller M, Kern C, Manakov I, Weiss M, et al. Predicting visual acuity by using machine learning in patients treated for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018; 125(7): 1028-1036. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.034

60. Prahs P, Radeck V, Mayer C, Cvetkov Y, Cvetkova N, Helbig H, et al. OCT-based deep learning algorithm for the evaluation of treatment indication with anti-vascular endothelial growth factor medications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256(1): 91-98. doi: 10.1007/s00417-017-3839-y

61. Bogunovic H, Waldstein SM, Sadeghipour A, Gerendas DS, Schmidt-Erfurth U. Artificial intelligence to predict optimal retreatment intervals in treat-and-extend (T&E). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; (9): 1620-1620.

62. Ting DSW, Cheung CY, Lim G, Tan GSW, Nguyen D, Quang ND, et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA*. 2017; 318: 2211-2223. doi: 10.1001/jama.2017.18152

63. Burlina PM, Joshi N, Pekala M, Pacheco KD, Freund DE, Bressler NM. Automated grading of age-related macular degeneration from color fundus images using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135: 1170-1176. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3782

64. Schmidt-Erfurth U, Vogl W, Jampol LM, Bogunović H. Application of automated quantification of fluid volumes to anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020; 127(9): 1211-1219. doi: 10.1016/j.ophtaha.2020.03.010

65. Hwang DK, Hsu CC, Chang KJ, Chao D, Sun CH, Jheng YC, et al. Artificial intelligence-based decision-making for age-related macular degeneration. *Theranostics*. 2019; 9(1): 232-245. doi: 10.7150/thno.28447

Сведения об авторах

Козина Елена Владимировна – врач-офтальмолог, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: elena_eyedoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2959-9649>

Сахнов Сергей Николаевич – кандидат медицинских наук, кандидат экономических наук, директор, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; заведующий кафедрой глазных болезней, ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, e-mail: s_sakhnov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Мясникова Виктория Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, e-mail: vivlad7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1748-7962>

Быкова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующая диагностическим отделением, врач-офтальмолог, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: bikova_ena@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9187-4202>

Аксенова Любовь Евгеньевна – инженер по научно-технической информации, Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России, e-mail: axenovalubov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0885-1355>

Information about the authors

Elena V. Kozina – Ophthalmologist, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: elena_eyedoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2959-9649>

Sergey N. Sakhnov – Cand. Sc. (Med.), Cand. Sc. (Econ.), Director, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Head of the Department of Eye Diseases, Kuban State Medical University, e-mail: s_sakhnov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Viktariya V. Myasnikova – Dr. Sc. (Med.), Docent, Deputy Director for Science, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Rheumatology and Transfusiology of the Advanced Training and Professional Retraining Faculty, Kuban State Medical University, e-mail: vivlad7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1748-7962>

Elena V. Bykova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Diagnostics, Ophthalmologist, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: bikova_ena@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9187-4202>

Lubov E. Aksenova – Engineer for Scientific and Technical Information, Krasnodar Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: axenovalubov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0885-1355>

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