

**Памяти Юрия Тарасовича Мазуренко —  
одного из родоначальников спектральной  
оптической когерентной томографии**

УДК 535-15, 544.17, 615.47:617-089, 616.1,  
616.8-089, 617.7, 621.372.632, 621.373.826

## Оптическая когерентная томографическая ангиография в диагностике офтальмологических заболеваний. Проблемы, перспективы (обзор)

© 2020 г. **В. А. СЕРЕБРЯКОВ\***, доктор физ.-мат. наук;  
**Э. В. Бойко\*\*, \*\*\*\*\*,** доктор мед. наук; **М. В. Гацу\*\*, \*\*\*\*\***, доктор мед. наук;  
**А. С. Измайлова\*\*, \*\*\*\*\***, доктор мед. наук; **Н. А. Калинцева\***;  
**М. В. Мелихова\*\*;** **Г. В. Папаян\*\*\*, \*\*\*\*,** канд. техн. наук

\*Государственный оптический институт им. С.И. Вавилова, Санкт-Петербург

\*\*МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Санкт-Петербург

\*\*\*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

\*\*\*\*Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

\*\*\*\*\*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

\*\*\*\*\*СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

E-mail: serebryakov@hotbox.ru

Поступила в редакцию 28.03.2019

DOI:10.17586/1023-5086-2019-87-02-03-35

Основанная на технологии оптической когерентной томографии, оптическая когерентная томографическая ангиография — диагностика, позволяющая неинвазивно визуализировать *in vivo* динамику кровотоков с микронным разрешением на глубине до нескольких миллиметров. Аналитический обзор даёт представление о принципах построения и перспективах использования оптической когерентной томографической ангиографии в офтальмологии. На основании сравнения архитектуры современных оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографической ангиографии анализируются проблемы анатомической и функциональной диагностики сетчатки в реальном времени. Обсуждаются результаты применения оптической когерентной томографической ангиографии в изучении патогенеза и антиангиогенной терапии возрастной макулодистрофии.

**Ключевые слова:** оптическая когерентная томография, ангиография, сетчатка, хориоидия, свип-лазер.

**Коды OCIS:** 140.3070, 170.1020, 170.3890, 190.4970.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время среди заболеваний, приводящих к слепоте, лидируют глаукома, диабетическая ретинопатия и возрастная макулярная дегенерация сетчатки (ВМД). Неинвазивные, высокотехнологичные и доступные в ежедневной практике методы визуализации *in vivo* структур сетчатки, пигментного эпителия (ПЭС), сосудистой оболочки и динамики кровотока крайне важ-

ны для биомедицинских исследований и выбора оптимальной тактики лечения.

Для постановки диагноза, точного определения формы и характера патологического процесса, своевременного выявления осложнений необходимо всестороннее изучение витреоретинального интерфейса. Решение задачи — мультимодальный подход к визуализации внутриглазных структур. Для диагностики глазного дна широко используются

фундус камеры и сканирующие лазерные офтальмоскопы (СЛО), а для визуализации кровотока — флуоресцентная ангиография (ФАГ), лазерная допплеровская флюометрия и ультразвуковая допплерография. Существенно то, что движение глаз пациентов, с одной стороны, и изменения микроциркуляции кровотоков сосудистой сети при патологиях сетчатки, с другой стороны, требуют визуализации с временным разрешением в миллисекундном масштабе при пространственном разрешении на клеточном уровне. Альтернативным методом является оптическая когерентная томография (ОКТ) высокого разрешения, в том числе с функцией ангиорежима (ОКТА).

Оптическая когерентная томография, разработанная в 1991 г. [1] — технология неинвазивной визуализации структуры биоткани стала «золотым стандартом» при диагностике многих офтальмологических заболеваний [2–4]. ОКТ использует обратное рассеяние низкокогерентного излучения ближнего инфракрасного диапазона от гетерогенных структур биоткани, создавая изображение глазных тканей с разрешением по глубине до 1 мкм, что на 2 порядка выше разрешения работающей на близком принципе УЗИ томографии. ОКТ визуализирует практически не обнаруживаемые другими методами патологические изменения глазного дна, такие как скрытая неоваскуляризация хориоидей (скрытая ХНВ), идиопатическая полипо-образная хориоидальная васкулопатия, ангиоматозная пролиферация сетчатки, куполообразная макула, патологические изменения решётчатой пластинки диска зрительного нерва (ДЗН) [2, 5–8]. Однако ОКТ не может различать сосудистые и фиброзные компоненты, ХНВ из-за их сходной отражательной способности. Некоторые патологии, такие как мультифокальный хориоидит, вителловидная дистрофия и центральная серозная хориоретинопатия, могут вызывать изменение ПЭС и гетерогенные субретинальные отложения с близкой интенсивностью обратного рассеяния, что делает их практически неотличимыми от ХНВ. Поэтому ОКТ представляет собой важное дополнение к микрофотографии и ФАГ в диагностике глазного дна, но не может их заменить. К тому же, относительно невысокая скорость сканирования коммерческих ОКТ ( $f_A \leq 100$  кГц) не позволяет в реальном времени и с высоким разрешением получать объёмное изображение сетчатки в стандартном для клиники поле зрения 30°–45°.

Наряду с получением изображений структуры сетчатки, визуализация кровотоков её сосудистой сети даёт важную дополнительную информацию для обнаружения патогенеза и мониторинга заболеваний глазного дна. До сих пор наиболее широко используемым методом исследования циркуляции кровотоков в клинических условиях является инвазивная ФАГ: флуоресциновая (FA),

$\lambda_{abs} = 490$  нм и индоцианиновая ангиография (ICGA),  $\lambda_{abs} = 805$  нм. ФАГ обеспечивает быструю, анализируемую без артефактов, визуализацию распределения кровотоков, но практически не даёт информации по глубине ткани. Альтернативой УЗИ допплерографии является допплеровская ОКТ (D-OCT), измеряющая вызванный кровотоком сдвиг частоты отражённого луча, которая сегодня позволяет оценить с достаточным разрешением по глубине абсолютную скорость кровотока в больших сосудах, но плохо подходит для визуализации низкоконтрастных капилляров хориоидей [9]. В то же время, оптическая когерентная ангиография (ОКТА), интенсивно развивающаяся в настоящее время и основанная на технологии ОКТ, способна дифференцировать отражённые сигналы от статических и движущихся рассеивателей (эритроцитов), существенно повышая контраст изображений кровотоков. Как результат, появляется возможность неинвазивной визуализации микрососудистой сети сетчатки и хориоидей в реальном времени [10–13], что даёт представление о локализации, форме, размере и структуре новообразованных сосудов (без оценки абсолютной скорости потока) при различной патологии глазного дна [14–16]. При этом большая чувствительность ОКТА к макулярной капиллярной перфузии, по сравнению с ФАГ, предопределяет перспективность её использования в клинической офтальмологии [15, 16]. В частности, ОКТА смогла увеличить количество доказательств, связывающих патогенез глаукомы с сосудистой дисфункцией, в отличие от традиционной механической теории патогенеза, как резкого повышения внутриглазного давления, ведущего к деформации решётчатой пластинки ДЗН и разрушению аксонных пучков [5, 17]. ОКТА всё шире внедряется и в диагностику антиангидронной терапии ВМД. Так, ОКТА впервые количественно оценила динамику пролиферации ХНВ при ВМД в зависимости от интервала между сеансами анти-VEGF-терапии, (VEGF — фактор роста эндотелия сосудов) [14, 18]. Использование ОКТА расширяет также возможности хирургии витреоретинальных заболеваний. Если интраоперационная ОКТ, идентифицируя в реальном времени структуру патологии, может влиять на принятие хирургических решений, то высокоскоростная широкопольная ОКТА может дать информацию о динамике процесса лечения [19]. К тому же, разработанный для ОКТА алгоритм коррекции фазовой ошибки осевого движения позволяет также снизить требования к частоте кадров видеокамеры, приближая ОКТА к интраоперационным применениям [20].

Хотя ОКТА первого поколения на основе SD-OCT (AngioPlex, Zeiss; Angioview, Optovue; AngioScan, Nidek) и SS-OCT (Plex Elite 9000, Zeiss; DRI OCT Triton, Topcon) уже завоевала важное место как

дополнение к ФАГ и ОКТ для визуализации кровотока [8], тем не менее она имеет ряд ограничений, главным образом, для интраоперационных применений. Эти ограничения, обусловленные относительно невысокой скоростью сканирования коммерческих ОКТ, ведут, в первую очередь, к малым полям зрения (FOV), заметно уступающим традиционным СЛО+ФАГ [8, 21]. А наличие проекционных и теневых артефактов и артефактов сегментации, усугубляемых артефактами движения, снижает пороговую чувствительность ОКТА к кровотоку, ухудшая визуализацию глубоких микрососудистых слоёв сетчатки [18, 21].

В данной работе анализируются принципы построения и применения перспективных ОКТ и ОКТА в офтальмологии. Рассмотрены проблемы создания ОКТ для 3D визуализации структуры и гемодинамики сетчатки и хориоиди; показано преимущество ОКТ на базе высокоскоростных свип-лазеров, в том числе, для получения больших полей зрения. Анализируются недостатки (артефакты) современных коммерческих ОКТА и способы их преодоления. Рассмотрены перспективы повышения скорости сканирования ОКТ до десятков МГц (второе поколение ОКТА) для создания более чувствительных к кровотоку и менее подверженных артефакту движения «объёмных» и адаптивных ОКТА. Обсуждаются результаты применения ОКТА в диагностике ХНВ патогенеза сетчатки, в том числе, при анти-VEGF терапии.

## 1. ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ (ОКТ)

ОКТ, так же как и другие методы медицинской томографии (КТ, МРТ, УЗ, ПЭТ), даёт информацию о внутренней структуре биообъекта, но при его пропречивании оптическим когерентным излучением.

Повышение пространственного разрешения медицинской инструментальной диагностики достигается технологиями оптических измерений, благодаря использованию в качестве меры длины — длины волны света. Это преимущество реализуется, в частности, в конфокальной микроскопии, лежащей в основе построения всех оптических томографов.

### 1.1. Конфокальная сканирующая лазерная офтальмоскопия

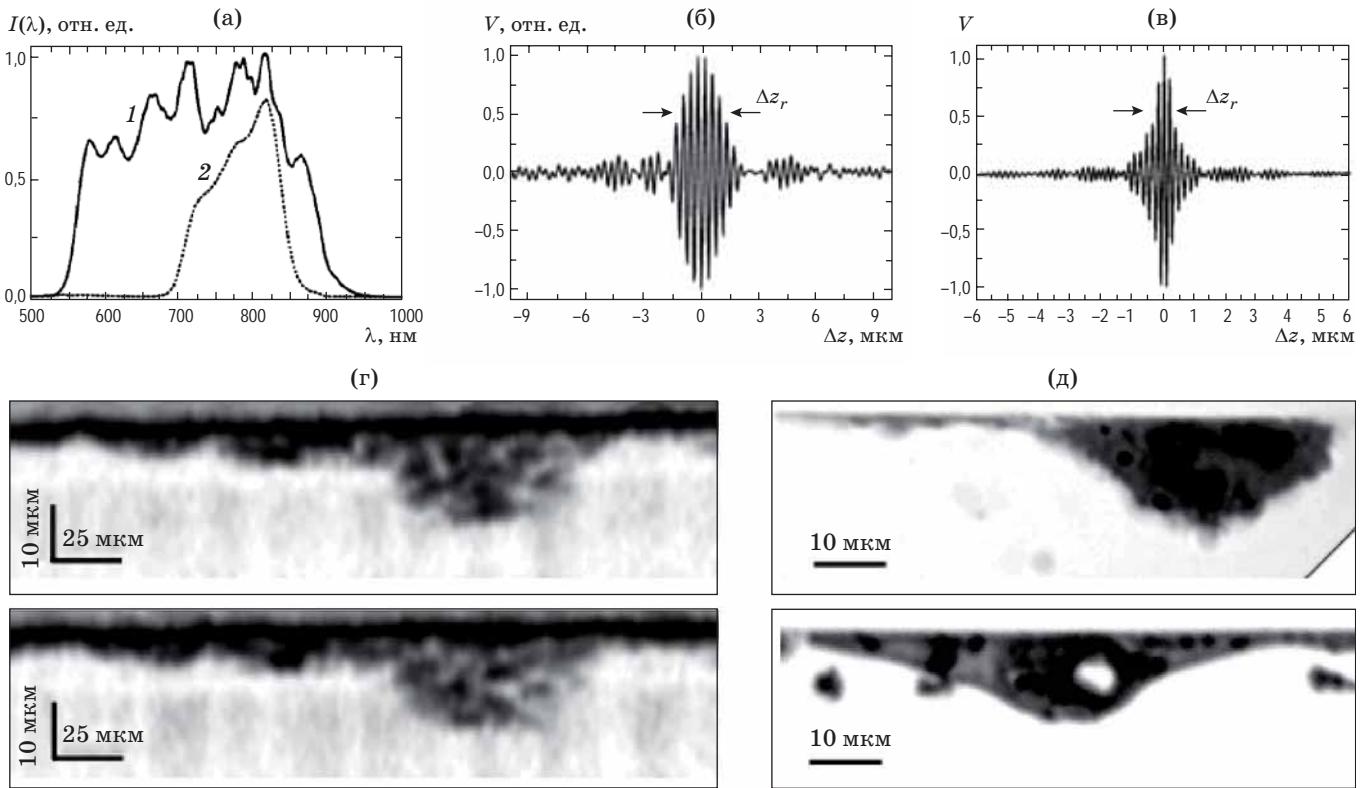
Конфокальная сканирующая лазерная офтальмоскопия (СЛО) — техника получения трёхмерного (3D) изображения биоткани при растровом детектировании обратного рассеяния через конфокальную диафрагму [22, 23]. Последовательность кадров с переменной глубиной фокальной плоскости даёт 3D изображение, сравнимое со стереофотографией [24]. Осевое разрешение определяется глубиной резкости фокусирующей системы  $\Delta z = 1,4n\lambda/(NA)^2$  ( $NA$  — числовая апертура объ-

ектива,  $n$  — показатель преломления ткани). Для 3D изображения заднего сегмента глаза, чтобы сделать 64 кадра с различной глубиной сетчатки в поле зрения  $FOV = 15^\circ\text{--}30^\circ$ , требуется около двух секунд (Heidelberg HRT III) [26]. СЛО с большим эллипсоидальным зеркалом даёт изображение сетчатки с  $FOV = 90^\circ$  без расширения зрачка, покрывая до 82% поверхности сетчатки [25]. При снижении интервала дискретизации  $\Delta x_A$  до 17–20 пиксел/градус (ниже критерия разрешения по Найквисту  $\Delta x_A = d/2,3$ , где  $d$  — диаметр луча) реализовано поле зрения  $FOV = 200^\circ$  [27]. Несмотря на высокое латеральное разрешение (порядка 5 мкм), осевое разрешение СЛО на сетчатке крайне низкое (более 65 мкм) при  $\lambda_0 = 800$  нм (для нерасширенного зрачка,  $d \approx 3$  мм, сохраняющего дифракционное разрешение, величина числовой апертуры составляет лишь  $NA \leq 0,1$ ).

### 1.2. Низкокогерентная оптическая томография временного разрешения (TD-ОКТ)

ОКТ-диагностика создаёт, в отличие от СЛО, изображение сетчатки глаза с микронным разрешением по глубине. Первые ОКТ-приборы строились на принципе временного разрешения (Time Domain OCT, TD-ОКТ). В них производится измерение эхо-задержки и интенсивности света, рассеянного в обратном направлении внутренней микроструктурой ткани. Поскольку длительность эхо-задержки света слишком мала для прямых измерений, используется метод корреляции, известный как низкокогерентная интерферометрия [28–32].

Как правило, используется интерферометр Майкельсона, в объективном плече которого размещается биоткань, играющая роль отражающего зеркала, а зеркало опорного плеча прецизионно перемещается в осевом направлении. Интерференционная картина широкополосного источника излучения с длиной волны  $\lambda$  и шириной спектра  $\Delta\lambda$  имеет место лишь для тех структурных элементов биоткани, для которых оптическая длина объективного плеча в точности равна длине опорного плеча и разность между ними OPD (optical path difference) равна нулю. Таким образом, изменяя положение опорного зеркала, можно получить интерференционный сигнал от рассеивающих структур биоткани, находящихся на различной глубине, с осевым разрешением  $\Delta z_r = 0,44\lambda^2/\Delta\lambda$ . Пара управляемых компьютером зеркал, сканируя луч по поверхности образца, строит кадр (2D изображение). Фотодетектирование на выходе интерферометра перемножает две оптические волны, поэтому слабый сигнал в объективном плече, отражённый биотканью, усиливается сильным сигналом опорного плеча. Это объясняет более высокую чувствительность ОКТ по сравнению с конфокальной офтальмоскопией. Разрешение по глубине зависит от временной когерентности све-



**Рис. 1.** ОКТ временного разрешения (TD-OCT) со сверхвысоким разрешением по глубине в биопсии *in vivo* (по [33, 34]). (а) — спектральный профиль 1 излучения Ti:Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> лазера ( $\Delta\lambda = 120$  нм) и 2 излучения суперконтинуума ( $\Delta\lambda = 325$  нм) после прохождения излучения через фотонно-кристаллическое волокно (PCF), (б) — видность интерференционных полос  $V$  при изменении разности хода  $\Delta z$ , величина разрешения (FWHM)  $\Delta z_r = 2$  мкм (воздух) и  $\Delta z_r = 1,4$  мкм (биоткань), (в) — то же, что (б) для излучения PCF-суперконтинуума,  $\Delta z_r = 0,75$  мкм (воздух),  $\Delta z_r = 0,5$  мкм (биоткань), (г) — *in vivo* изображение ганглиозных клеток методом ОКТ с суперконтинуумным источником:  $l_0 = 800$  нм, отношение сигнал/шум — 105 Дб,  $\Delta x = 2$  мкм,  $\Delta z = 0,9$  мкм, (д) — *in vivo* изображение ганглиозных клеток, биопсия.

того источника (длина когерентности  $\delta = 2\Delta z_r$ ), причём, чем ниже степень когерентности (чем шире полоса генерации  $\Delta\lambda$ ), тем тоньше минимальный срез  $\Delta z$  изображения объекта. Наилучшее разрешение по глубине было достигнуто [33] при использовании сверхширокополосного когерентного источника с  $\Delta\lambda \approx 350$  нм (фемтосекундный Ti:Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> лазер с центральной длиной волны  $\lambda_0 = 800$  нм и последующим нелинейным расширением спектра в фотонно-кристаллическом волокне, на основании которого был разработан прибор ОКТ со сверхвысоким осевым разрешением,  $\Delta z = 0,75$  мкм для воздуха и  $\Delta z = 0,5$  мкм для биоткани (рис. 1а–в). Полученное изображение клеток по глубине сильно рассеивающей биоткани (рис. 1г) показало возможность проводить *in vivo* неинвазивную ОКТ-биопсию, со-поставимую по качеству с обычной (рис. 1д).

Следует отметить, что техника TD-OCT не может создать 3D изображение в реальном времени: минимальный 2D В-скан ( $128 \times 100$  пикселов) требует 0,32 с без возможности коррекции движения (моргания и непроизвольных движений глаза, саккад, длительность которых лежит в диапазоне 0,1–0,6 с).

### 1.3. Архитектура современных Фурье-ОКТ (FD-OCT)

В методе TD-OCT (рис. 2а) отражение от глубинных слоёв ткани детектируется как огибающая интерференционного сигнала при относительно медленном осевом сканировании опорного пучка ретро-зеркалом. Настоящая же революция в оптическую томографию пришла с разработкой высокоскоростной Фурье-ОКТ (Fourier Domain OCT, FD-OCT). Хотя началом новой эры ОКТ (изложение принципа спектральной Фурье-ОКТ) считается 1995 г. [35], наиболее полное описание способа получения изображений внутренней структуры трёхмерных объектов методом спектральной Фурье-ОКТ предложено в 2000 г. [36, 37]. Фактическое же рождение FD-OCT связывают с 2003 г., когда тремя коллективами были экспериментально реализованы обе, работающие и по сей день, модификации FD-OCT: спектральная SD-OCT [38, 39] (рис. 2б) и свирирующая SS-OCT [40] (рис. 2в).

В FD-OCT спектры отражённых волн, содержащие информацию о структуре объекта по глубине, измеряются без механической перестройки разности длин плеч интерферометра [38–40].

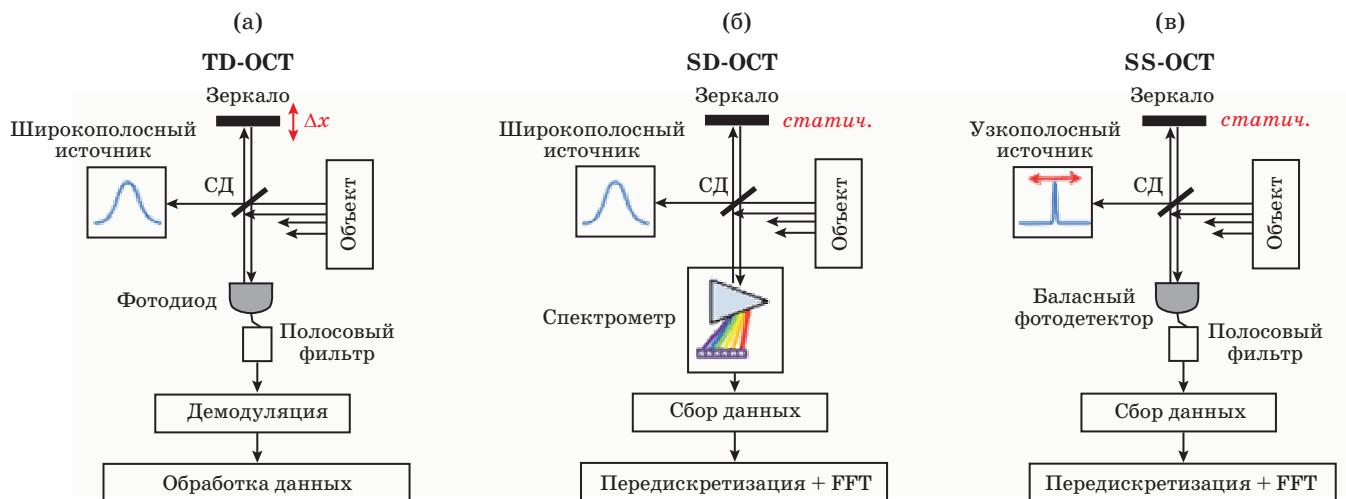


Рис. 2. Конфигурации ОКТ. TD-OCT (а), SD-OCT (б), SS-OCT (в).

Это позволило при сохранении величины осевого разрешения в сотни раз повысить быстродействие по сравнению с приборами TD-OCT.

Техника FD-OCT основана на фундаментальном соотношении теории интерференции между спектральным представлением волнового процесса и его функцией корреляции [28]:

$$I(k) = S(k) [R_R + R_n + 2\sqrt{R_R R_n} \cos(k\Delta)], \quad (1)$$

где  $I(k)$  — детектируемый интерференционный сигнал,  $k = 2\pi/\lambda$  — волновое число,  $S(k)$  — спектральная плотность мощности источника ( $\text{Вт}\cdot\text{к}^{-1}$ ),  $R_R$  и  $R_n$  — коэффициенты отражения опорного и объектного пучков,  $\lambda$  — длина волны источника,  $\Delta$  — оптическая разность хода (OPD) между опорным и объектным лучами. Спектральные амплитуды отражённых волн (рис. 3а) — результат эрмитово-симметричного сопряжения относительно значения  $\Delta = 0$  (далее сокращенно ZPD), получаемого в результате быстрого преобразования Фурье (FFT) по глубине интенсивности света рассеянного объектом. Обратное преобразование Фурье формирует структуру объекта [39].

### 1.3.1. Спектральная Фурье-ОКТ (SD-OCT)

В методе SD-OCT отражённое объектом широкополосное излучение после интерференции с опорным лучом раскладывается в спектрометре на спектральные компоненты, измеряемые линейкой фотоприёмников на основе ПЗС или КМОП. В итоге, можно получить виртуальные 3D изображения глазного дна, показывающие функциональные границы макулы, ДЗН, кровеносных сосудов [41].

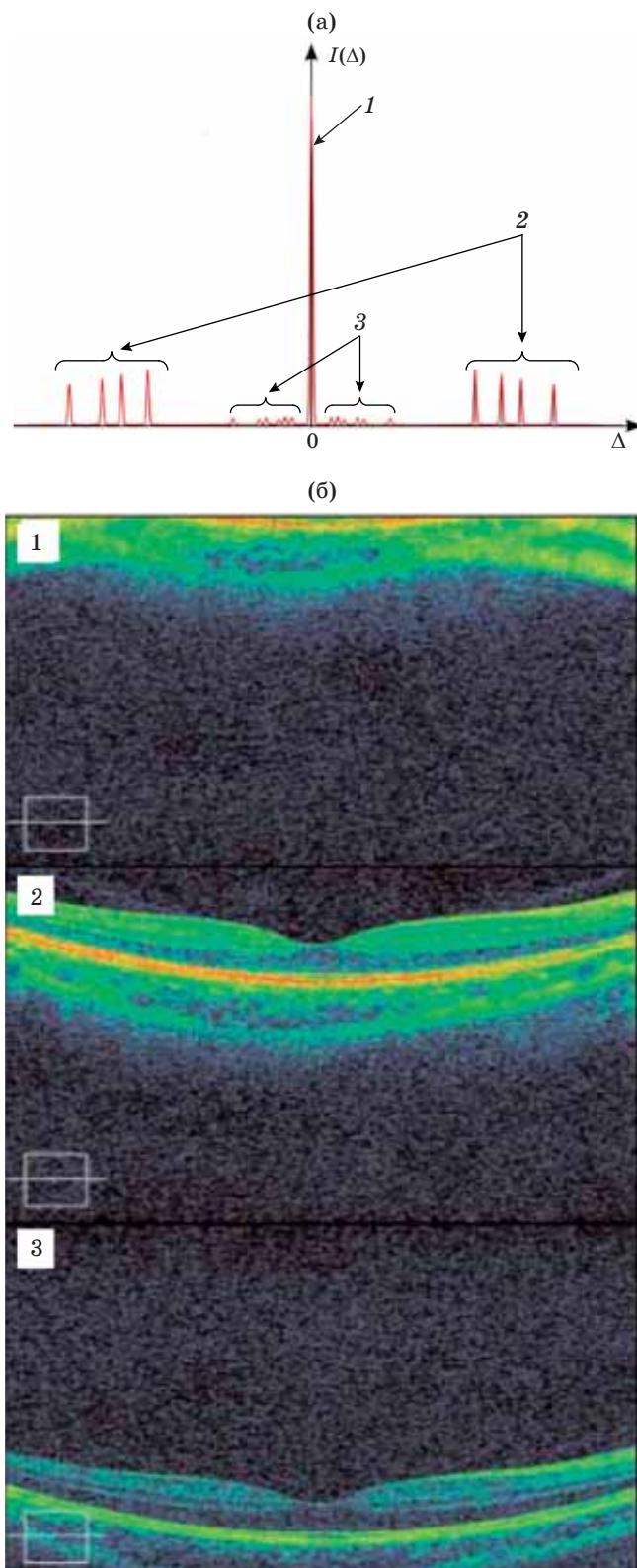
Ограничения SD-OCT, в частности, связаны с тем, что обратное преобразование Фурье детектируемого интерференционного сигнала  $S(k)$  (см. выражение (1)) даёт для гетерогенной структуры

сетчатки ( $R_m$  — отражение  $m$ -ой границы в объекте) три составляющих (рис. 3а)

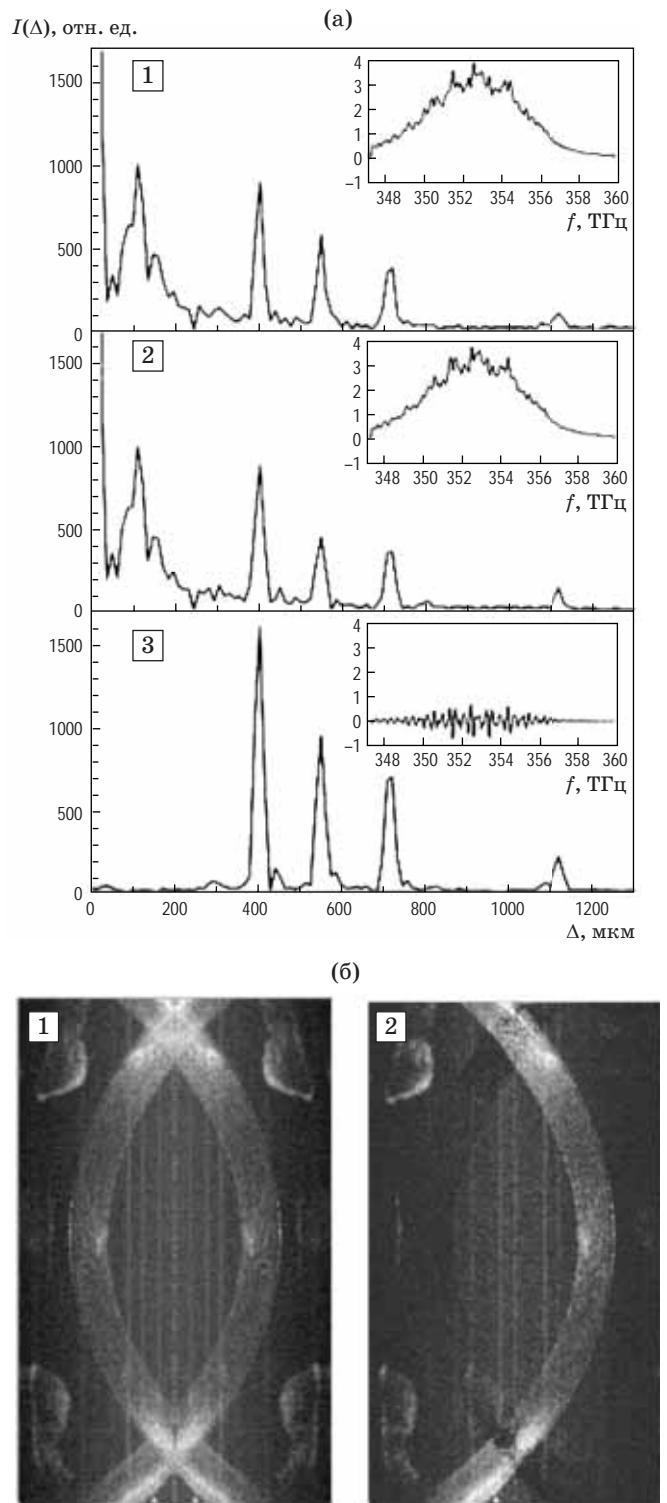
$$I(k) = S(k) \left[ R_R + \sum_n R_n + 2\sqrt{R_n R_m} \cos(2k\Delta) + 2 \sum_{m \neq n} \sqrt{R_n R_m} \cos(2k\Delta_{nm}) \right]. \quad (2)$$

На рис. 3а постоянная составляющая (DC) 1 соответствует первому слагаемому выражения (2) — это единичный импульс с наибольшей амплитудой, локализованный в точке нулевого значения OPD. 2 — кросс-корреляционная составляющая (полезный сигнал), смещённая относительно импульса DC на фиксированную величину OPD. 3 — автокорреляционные импульсы гетерогенного объекта вблизи  $\Delta = 0$ .

У FD-OCT имеется два серьёзных недостатка. Во-первых, конечная ширина спектрального контура источника при  $\Delta = 0$  и автокорреляционных отражений ведёт к артефакту затенения изображения. Во-вторых, неоднозначность комплексно-сопряжённого преобразования Фурье реального интерферометрического сигнала приводит к артефакту зеркального отражения по глубине (рис. 3б, (1)). Его можно избежать, установив плоскость нулевого значения OPD ( $\Delta = 0$ ) вне границ исследуемого объекта, создавая два непересекающихся зеркальных отражения в области положительных и отрицательных частот. Однако такой подход применим лишь для тонких объектов, например, сетчатки, и к тому же сокращает вдвое глубину визуализации [43]. С другой стороны, с увеличением глубины происходит спад чувствительности (рис. 3б, (2)), вызываемый нелинейностью связи спектральных компонентов FFT с сигналом детектора  $\lambda \rightarrow k(\omega)$ , а также наличием дисперсии среды, приводящей к уширению с глубиной функции рассеяния точки



**Рис. 3.** Фурье-преобразование интерференционного сигнала ОКТ. (а) Спектральная плотность мощности  $I(\Delta)$  ОКТ-сигнала как функция глубины проникновения  $\Delta$  (по [32]). Составляющие сигнала: 1 — постоянная, 2 — кросс-корреляционная, 3 — автокорреляционная. (б) Ограничения SD-OCT: (1) «зеркальный» артефакт, (2) нормальный В-скан, (3) спад чувствительности с увеличением глубины (по [42]).



**Рис. 4.** Фурье-преобразование (ФП) интерферометрического сигнала  $I(f)$ , выявляющее структуру  $I(\Delta)$  объекта от глубины проникновения  $D$  (а), и его визуализация (б). (а), 1) — ФП  $I(\Delta)$  исходного сигнала  $I(f)$  от частоты  $f$  (врезка), фаза равна 0; (а), 2) — то же для интерферометрического сигнала с фазой, сдвинутой на  $\pi$ ; (а), 3) результат вычитания сигналов, амплитуда сигнала удваивается (по [47]). (б), 1) — изображение передней камеры глаза, полученное обработкой реального спектра; (б), 2) и разностное изображение (по [45]).

(PSF), что приводит к снижению как разрешения, так и амплитуды сигнала. Поэтому для достижения максимальной чувствительности FD-ОКТ, наряду с восстановлением комплексной сопряжённости сигнала (удвоение глубины визуализации), требуется выполнение численной передискретизации принимаемого сигнала перед выполнением процедуры обратного преобразования Фурье и коррекция дисперсии [41, 44, 45].

### 1.3.2. Комплексная SD-ОКТ томография

Избежать зеркального отражения в FD-ОКТ и, соответственно, удвоить глубину изображения с сохранением осевого разрешения, позволяет визуализация полного спектра комплексного сигнала. Проблема решается введением в интерференционный сигнал сдвига фазы  $\pi$  (выражение (2)) [46].

Если, например, добавить временную задержку  $\Delta t \approx \pi/\omega \ll \Delta\lambda/c$  в смежный интерференционный сигнал (рис. 4а, 2) и вычесть полученный спектр из спектра исходного сигнала (рис. 4а, 1), то получится разностный спектр  $S_{\text{dif}}(\omega)$  (рис. 4а, 3) (метод разностной интерферометрии) [47].

$$S_{\text{dif}}(\omega) = \\ = 2E_1(\omega)E_2(\omega)\cos[\varphi_1(\omega) - \varphi_2(\omega) - \omega\tau], \quad (3)$$

где  $\omega$  — частота,  $E_1(\omega)$  и  $E_2(\omega)$  — амплитуды, а  $\varphi_1(\omega)$  и  $\varphi_2(\omega)$  — фазы двух волн,  $\tau$  — фиксированная задержка между плечами интерферометра.

Фурье-преобразование разностного спектра  $S_{\text{dif}}(\omega)$  создаёт изображение, свободное от фоновой составляющей (постоянный и автокорреляционный члены) (рис. 4а, 3) и (рис. 4б, 2)) с удвоенной амплитудой полезного сигнала (глубиной визуализации). При этом комплексная ОКТ использует наиболее чувствительную область вокруг точки нулевого значения ОПД, реализуя максимальное значение отношения сигнал/шум (SNR). Внесение фазового сдвига  $\pi$  в случае узкополосного источника осуществляется, как правило, сдвигом  $\pi/2$  в опорном плече интерферометра. Этот метод в случае широкополосного зондирующего сигнала, используемого в SD-ОКТ, ведёт к появлению хроматической фазовой ошибки. Поэтому в SD-ОКТ фазовый модулятор (например, электрооптический) синхронно сдвигает частоту опорной волны на половину частоты В-сканирования, вызывая сдвиг  $\pi/2$  в смежном А-скане [41, 44]. К сожалению, при этом изображение, свободное от зеркальных артефактов, создаётся за счёт снижения вдвое скорости визуализации (два А-скана на одной локализации). К тому же, комплексная SD-ОКТ чувствительна к артефактам движения, поэтому усредняются смежные А-сканы, локализованные на одной позиции луча (при высокой плотности дискретизации). В результате, коммерческие ОКТ

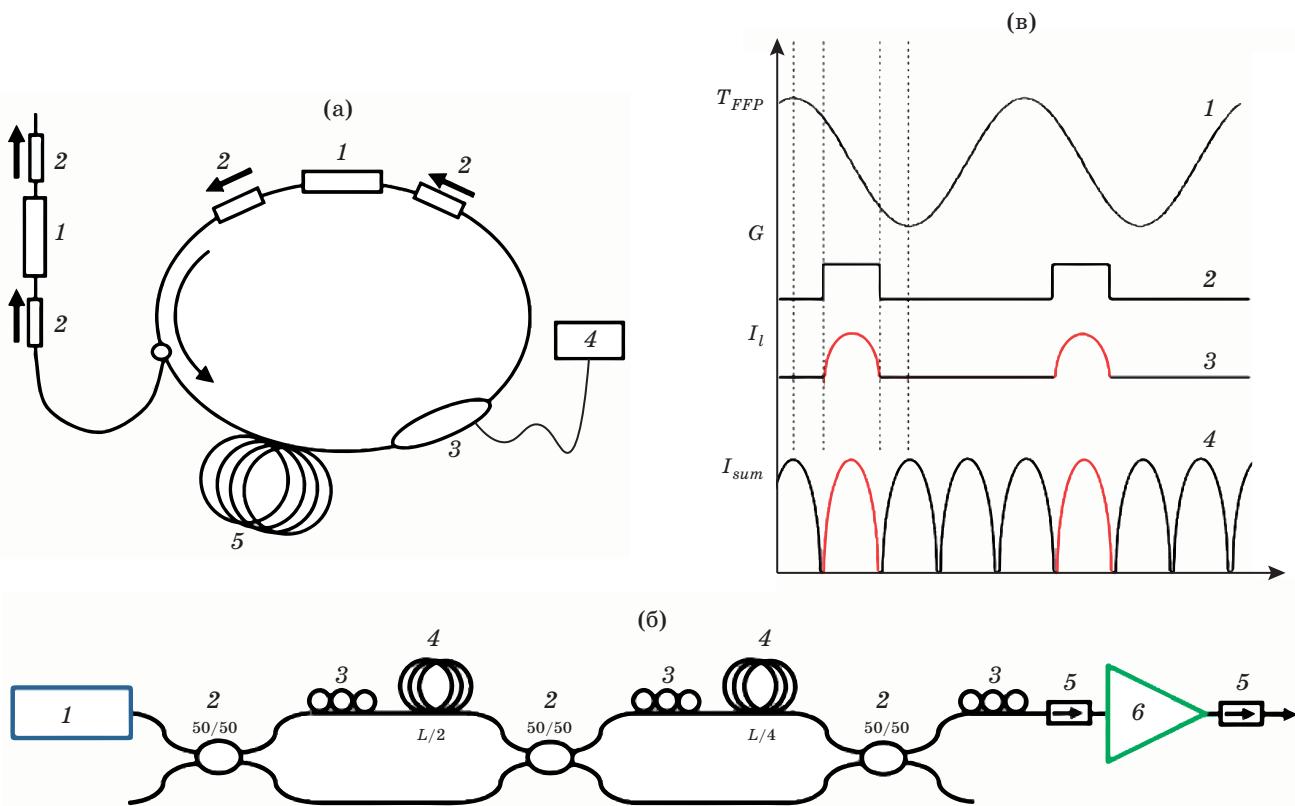
со скоростью сканирования  $f_A = 100$  кГц, используя скоростные детекторы (линейки КМОП), требуют длительности сеанса до 5 с для обеспечения измерений *in vivo* с коррекцией движения на объём  $1000 \times 300 \times 300$  пикселов [11, 21]. И только мультиплексирование четырёх спектрометров с последовательным считыванием четырьмя КМОП позволило реализовать  $f_A = 1$  МГц с осевым разрешением 5,3 мкм на  $\lambda_0 = 790$  нм, снижая чувствительность к артефактам движения. Вместе с тем, низкие значения поля зрения  $\text{FOV} = 3,6^\circ$  при частоте 1 объём/с не позволяет выполнять интраоперационную 4D диагностику [48, 49].

### 1.3.3. Свилирующая фурье-ОКТ (SS-OCT)

Модификация FD-ОКТ, состоящая в использовании, вместо одномоментного облучения объекта широкополосным излучением, перестраиваемого по частоте узкополосного излучения, устраняет недостаток SD-ОКТ, связанный с хроматической дисперсией [50–54]. Исследовалось применение в SS-OCT различных методов свиливания частоты лазерного излучения: метод фильтрации, лазеры с брэгговским отражателем, лазеры с распределенной обратной связью, мультирезонаторные лазеры. Оптимальным по совокупности параметров явился лазер с синхронизацией мод в пространстве частот (FDML), излучающий свилирующий пучок узкополосных импульсов [50].

FDML излучает в интервалах между А-сканами пучки узкополосных ( $\Delta\lambda \approx 0,1$  нм) импульсов в пределах ширины спектра активной среды ( $\Delta\lambda \approx 100$  нм) (рис. 5а). Наличие эквидистантных узкополосных импульсов в пучке позволяет отказаться от ограниченного по скорости обработки сигнала спектрометра. При этом детектирование узкополосного излучения позволяет выполнять ахроматическую реконструкцию изображения на одной частоте биений без снижения чувствительности с глубиной. Балансный детектор, подавляя параллельно артефакт постоянной компоненты сигнала, преобразует спектральную гребёнку FDML в пучок импульсов, отражённых с разных глубин образца.

Свиливание (развёртка спектра генерации по полосе усиления активной среды) осуществляется квазинепрерывной периодической перестройкой центральной длины волны спектрального селектора (фильтра Фабри–Перо (рис. 5а, 3) с частотой  $f_{\text{sweep}} = mc_{\text{fib}}/L$ , где  $L$  — оптическая длина резонатора,  $c_{\text{fib}}$  — скорость света в волокне резонатора,  $m$  — целое число. Используется линия задержки, обеспечивающая коррекцию хроматической дисперсии резонатора лазера так, что для каждого мгновенного значения частоты излучения в пределах полосы усиления активной среды оптическая длина одностороннего кольцевого резонатора  $L$  остаётся практически неизменной, что даёт всем излучаемым длинам волн равные условия



**Рис. 5.** Свип-лазер и оптическое мультиплексирование. (а) — FDML-свип-лазер, 1 — полупроводниковый усилитель, 2 — изолатор, 3 — перестраиваемый частотный фильтр (фильтр Фабри–Перо, FFP), 4 — блок управления фильтром, 5 — дисперсионная линия задержки. Оптическая длина волоконного резонатора  $l = 10$  км (по [50]). (б) — схема четырёхкратной буферизации. 1 — FDML-свип-лазер, 2 — оптоволоконные светоделители, 3 — поляризаторы, 4 — линии задержки, 5 — изолаторы Фарадея, 6 — полупроводниковый лазерный усилитель (по [51]). (в) — диаграмма буферизации. 1 — пропускание перестраиваемого фильтра Фабри–Перо, 2 — коэффициент усиления полупроводникового усилителя, 3 — интенсивность входного излучения, 4 — интенсивность выходного мультиплексированного излучения.

возбуждения. Это позволяет реализовать режим синхронизации частоты генерируемых мод (аналог режима синхронизации амплитуд мод при генерации ультракоротких импульсов). При этом, полоса усиления активной среды определяет спектральную ширину « chirpированного » цуга импульсов и, тем самым, осевое разрешение ОКТ. Следует заметить, что механические свойства перестраиваемого фильтра Фабри–Перо ограничивают максимальную скорость свипирования  $f_{\text{sweep}}$  на уровне 200–400 кГц [54].

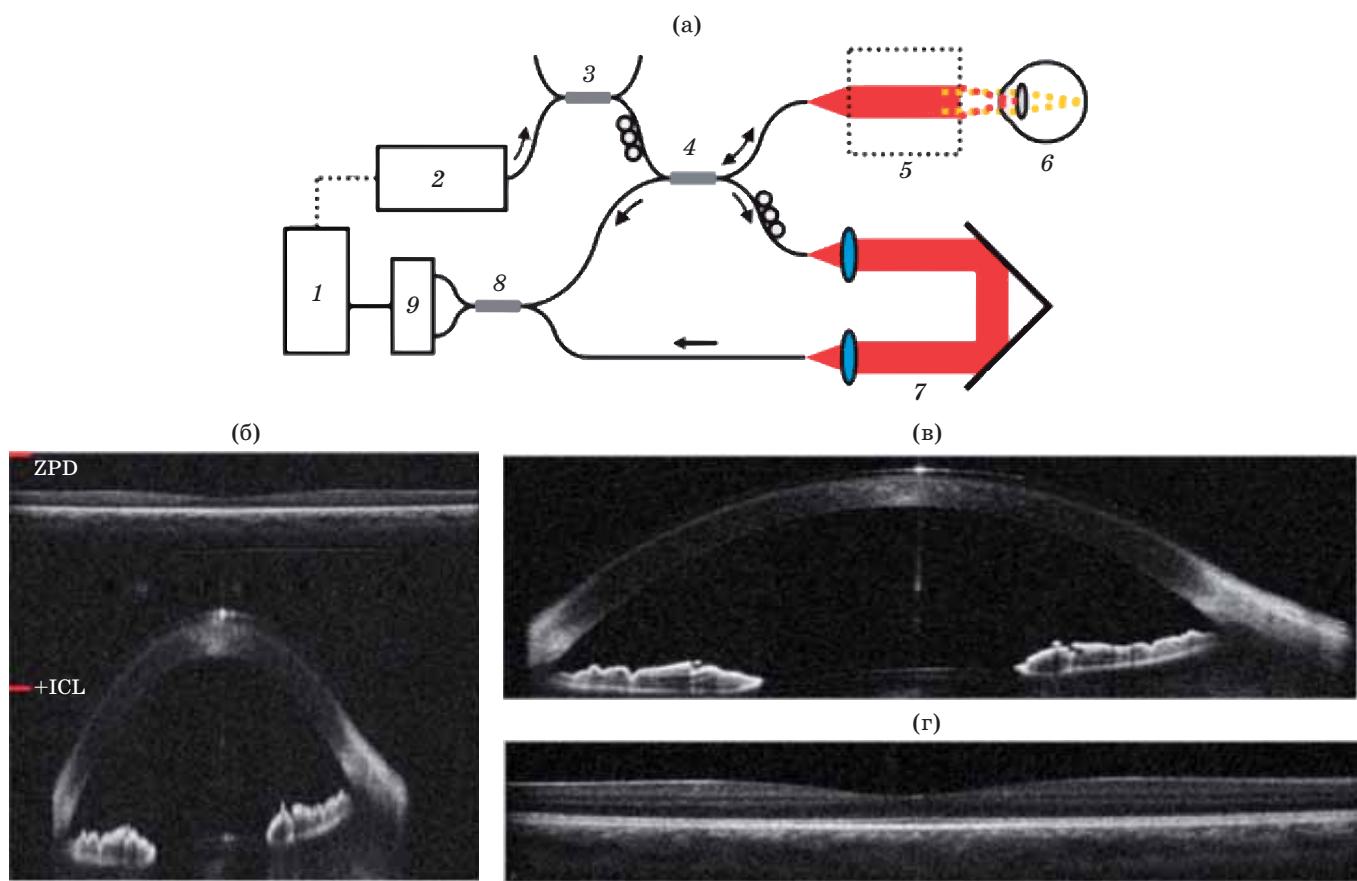
Комплексная FDML-ОКТ позволяет также удвоить глубину визуализации (рис. 4а, 3), но, в отличие от SD-ОКТ, здесь нет необходимости в дополнительном фазовом модуляторе. Восстановление комплексной сопряжённости, соответствующей полной ширине спектра излучения свип-лазера, осуществляется за счёт фазовой модуляции сигнала, вызываемой слабо меняющейся оптической длиной резонатора при свипировании [29, 54–56]. Комплексная SS-ОКТ позволяет *in vivo* получать одновременно 3D изображения, как сетчатки, так и переднего сегмента глаза. Это достигается разделением объектного луча на два с ортогональными по-

ляризациями и введением в опорный пучок временной задержки, эквивалентной расстоянию между сетчаткой и передним отрезком глаза (рис. 6). В SD-ОКТ этот режим осуществляется механическим переключением двух линий задержки, интегрированных в одно из плеч интерферометра, снижая вдвое скорость визуализации.

Получение 3D изображения от роговицы до сетчатки (без снижения осевого разрешения) (рис. 6а), осуществлялось с помощью объектива с электрической пошаговой перестройкой фокуса (Optotune, Swiss. 8×2 мм/20 мс [56]). Устройство FDML-ОКТ (Axsun,  $\lambda_0 = 1050$  нм,  $f_A = 100$  кГц) визуализировало прозрачные среды стекловидного тела на глубине до 22,3 мм (спад сигнала вдвое на глубине 14 мм) с разрешением 8 мкм [58].

И все же главное преимущество FDML-ОКТ — высокая скорость сканирования [59, 60].

Для диагностики высококонтрастных глазных структур в реальном времени вполне достаточно частоты получения А-сканов  $f_A$ , обеспечиваемой механическими параметрами перестраиваемого интерферометра Фабри–Перо  $f_{\text{FP}}$ . Однако для 4D интраоперационной (поле зрения — не менее 90°)



**Рис. 6.** Одновременная визуализация сетчатки и переднего сегмента глаза в комплексной SS-OCT. (а) — схема установки. 1 — АЦП, 2 — свирирующий лазерный источник, 3, 4, 8 — волоконные светоделители с коэффициентами деления 80/20, 70/30 и 50/50, соответственно, 5 — перестраиваемый объектив, 6 — исследуемый объект, 7 — опорное плечо интерферометра, 9 — балансный фотодетектор (по [56]). (б–г) — одновременные изображения переднего сегмента глаза и сетчатки. (б) — одиночный фрейм без кадрирования, (в) и (г) — изображения переднего сегмента и сетчатки, усреднение  $N = 5$  (по [58]).

видеовизуализации процесса микрохирургии, включая локализацию инструмента, или визуализации гемодинамики низкоконтрастных кровотоков хориоиды, требуются мегагерцовые уровни рабочих частот сканирования ОКТ [60]. Такие частоты, наряду с увеличением поля зрения, позволяют также, путём высокоплотной дискретизации, реализовать ангиографический режим работы ОКТ, более чувствительный к кровотоку и менее подверженный артефакту движения (см. далее раздел 2.2.4).

Мегагерцовые частоты в FDML-OCT ( $f_A > f_{FFP}$ ) достигаются методом временного мультиплексирования, подобным применяемому в волоконных линиях связи (time-division multiplexing). Чирпированный сигнал, генерируемый FDML-лазером, распределяется посредством соответствующих волоконных линий задержки в различные временные слоты, полностью заполняющие время полной развёртки. Полученный сигнал усиливается оконечным усилителем. Пример схемы с использованием каскада  $2^N$  ( $N = 2-16$ ) связанных

между собой внешних интерферометров Маха-Цендера с волоконными линиями задержки длиной  $l = L/2^N$  приведён на рис. 5б. На диаграмме (рис. 5в) поясняется буферизация спектральных цугов, каждый из которых генерируется в течение только части полного времени развёртки, равной рабочему циклу полупроводниковой лазерной среды ( $\Delta T = 1/Nf_{FFP}$ ) [52]. Как результат, достигается беспрецедентное сочетание высокой частоты исследования импульсов узкополосной генерации и широкого диапазона перестройки спектра излучения. Частоты А-сканирования до 5–7 МГц при осевом разрешении 6–10 мкм, доступные с практически предельной 16-кратной буферизацией, позволяют получить FDML-OCT в реальном времени *in vivo* 3D визуализацию с полем зрения до 30° [55].

Ещё более высокие частоты реализуются в SS-OCT с так называемым SPML-лазером. SPML-лазер — это устройство с синхронизацией мод на основе дисперсионного уширения спектра излучения с последующим «чирпом» ультракоротких импульсов (расширение длительности импульсов

в цуге при прохождении через волокно с обратной дисперсией), как эквивалента свипирования. Это позволяет получить частоты сканирования  $f_A \geq 19$  МГц [61–65]. Достоинством SPML-ОСТ является также высокая фазовая стабильность, благодаря отсутствию подвижных устройств (фиксированный эталон Фабри–Перо и сканер на базе резонансных микроэлектромеханических систем MEMS) [63]. С целью повышения производительности и значительного сокращения размеров и стоимости таких сверхскоростных SS-ОСТ изучается возможность внедрения в них фотонно-интегральных микросхем, используемых в настоящее время в оптических сетях [66]. Но и для SPML-ОСТ увеличение частоты дискретизации с целью улучшения неинвазивной морфологии также ограничено. Максимальная мощность объектного луча, определяемого предельно допустимым уровнем лазерного излучения (ПДУ непрерывного излучения при  $\lambda_0 = 1050$  нм), локализованного на роговице, в типичной конфигурации ОКТ составляет 1,4 мВт [68]. Более высокие мощности могут быть применимы при сканировании и коротком времени экспозиции [67–69]. В то же время, рост плотности А-сканов снижает чувствительность ОКТ за счёт уменьшения энергии на каждый А-скан, как  $1/f_A$ , хотя сверхплотная дискретизация (выше критерия по Найквисту) несколько замедляет это снижение, но за счёт ухудшения поперечного разрешения.

## 2. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ТОМОГРАФИЯ — АНГИОГРАФИЯ

Функциональная томография (ангиография) используется в офтальмологии, дерматологии, неврологии и других областях для раннего обнаружения патогенеза сосудов и их мониторинга до и после лечения [13–16]. Известно, что при заболеваниях глаз, вызывающих слепоту, в том числе при глаукоме, диабетической ретинопатии, ВМД наблюдаются сосудистые расстройства и нарушения кровообращения. В частности, тяжесть проявлений ВМД характеризуется систематическим снижением хориоидального кровотока в фовеоле. Поэтому исследование гемодинамики, включая оценку скорости кровотоков, как сетчатки, так и хориоидей, необходимо для понимания развития их патологий [70]. Но если скорости кровотоков в крупных сосудах достигают десятков см/с, то в капиллярах, артериолах, венулах они лежат в диапазоне  $10^{-3}$ –1 мм/с.

Ультразвуковая диагностика является широко используемым методом визуализации сосудистой сети. При сравнении несущей частоты сигналов, отражённых от движущейся и неподвижной жидкости, детектируются допплеровские спектры, которые пропорциональны скоростям потока. Однако

относительно низкая «клиническая» частота УЗИ,  $f \approx 10$  МГц, (более высокие частоты сильно поглощаются биотканью, поскольку коэффициент поглощения  $\alpha \approx f^2$ ) [71], не позволяет визуализировать кровоток со скоростью  $V_b$  менее нескольких см/с [72, 73].

Допплеровская оптическая когерентная томография (D-ОСТ) способна одновременно предоставлять, с микронным разрешением на глубине до 2–3 мм, как функциональные изображения гемодинамики сетчатки, включая оценку абсолютной скорости кровотоков, так и её структуры.

### 2.1. Допплеровская когерентная томография

Два ключевых параметра лежат в основе оценки абсолютной скорости кровотока,  $\Delta f_d$  — допплеровский сдвиг частоты, и  $\theta$  — угол между падающим и отражённым лучами,

$$V_b = \Delta f_d \lambda_0 / 2 \cos \theta. \quad (4)$$

Для изучения динамики и оценки абсолютной величины кровотоков разработаны допплеровские D-ОСТ на основе «оконного» преобразования Фурье (STFT) и D-ОСТ с фазовым разрешением (PRODT).

В методе STFT определяется скорость кровотока прямым измерением допплеровского сдвига частоты интерференционных полос [74, 75].

Детектирование допплеровского сдвига частоты требует дискретного во времени анализа интенсивности интерференционных полос. Поэтому минимальный обнаруживаемый допплеровский сдвиг  $\Delta f_{d\min} \approx 1/\Delta t_p$  изменяется обратно пропорционально размеру временного «окна» фурье-преобразования в каждом пикселе  $\Delta t_p$ , причём, чем больше  $\Delta t_p$ , тем выше скоростная чувствительность STFT  $v_z = \lambda_0/(2n \cos \theta \Delta t_p)$ . При этом пространственное (поперечное) разрешение  $\Delta x_p = V_A \Delta t_p$  пропорционально временному «окну» фурье-преобразования,  $V_A$  — скорость А-сканирования, дискретизации «окна».

Таким образом, скоростная чувствительность и поперечное разрешение взаимосвязаны: больший размер пикселя временного «окна» увеличивает скоростную чувствительность при уменьшении поперечного разрешения. Для измерения кровотока в мелких сосудах, где эритроциты движутся с низкой скоростью, приходится уменьшать частоту сканирования. Однако для работы D-ОСТ *in vivo*, время дискретизации  $T_A = 1/f_A = \Delta t_p$  должно быть коротким, уменьшая тем самым скоростную чувствительность  $v_z$ . В то же время, динамический диапазон интенсивности отражённого кровотоком сигнала должен быть порядка 20 дБ, чтобы при В-сканировании отличить сосуды сетчатки в слое ганглиозных клеток от других структур. Из-за сильного рассеяния слоем нервных волокон простая проекция не обеспечивает достаточного

контрата для более глубоких слоёв сетчатки. Также и значения фазы ограничены расположением капилляров сетчатки практически параллельно глазному дну (исключая область ДЗН), то есть перпендикулярно лучу, снижая тем самым допплеровский сигнал [76].

При комбинировании FD-OCT и метода Допплера (D-OCT) удалось успешно реализовать с высоким разрешением одновременное изображение структуры ткани и кровотока — D-OCT с фазовым разрешением (PRODT), что позволило расширить диапазон отображаемых скоростей кровотока при меньшей зависимости от допплеровского угла  $\theta$  [77, 78].

Метод PRODT использует динамическое рассеяние от движущихся частиц (эритроцитов), выявляя фазовые флуктуации при относительно постоянном рассеянии статичной тканью. Фазовое изменение  $\Delta\phi$  за период времени  $T$  между последовательными А- или В-сканами в каждом осевом пикселе используется в PRODT для вычисления допплеровского сдвига,

$$\Delta f_d = \Delta\phi / 2\pi T. \quad (5)$$

Поскольку временной интервал между последовательными сканированиями намного больше, чем время окна пикселя, чувствительность PRODT много выше STFT. Увеличение скоростной чувствительности  $v_{z\min}$  без ущерба для скорости А-сканирования может быть достигнуто путём расширения фазоразрешающего алгоритма на несмежные А-сканы ( $T = nT_A$ ). Таким образом, величина  $v_{z\min}$  может быть уменьшена при сохранении скорости А-сканирования  $V_A$

$$v_{z\min} = \lambda_0 \Delta\phi_{\min} / 4\pi nT. \quad (6)$$

Как результат, минимальное детектируемое допплеровское смещение ограничено частотой В-сканирования  $f_B$  ( $T_B = 1/f_B$ ), а максимальное — частотой А-сканирования  $f_A$  ( $T_A = 1/f_A$ ) [74, 79]. Так, для FD-OCT ( $\lambda_0 = 1,3$  мкм, 100 кГц А-скан/с,  $\Delta\phi_{\min} \approx 10$  мрад — минимально детектируемая разность фаз из-за нестабильности системы) получены значения  $v_{z\min} = 74$  мкм/с для  $T = T_A$  и  $v_{z\min} \approx 4$  мкм/с для  $T = T_B$  [80, 81]. В данной оценке  $v_{z\min}$  не учтено двух-трёхкратное возрастание шумов  $\Delta\phi_{\min}$  с увеличением интервала от  $T_A$  к  $T_B$  (что объясняется влиянием артефактов движения и девиаций движения сканера) и соответствующее снижение скоростной чувствительности [82].

С учётом вышеизложенного, разность фаз  $\Delta\phi$  между последовательными А- или В-сканами на одной локализации [76]

$$\Delta\phi_i(x, z, t) = \phi_{i+1}(x, z, t + T) - \phi_i(x, z, t) \quad (7)$$

интерпретируется как изменение фазы, вызванное движущимся потоком ( $z$  — глубина,  $t$  — время,  $i$  — индекс скана в пределах одной  $x$ -локализации).

Получение дисперсии каждой пары мгновенных значений фазы в каждой точке выборки вдоль осевого сканирования требует введения фазового  $\pi$  сдвига в разностную интерферограмму, аналогично выражению (3). При этом для широкополосного сигнала SD-OCT постоянный сдвиг фазы  $\pi/2$  при каждом смещении пучка на сканирующем зеркале создаётся фазовым электрооптическим модулятором (EOM) (аналогично получению комплексной SD-OCT) [80] или дисперсионным фазомодулирующим устройством [84, 85]. Однако достаточно быстрый спад чувствительности PRODT с глубиной, в том числе из-за относительно низкого SNR кровотока в сосудистой оболочке, ограничивает возможность визуализации хориокапилляров.

Наиболее распространённый метод повышения отношения сигнал/шум при измерении скорости кровотока — усреднение сдвигов фаз между несколькими смежными сканами  $N$  или осевыми пикселями  $M$  на одной локализации (ВМ-скан) (рис. 7) [13, 76, 86]:

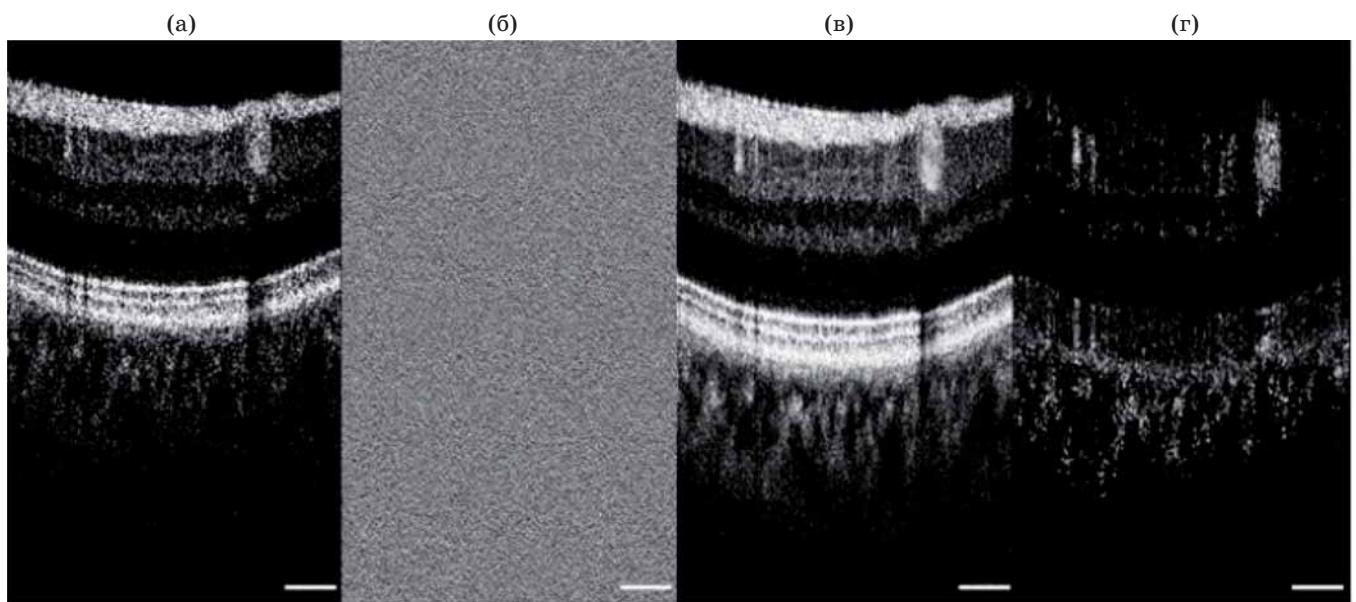
$$\Delta\phi_{\Sigma} = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} \left| \Delta\phi_i(z, t) - \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} \Delta\phi_i(z, t) \right|^2. \quad (8)$$

Трёхмерные фазоконтрастные изображения создаются усреднением двумерных срезов сетчатки. При этом дисперсия фазы идентифицирует локализацию движущихся рассеивателей на изображении В-скана, позволяя наблюдать как броуновское, так и поперечное движение кровотока. Однако снижение реальной плотности дискретизации на величину усреднения требует для работы *in vivo* частот сканирования мегагерцового уровня, недоступных ещё коммерческим ОКТ. С другой стороны, с увеличением скорости сканирования в D-OCT, наряду с увеличением разрешения скорости кровотока, будут также проявляться фазовые изменения (фазовый шум) неоднородностей показателя преломления в структуре образца [80, 87].

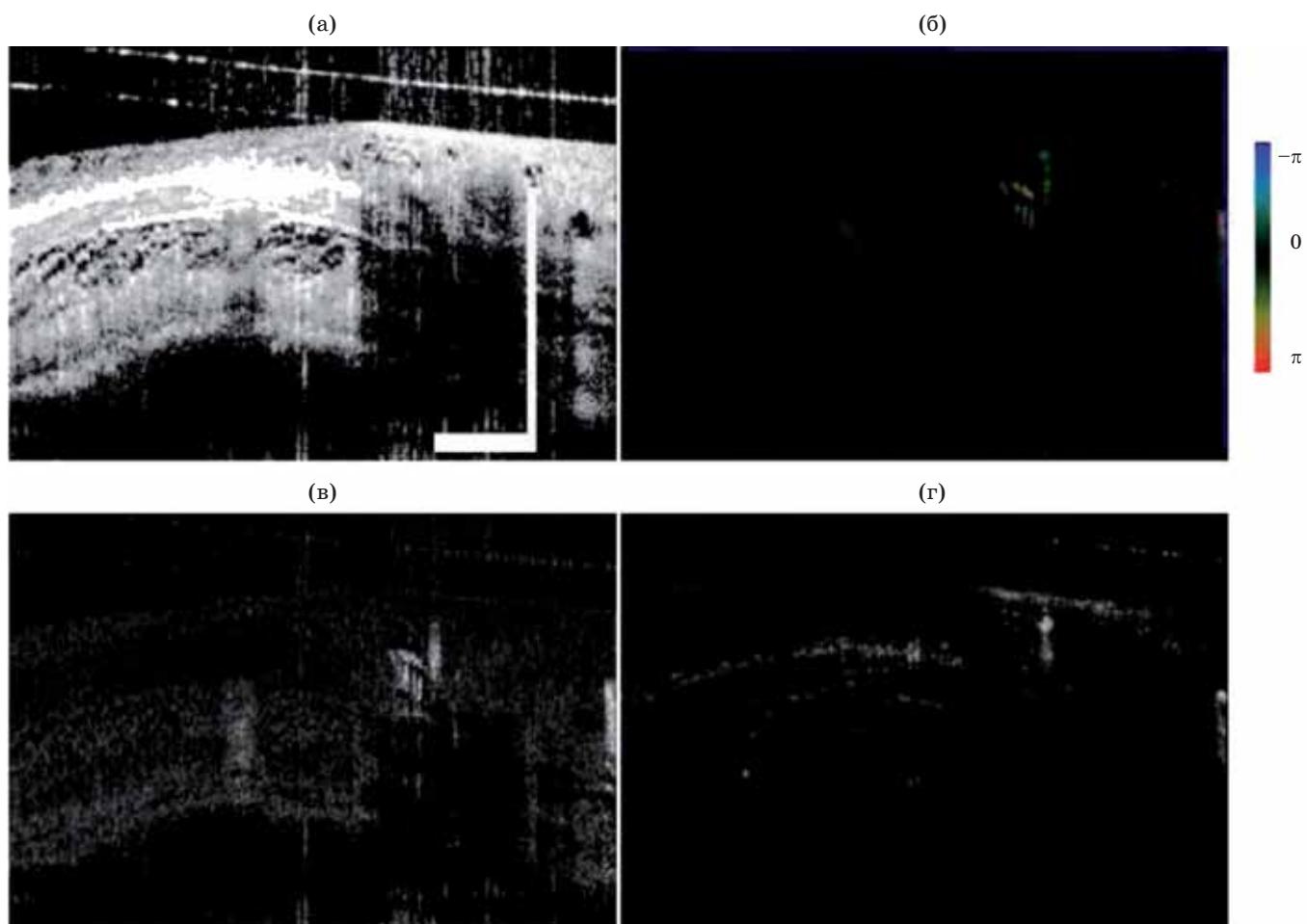
Дисперсионная PRODT решает проблему этих артефактов за счёт меньшей чувствительности к объёмному движению и пульсациям кровотока. В дисперсионной PRODT информация о фазовом контрасте на основе разности фаз смежных во времени ВМ-сканов  $\Delta\phi_D(t)$  извлекается после усреднения разностей фаз между смежными В-сканами  $i$ -го ВМ-скана  $\Delta\phi_{D\Sigma}(t_i)$ :

$$\Delta\phi_D(t) = \Delta\phi_{\Sigma i+1}(x, y, z, t_{i+1}) - \Delta\phi_{\Sigma i}(x, y, z, t_i). \quad (9)$$

Благодаря меньшей чувствительности к углу падения луча, дисперсионная PRODT позволяет также измерять поперечную скорость кровотока, а также количественно оценивать броуновское движение. Дальнейшее повышение контраста кровотока дисперсионной PRODT реализуется анализом



**Рис. 7.** Фурье-ОКТ сетчатки *in vivo*. (а) В-скан, распределение интенсивности сигнала, (б) тот же В-скан, распределение фазовой дисперсии, (в) распределение интенсивности, усреднённое по пяти В-сканами, (г) распределение фазовой дисперсии, усреднённое по тем же пяти В-сканам (по [76]).



**Рис. 8.** Изображения структуры кожи через окно дорсальной камеры с использованием различных модификаций PRODT. (а) ОКТ изображение, (б) PRODT, (в) дисперсионная PRODT, (г) PDI + ННТ (по [80]).

стандартного отклонения допплеровского сдвига частоты [80, 88].

В методе «энергетического» допплеровского картирования (PDI), который является другим перспективным вариантом PRODT, анализируется изменение интегральной интенсивности допплеровского сигнала вместо сдвига частоты и, соответственно, скорости потока [89]. Для этого в опорное плечо интерферометра вводится частотная модуляция, обычно с помощью резонансно сканирующей дисперсионной линии задержки (RSOD). Детектируемый сигнал биений несёт информацию об изменении как амплитуды, так и фазы интерференционного сигнала. Последующее численное преобразование Гильберта–Хуанга (ННТ) [90, 91] преобразует реальный сигнал ОКТ в комплексный для получения информации о фазе в каждом пикселе. Это позволяет разделять движущиеся и неподвижные рассеиватели, повышая контраст потока и обеспечивая его объёмное двунаправленное картирование [92]. Как результат, метод PDI, наряду с удвоенной глубиной визуализации, обладает и высокой чувствительностью к допплеровскому сдвигу частоты, вызванному движущимися эритроцитами. К тому же, ННТ позволяет заменить RSOD численным фазовым сдвигом исходного интерференционного сигнала, как, например, в алгоритме допплеровской оптической микроangiографии D-OMAG, хотя и со значительным увеличением времени постобработки [93].

Сравнение изображений кровотоков рассмотренными модификациями PRODT показало различия между ними. PRODT (выражение (8)) даёт информацию о скорости и направлении потока. Дисперсионная PRODT, малочувствительная к объёмному движению, выявляет турбулентности и поперечную скорость потока. PDI с ННТ даёт преимущества, связанные с использованием комплексного допплеровского сигнала (увеличенная глубина и повышенная чувствительность) (рис. 8). На рисунке для демонстрации повышения чувствительности к кровотоку изображения (б) и (в) получены путём усреднения сдвигов фазы  $\Delta\phi_{\Sigma}$  между четырьмя смежными А-сканами и четырьмя осевыми пикселями на одной локализации.

Тем не менее, скоростная чувствительность современных PRODT, оцениваемая как  $v_{z\min} = 1-2$  мм/с [80, 94, 95], недостаточна для наблюдения гемодинамики капилляров, скорость потока которых 0,1–0,9 мм/с, а при патологии даже ниже [96].

## 2.2. Оптическая когерентная томографическая ангиография (ОКТА)

Оптическая когерентная томографическая ангиография (ОКТА), основанная на технологии ОКТ, — неинвазивный метод визуализации кровотоков сетчатки вплоть до хориокапилляров, но, в отличие от D-OCT, без оценки скорости потока [10–12].

Традиционными методами ОКТ трудно получить информацию о гемодинамике сетчатки из-за низкого контраста рассеяния кровотока в сосудистой оболочке. С целью повышения контраста в ОКТА выполняется постобработка с использованием метода статистического пространственного усреднения серии последовательных изображений В-сканов на одной локализации, который повышает, как отмечалось ранее, отношение сигнал/шум [13, 97]. Но это требует, при сохранении осевого и поперечного разрешения для работы *in vivo*, адекватного увеличения скорости сканирования лазерного источника.

### 2.2.1. Алгоритмы обработки изображения

Различные ОКТА по алгоритмам обработки изображения можно разделить на три группы [55, 88, 98]:

1. ОКТА на основе алгоритма обработки изменения амплитуды и фазы интерференционного сигнала ОКТ (OMAG, SSAPGA).

2. Алгоритм на основе изменения амплитуды сигнала ОКТ (SSADA, дисперсия спекла, корреляционное картирование).

3. Алгоритм на основе изменения фазы сигнала ОКТ (pvOCTA, PGA).

В связи с отсутствием «эталонной» карты кровотоков сетчатки, доступной для изучения *in vivo*, в [88] в качестве альтернативы создана усредненная «ангиограмма» сетчатки путём обработки изображений её кровотоков одного и того же глаза с использованием всех сравниваемых алгоритмов (рис. 9). На её основе создана «маска» сосудистой сети  $M(x, y)$ , привязанная к реальной морфологии (размер пикселя — около 10 мкм) (рис. 9e) [99, 100].

Сравнение эффективности алгоритмов обработки изображения кровотока выполняется, как правило, по следующим показателям:

#### 1. «Связанность»

$$C = N_{\text{con}}|_{M(x,y)=1} / N_{\text{tot}}|_{M(x,y)=1},$$

где  $N_{\text{con}}|_{M(x,y)=1}$  — количество «связанных» пикселов,  $N_{\text{tot}}|_{M(x,y)=1}$  — общее количество пикселов потока (чем выше «связанность», тем меньше артефактов разрыва сосудов на ангиограмме).

#### 2. Контраст

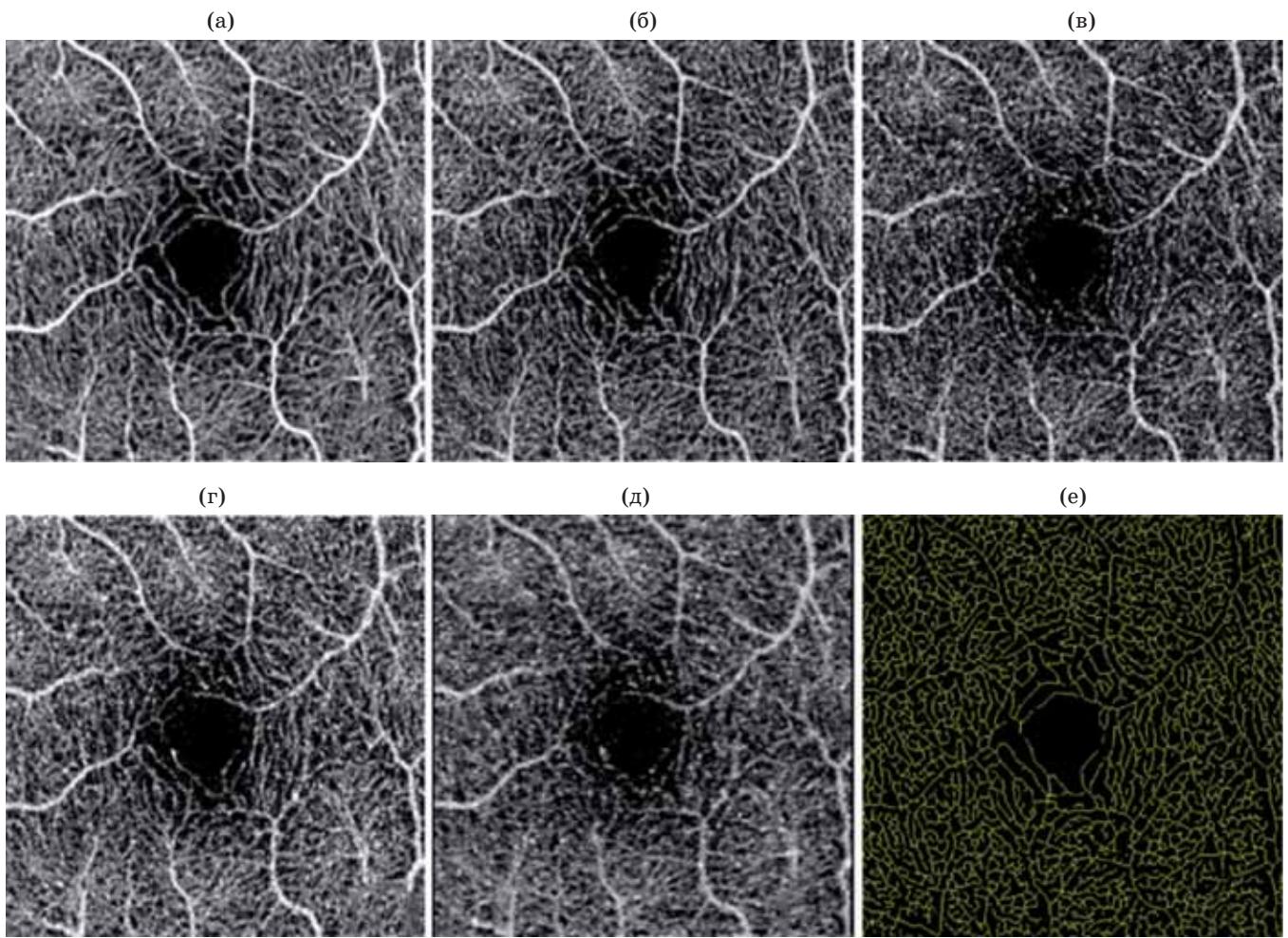
$$K = \{\text{Mean}[I(x,y)|_{M(x,y)=1}]\} / \{\text{Std}[I(x,y)|_{M(x,y)=1}]\},$$

где  $\text{Mean}[I(x,y)|_{M(x,y)=1}]$  — среднее значение интенсивности ангиограмм на маске (рис. 9e);  $\text{Std}[I(x,y)|_{M(x,y)=1}]$  — стандартное отклонение интенсивности на ангиограмме от сопоставимого значения интенсивности на маске.

#### 3. Отношение сигнал/шум

$$\text{SNR} = \{\text{Mean}[I(x,y)|_{M(x,y)=1}]\} / \{\text{Std}[\text{background}]\},$$

где  $\text{Std}[\text{background}]$  — стандартное отклонение интенсивности фона.



**Рис. 9.** Сравнение алгоритмов обработки ОКТА изображений сосудистой сети нормальной сетчатки (SD-ОКТ, 67 кГц А-скан/с, усреднение  $N_B = 4$ ). (а) OMAG (Optical Micro Angio Graphy); (б) дисперсия спеклов; (в) фазовая дисперсия; (г) SSADA (Split Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography); (д) корреляционное картирование; (е) маска сосудистой сети, для оценки связности капилляров показаны в жёлтом цвете (по [88]).

Для определения фоновой области на рис. 9е сформирована «сгущенная» маска сосудистой сети с шириной пикселов, сравнимой с размером больших сосудов, так что пиксели вне маски рассматриваются как фоновые области.

Алгоритм OMAG, использующий комплексный сигнал, показывает лучший контраст и «связность» сосудов (табл. 1) предположительно за счёт получения информации как из амплитуды, так и фазы сигнала (табл. 2).

Благодаря высокому контрасту и низкой чувствительности к вариациям допплеровского угла OMAG идеально подходит для 3D визуализации с  $\lambda_0 > 1$  мкм кровотоков капилляров глазного дна с разрешаемой скоростью порядка десятков мкм/с [94]. Однако фазовые алгоритмы, включая OMAG, чувствительны к фоновому фазовому шуму, вызванному как движением объектов, так и неустойчивостью самой ОКТ (сканирующих зеркал для SD-OCT или свип-лазера SS-OCT). В то же время,

в случае высокой фазовой стабильности ОКТ, например, на основе «акинетического» свип-лазера, применение преобразования Гильbertа позволяет OMAG различать и направление движущихся потоков относительно объектного луча ОКТ [13, 75, 87].

Путём сравнения модификаций «амплитудного» алгоритма SSADA, менее чувствительного к артефактам движения благодаря применению, в частности, метода ортогонального сканирования (удвоение времени визуализации), для одной из моделей фирмы Optovue [103] показана перспективность его комбинации с фазоградиентным алгоритмом PGA (табл. 3, алгоритм SSAPGA).

Результаты сравнения алгоритмов (табл. 1) подтверждены сравнением коммерческих ОКТА на их основе [104]. Однако оценка качества изображения только на основании сравнения алгоритмов может оказаться недостаточной, поскольку на него влияет система ОКТА в целом. Так, например, при сравнении коммерческих ОКТА с использованием

Таблица 1. Показатели визуализации кровотока для различных алгоритмов ОКТА (данные разработчиков OMAG) (рис. 10) [88]

|             | OMAG   | Дисперсия спекла | Фазовая дисперсия | SSADA  | Корреляционное картирование |
|-------------|--------|------------------|-------------------|--------|-----------------------------|
| Связанность | 0,837  | 0,8239           | 0,8028            | 0,8066 | 0,8231                      |
| Контраст    | 3,3602 | 2,7863           | 2,2019            | 2,7276 | 2,3891                      |
| Сигнал      | 3,8165 | 3,3517           | 2,7282            | 2,9538 | 2,5655                      |

Таблица 2. Показатели визуализации кровотоков модификациями алгоритма OMAG [101]

|             | Амплитудная OMAG | Фазовая OMAG | Комплексная OMAG |
|-------------|------------------|--------------|------------------|
| Связанность | 0,909            | 0,869        | 0,914            |
| Контраст    | 3,109            | 2,435        | 3,528            |
| Сигнал/шум  | 2,234            | 2,178        | 2,930            |

обобщённых критериев, таких как «истинная» видимость сосудов (vessel valid visibility), количества артефактов движения, а также времени захвата изображения, получены существенно большие различия между различными видами ОКТА, что нельзя объяснить только влиянием алгоритмов [103].

Хотя каждый алгоритм ОКТА компенсирует движение объёмной ткани внутри В-сканов, однако саккадические движения глаз между В-сканами могут нарушить непрерывность изображений сосудов, снижая качество ангиограммы. Поэтому разработка алгоритма, объединяющего разные контрастно-чувствительные механизмы, остаётся актуальной задачей. Для решения этой проблемы используются различные подходы.

## 2.2.2. Артефакты в изображении ОКТА ангиограмм

Хотя ОКТА показывает большие перспективы, интерпретация изображений затрудняется проекционными артефактами, особенно заметными на ангиограммах внешней сетчатки (рис. 10). Эти артефакты присутствуют во всех ОКТА, поскольку ОКТ визуализирует микроструктуры ткани, измеряя интенсивность отражённого от них обратно рассеянного света.

Друзы (рис. 10а, 1) и крупные сосуды сетчатки (рис. 10б, 2) проецируются на нижележащие капилляры хориоиды, так же как и теневые артефакты (ненулевые отрицательные значения фазовой дисперсии ниже друз и относительно крупных сосудов) (рис. 10а, 3), (рис. 10б, 3), (4)). Проекционные артефакты частично удаляются алгоритмом постобработки, например, удалением области теней сосудов, используя карту сосудов сетчатки в качестве эталона [106]. Но для повышения контраста сосудов внешней сетчатки и хорио-

Таблица 3. Сравнение вариантов алгоритма SSADA [98, 102]

|        | SNR   | Улучшение | Контраст | Улучшение |
|--------|-------|-----------|----------|-----------|
| PGA    | 4,06  | 100%      | 37,6     | 100%      |
| SSPGA  | 9,3   | 129%      | 40,54    | 7,8%      |
| SSADA  | 14,9  | 267%      | 45,89    | 22%       |
| SSAPGA | 18,51 | 356%      | 78,67    | 109%      |

капилляров этой компенсации может оказаться недостаточно, в частности, из-за наложения артефактов сегментации.

### 2.2.3. Сегментация

#### и алгоритмы визуализации ангиограмм

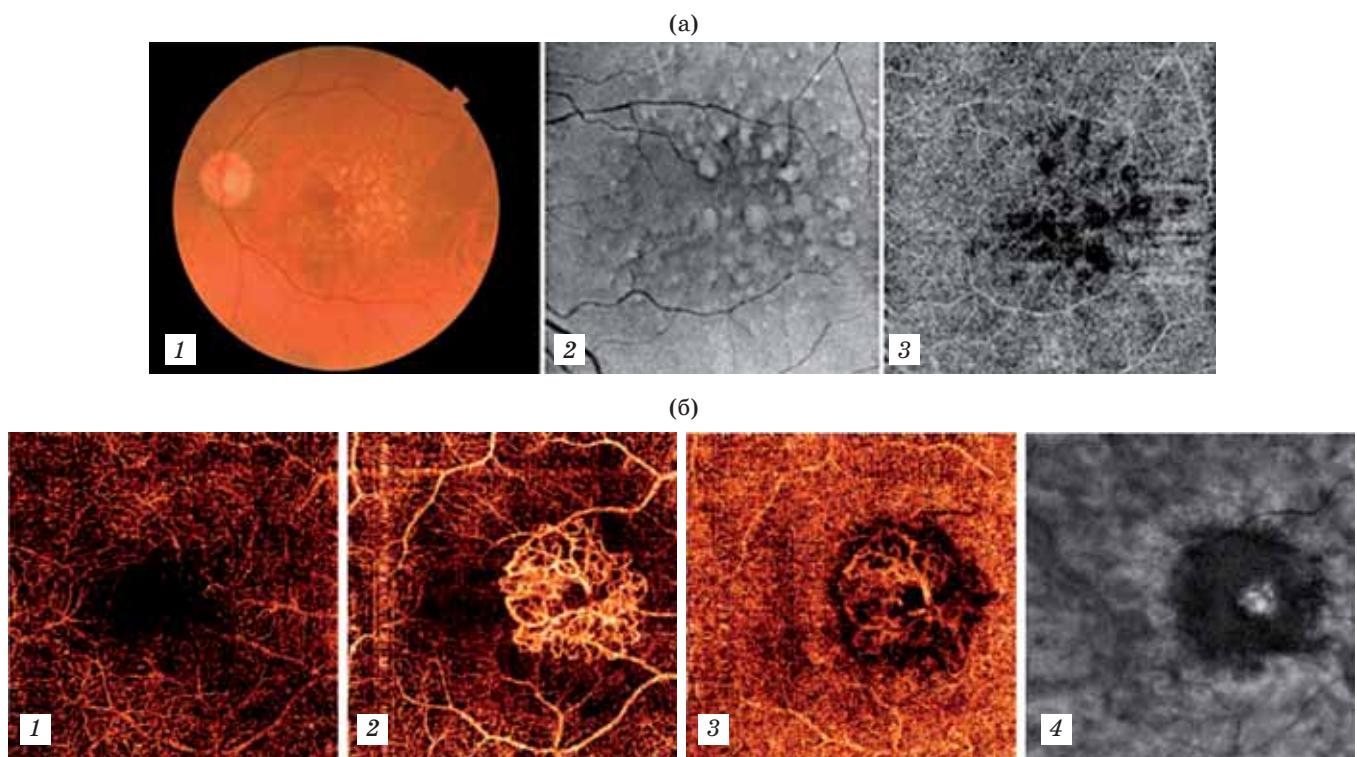
Для повышения чувствительности и контраста сосудов сетчатки в алгоритм ОКТА включена послойная сегментация (*en face* проекция) по глубине 3D изображения 4-х сосудистых слоёв [2, 107, 108], а именно:

1. Внутренняя сетчатка, IRL (поверхностное сосудистое сплетение, включающее слой ганглиозных клеток GCL и внутренний сосудистый слой сетчатки IPL).
2. Внешняя сетчатка, ORL (глубокое сосудистое сплетение, включающее внутренний ядерный слой INL и внешний сосудистый слой сетчатки OPL).
3. Хориокапилляры.
4. Сосудистые слои Заттлера и Галлера.

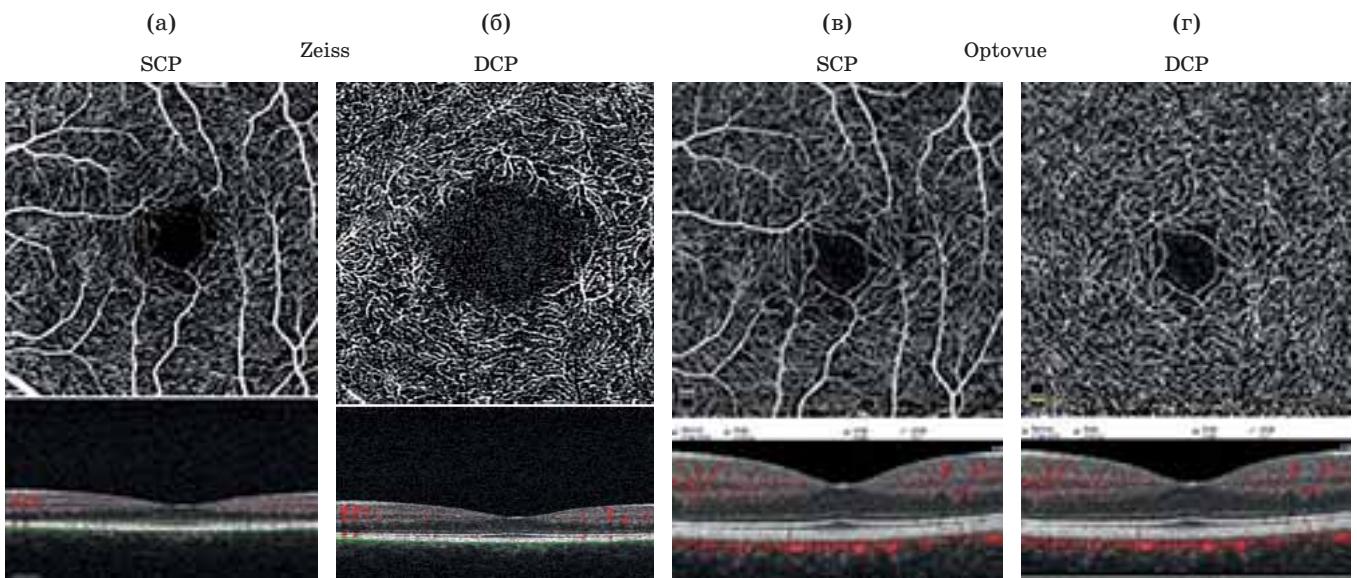
Создание 4-х (3D + время) проекций контрастного движения кровотоков, полученных усреднением по глубине 4-х частей структурного 3D ОКТ изображения, представляется как сегментация сосудистых слоёв сетчатки.

Поскольку усреднение уменьшает спекл-шум, метод продемонстрировал повышение контраста изображения сосудов по сравнению с ОКТ независимо от ориентации и скорости потока, хотя и с падением разрешения по глубине из-за более чем четырёхкратного сужения спектра сигнала [11].

Точная сегментация крайне важна в клинической интерпретации патологии глаза. В то же время, к примеру, фoveальные изменения толщины слоёв сетчатки нарушают закономерности автосегментации. Так же такая сегментация может не выявить правильных границ аномалий в случаях значительной дезорганизации слоёв



**Рис. 10.** Артефакты проекции. (а) — мультимодальная визуализация друз при неэкссудативной ВМД. 1 — фото глазного дна, 2 — проекция ОКТ (1050 нм, 100 кГц А-скан/с), 3 — ОКТА, сегментация внешней сетчатки и хориокапилляров. Тёмная область ниже друз отражает понижение чувствительности из-за ослабления сигнала — артефакт проекции друз и ПЭС (по [105]). (б) — ХНВ, артефакт проекции сосудов внутренней сетчатки на ПЭС. 1 — ОКТА внутренней сетчатки — нормальная циркуляция с бессосудистой зоной фовеа, 2 — ОКТА внешней сетчатки — ХНВ с проекцией кровотока сетчатки, 3 — ОКТА хориокапилляров, 4 — ОКТ более глубоких слоёв хориоиды (по [11]).



**Рис. 11.** Зависимость изображений бессосудистой зоны фовеа от алгоритма ОКТА в приборах различных фирм: (а), (б) — Carl Zeiss Meditec, (в), (г) — Optovue. Уровни бессосудистой зоны в поверхностном (SCP) и, особенно в глубоком сосудистом сплетении (DCP) сильно различаются (см. рис. 1 в работе [109]).

сетчатки (высокая осевая близорукость, большая отслойка ПЭС, значительный отек или кровоизлияние). К тому же в приборах ОКТА различных производителей обнаружилась «зависимость» сег-

ментации от используемого алгоритма обработки изображения (рис. 11) [78, 88, 109].

Кроме того, при пролиферативной патологии, например, ХНВ или географической атрофии (ГА),

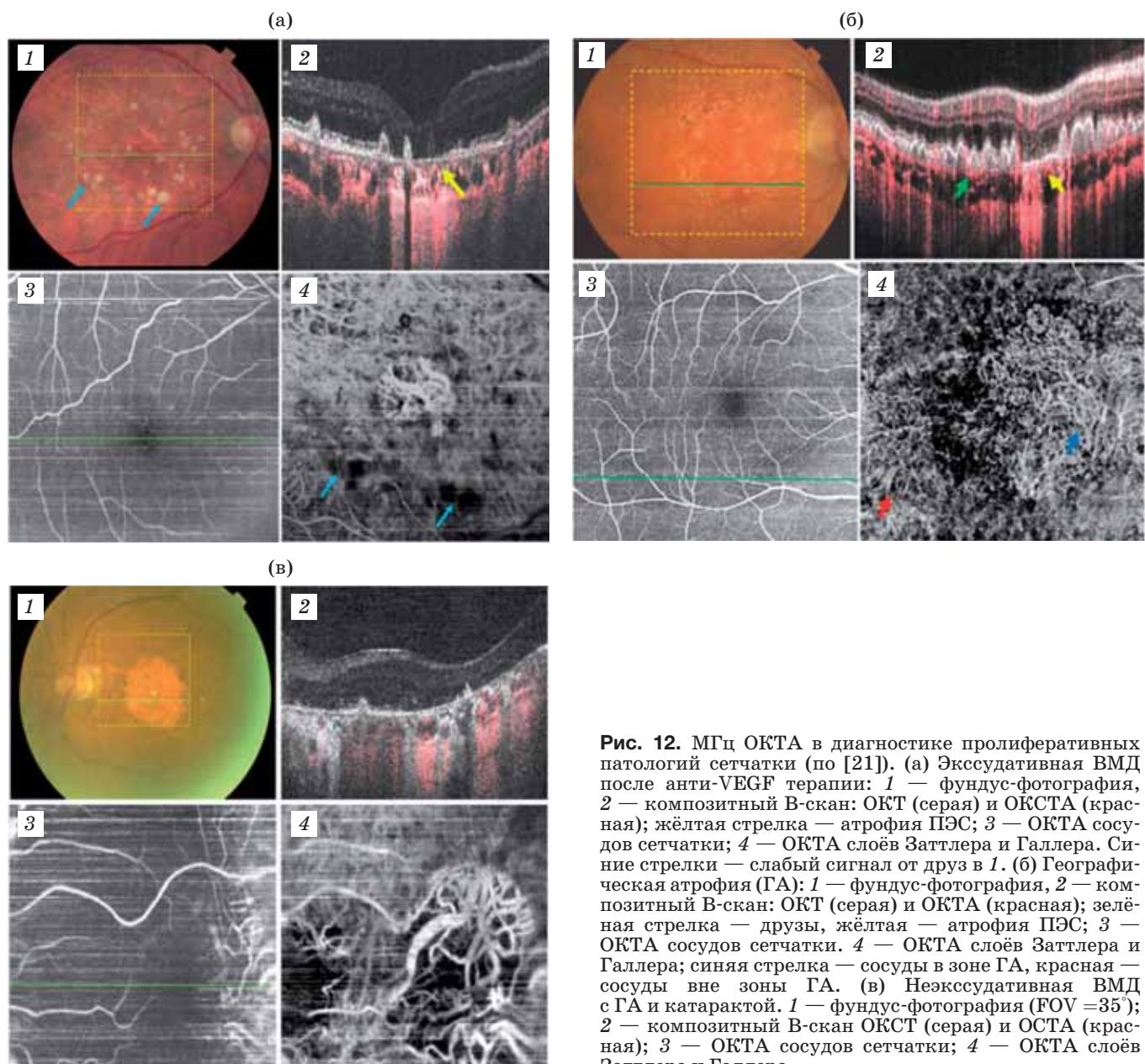
нарушается ламинарность слоёв сетчатки и цельность ПЭС. В результате ошибок автосегментации артефакты движения ведут к фрагментации сосудов и, в первую очередь, в слоях, ограниченных по глубине (толщине), например, хориокапилляров (рис. 12б, в). На рисунке для а-в зелёная линия в 1 и 3 — положение В-скана 2. Для (а) и (в) — размер фрагмента ОКТ 5×5 мм, FOV = 16°, для (б) — размер фрагмента ОКТ 9×9 мм, FOV = 30°.

В то же время, ручная сегментация требует программного обеспечения, учитывающего индивидуальную морфологию глазного дна [11, 76].

Поэтому разработка алгоритма автосегментации сетчатки, включая индивидуальные особен-

ности её структуры, позволяющего выявлять «правильные» границы патологий, остаётся ещё нерешённой задачей.

Кроме того, при визуализации патологий сетчатки, в отличие от ФАГ, проявляется и другой недостаток ОКТА — не диагностируются неактивные поражения (утечка крови или плазмы из сосудов). ОКТА, по сути, даёт только снимок сетчатки, как и СЛО, но с существенно более высокой чувствительностью к скорости и, соответственно, разрешению кровотоков, в том числе хориоидей. Однако достижение полей зрения широкопольной СЛО, и даже выше, может быть реализовано только на базе ОКТ с частотой сканирования мегагерцового уровня.



**Рис. 12.** МГц ОКТА в диагностике пролиферативных патологий сетчатки (по [21]). (а) Экссудативная ВМД после анти-VEGF терапии: 1 — фундус-фотография, 2 — композитный В-скан: ОКТ (серая) и ОКТА (красная); жёлтая стрелка — атрофия ПЭС; 3 — ОКТА сосудов сетчатки; 4 — ОКТА слоёв Заттлера и Галлера. Синие стрелки — слабый сигнал от друз в 1. (б) Географическая атрофия (ГА): 1 — фундус-фотография, 2 — композитный В-скан: ОКТ (серая) и ОКТА (красная); зелёная стрелка — друзы, жёлтая — атрофия ПЭС; 3 — ОКТА сосудов сетчатки. 4 — ОКТА слоёв Заттлера и Галлера; синяя стрелка — сосуды в зоне ГА, красная — сосуды вне зоны ГА. (в) Неэкссудативная ВМД с ГА и катарактой. 1 — фундус-фотография (FOV = 35°); 2 — композитный В-скан ОКТ (серая) и ОСТА (красная); 3 — ОКТА сосудов сетчатки; 4 — ОКТА слоёв Заттлера и Галлера.

## 2.2.4. Широкопольная ОКТА.

### Артефакты движения

Для таких заболеваний, как диабетическая ретинопатия или сосудистые окклюзии, хорошо известна важность диагностики периферии сетчатки.

Также признается её связь с изменениями макулы даже при заболеваниях, считающимися исключительно заболеваниями фовеа, например, ВМД [85]. ФАГ визуализирует сетчатку с полем зрения  $FOV = 30^\circ\text{--}60^\circ$ , анализируя без артефактов распределение кровотока во времени, но без разрешения по глубине. В то же время, ОКТА для работы с большим полем зрения требует высокой скорости сканирования, в том числе, из-за усреднения сигналов при постобработке, которое, повышая контраст сосудов, одновременно уменьшает реальное поле зрения  $FOV$  на величину усреднения  $N$ . Так, коммерческие приборы ОКТА (до 100 кГц А-скан/с) уже при  $N = 4$  ограничены полем зрения [67, 110] (табл. 4).

Рекламируемое производителем [11, 21, 110] увеличение поля зрения реализуется за счёт снижения амплитуды сигнала (из-за ограничения ПДУ) при сохранении или увеличении плотности дискретизации  $T_A$  с уменьшением числа усредняемых В-сканов до критической величины  $N = 2$  [111]. Но это неизбежно снижает контраст и, соответственно, скоростную чувствительность ОКТА и ведёт к потере информации, в первую очередь, о сосудах третьего порядка (предкапиллярные артериолы и их венулы) и о более глубоко лежащих сосудах [139]. Увеличение частоты ОКТ до 1,7 МГц А-скан/с ( $N = 5$ ) (OptoRes GmbH) расширило поле зрения до  $16^\circ$  с высоким контрастом. Дальнейшее расширение поля зрения до  $53^\circ$  возможно при  $N = 2$  со снижением чувствительности к кровотоку, как это сделано в коммерческих устройствах ОКТА (табл. 4) [21], либо, вплоть до аналогично-го широкопольной СЛО, поля зрения  $FOV = 100^\circ$  со значительным (более  $4^\times$ ) увеличением времени постобработки [92]. Однако артефакты саккад видны на всех ангиограммах, полученных на мегагерцовых приборах ОКТА (разрывы сосудов и горизонтальные линии «высокой интенсивности») (рис. 13б, в).

Перечислим методы подавления артефактов движения:

- Расщепление спектра сигнала (алгоритм SSADA) пропорционально уменьшает некоррелированный шум объёмного движения в осевом направлении (ограничено уравниванием осевого разрешения ОКТ с поперечным из-за потерь в спектральной информации сигнала кровотока) [92, 112].

- Ортогональное сканирование последовательных В-сканов (SSADA) [11].

- Увеличение серии В-сканов (усреднение,  $N$ ) на одной локализации [113].

- Подключение системы отслеживания движения глаз [11, 21, 110].

Все они хотя и демонстрируют снижение артефактов движения, но не являются решением проблемы. Так, в частности, коррекция ложно-положительного сигнала кровотока, вызванного объёмным движением ткани, может быть выполнена с помощью активной системы слежения, визуализируя практически неподвижные изображения ОКТА [114]. Однако в случае обнаружения движений ткани сканирование повторяется, увеличивая время получения изображения [103]. С другой стороны, коррекция движения ткани постобработкой [115] может создать дополнительные нежелательные артефакты [13].

Одновременно с этим остаётся нерешённой проблема коррекции артефактов, связанных с саккадическими движениями глаз. Так, для выше рассмотренной МГц ОКТА [21] при ВМ-сканировании ( $f_B = 5$  кГц,  $N = 5$ ) и диаметре пятна облучения 14 мкм допустимое смещение лучей на одной локализации ограничено несколькими микронами. В то же время, перемещение глаза  $\Delta y_i$ , вызванное саккадами (угловая скорость  $V_{\text{sacc}} \approx 80\text{--}900$  град/с) за время В-скана  $T_B \approx 0,2$  мс при длине глаза  $L = 17$  мм и  $V_{\text{sacc}} \approx 80$  град/с составит  $\Delta y_i = V_{\text{sacc}} T_B L \approx 5$  мкм (сравнимо с дискретностью в поперечном сканировании луча), а для  $V_{\text{sacc}} = 900$  град/с  $\Delta y_{ii} \approx 60$  мкм. Это, вероятно, и отражается в артефактах движения (рис. 13).

Реальная альтернатива подавления артефактов движения применительно к вышеупомянутым приёмам, так же как и средство для увеличения поля зрения, — повышение частот сканирования ОКТА до десятков МГц [116]. Ключевой компонент (современный свип-лазер с дисперсионной синхронизацией мод, SPML) практически готов обеспечить частоту 19 МГц при узкой линии генерации в широком спектральном диапазоне сканирования. Фиксированный эталон Фабри-Перо в резонаторе SPML реализует пошаговую перестройку длины волны излучения, в то время как синхронизация дисперсии выравнивает время кругового обхода резонатора для широкой спектральной полосы усиления SOA [63, 64]. Однако подобное повышение скорости ОКТА одновременно с сокращением длительности лазерного импульса до субнаносекунд наталкивается, как показано ранее, на ограничения, связанные с безопасностью зрения и регламентируемое ПДУ. В результате, дальнейшее повышение скорости ОКТ «возможно» окажется более целесообразным не для увеличения скоростной чувствительности, а для расширения поля зрения при сохранении пороговой плотности дискретизации ОКТА [117]. В то же время функциональная ОКТА, в отличие от структурной ОКТ, обладая большей чувствительностью к кровотоку, может обойти, в какой-то степени, ограничения, связанные с безопасностью зрения и регламентируемое ПДУ.

Таблица 4. Коммерческие кГц ОКТА (1-е поколение ОКТА) и прототипы МГц ОКТА (2-е поколение ОКТА)

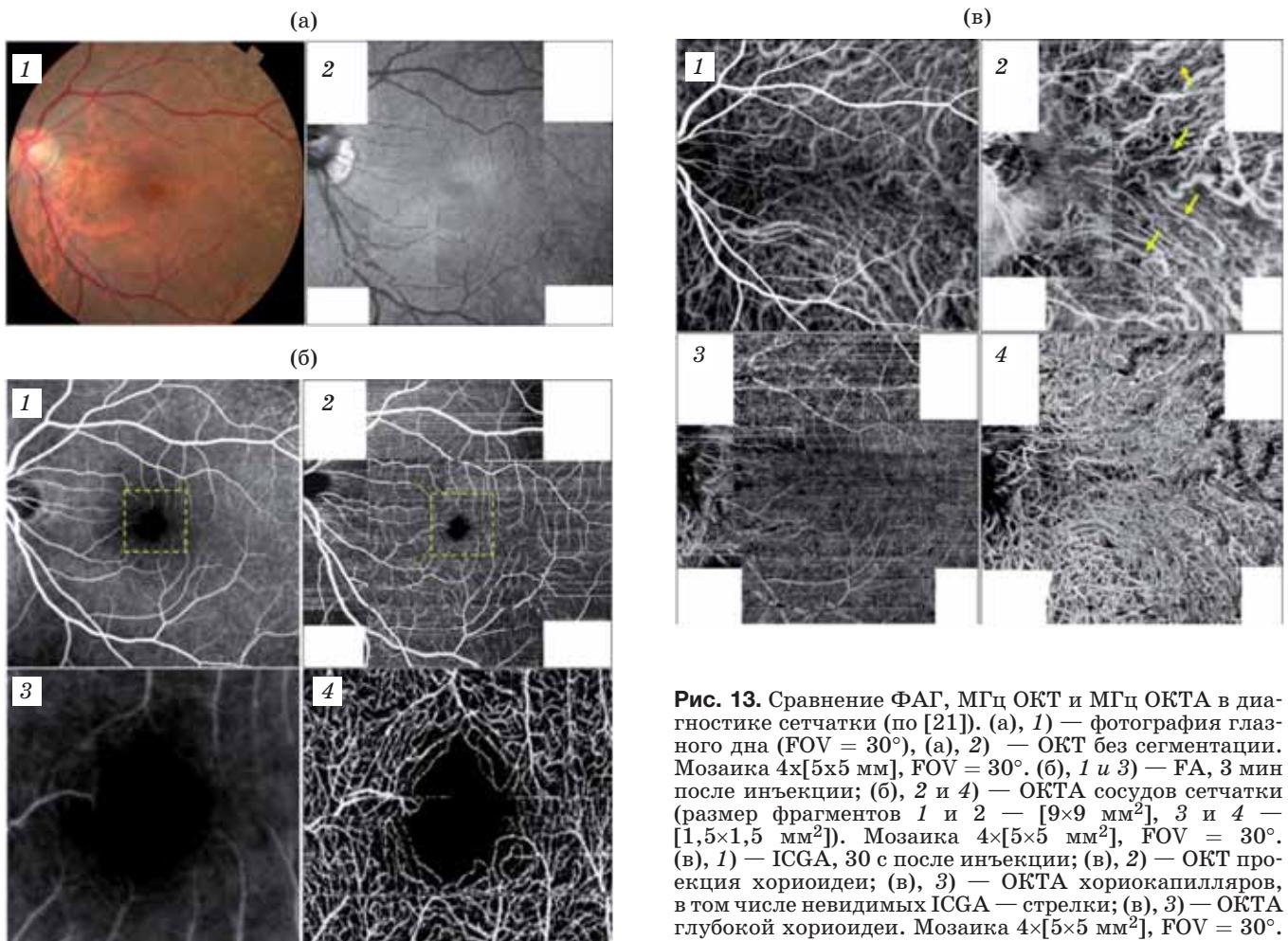
| Образцы ОКТА                                     | Коммерческие ОКТА    |       |                       |       |                            |      |       |        | Прототипы МГц ОКТА       |      |                     |          |
|--|----------------------|-------|-----------------------|-------|----------------------------|------|-------|--------|--------------------------|------|---------------------|----------|
|  | AngioPlex Zeiss [21] |       | AngioVue Optovue [11] |       | PlexElite 9000 Zeiss [110] |      |       |        | OptoResGmbH [21, 61, 62] |      | HMS, Boston [63–65] |          |
| Тип ОКТ  | SD-OCT               |       | SD-OCT                |       | Short-cavity SOCT          |      |       |        | FDML SSOCT               |      | SPML SSOCT          |          |
| Скорость А-сканирования                          | 68 кГц               |       | 70 кГц                |       | 100 кГц                    |      |       |        | 1,7 МГц                  |      | 19 МГц              | 16,3 МГц |
| Мощность источника, мВт                          | <0,77                |       |                       |       | <5,4                       |      |       |        | 1,8 (ANSI)               |      | 10                  | 35       |
| Центральная длина волны, нм                      | 840                  |       | 840                   |       | 1040–1060                  |      |       |        | 1065                     |      | 1550                |          |
| Ширина спектра свипирования, нм                  | 90                   |       | 50                    |       | 100                        |      |       |        | 130                      |      | 37                  | 61       |
| Осьевая глубина, мм                              | 2                    |       | 2                     |       | 3                          |      |       |        | 3,5                      |      | 0,5                 | 1,25     |
| Осьевое разрешение (сетчатка), мкм               | 5                    |       | 5                     |       | 5                          |      |       |        | 7                        |      | 21                  |          |
| Поперечное разрешение ( $\varnothing$ луча), мкм | 15                   |       | 15                    |       | 12                         |      |       |        | 14                       |      | 18                  |          |
| Шаг сканирования Гор.×Верт. мкм                  | 12,2×                | 17×17 | 10×                   | 20×20 | 27×                        | 10×  | 18×18 | 24×    | 5×5                      | 8×8  | 8×20                |          |
| Площадь сканирования, $\text{мм}^2$              | 3×3                  | 6×6   | 3×3                   | 6×6   | 8×8                        | 3×3  | 9×9   | 12×12  | 5×5                      | 9×9  | 16×16               | 4×2      |
| Поле зрения FOV, градусы                         | 10                   | 20    | 10                    | 20    | 27                         | 10   | 30    | 40(56) | 16                       | 30   | 53                  | 16×8     |
| ОКТА алгоритм                                    | OMAG                 |       | SSADA                 |       |                            | OMAG |       |        | pvOCTA                   |      |                     | pvOCTA   |
| Количество пикселов на А-скан                    | 1024                 |       |                       |       |                            | 1536 |       |        | 1024                     |      |                     | 70       |
| Количество А-скан на В-скан                      | 245                  | 350   | 304                   | 400   |                            | 300  | 1024  |        | 1024                     | 1152 | 2060                | 399      |
| Усреднение В-сканов, N <sub>B</sub>              | 4                    | 2     | 2                     |       | 4                          | 2    |       | 5      | 2                        |      | 198                 | 118      |
| Усреднение окселов, N <sub>V</sub>               |                      |       |                       |       |                            |      |       |        |                          |      | 640                 | 1070     |
| Обработка В-скана, мс                            | 3,8                  | 5     | 5                     |       |                            | 3,8  | 5     |        | 1.2                      | 1.35 | 1.12                | 0,08     |
| Обработка объёма                                 | 3,6                  |       | 5,4                   | 9,2   |                            |      |       |        | 6                        | 8    |                     | 10,7     |
| Отслеживание движения глаз                       | 15 кадр/с            |       | есть                  |       |                            | есть |       |        | нет                      |      |                     | нет      |

ничения ПДУ, решая параллельно проблему артефактов движения. К тому же, ОКТА капилляров и хориоидей с частотой А-сканирования 1,64 МГц дала более контрастные изображения, чем с частотой 100 кГц. Результат неожиданный, поскольку увеличение скорости визуализации при постоянной мощности излучения на роговице снижает чувствительность ОКТ [62].

## 2.2.5. Перспективные ОКТА

### 2.2.5.1. «Объёмная» ОКТА

Прогресс ОКТА, реально связанный с освоением диапазона скоростей визуализации порядка десятков МГц [116], позволяет рассчитывать на переход от проекционной (en face) ОКТА [21] к более чувствительной к кровотоку «объёмной» (volume) ОКТА [64, 95, 118]. Мультимегагерцевая ОКТА допускает



**Рис. 13.** Сравнение ФАГ, МГц ОКТ и МГц ОКТА в диагностике сетчатки (по [21]). (а), 1) — фотография глазного дна (FOV = 30°), (а), 2) — ОКТ без сегментации. Мозаика 4x[5x5 мм], FOV = 30°. (б), 1 и 3) — FA, 3 мин после инъекции; (б), 2 и 4) — ОКТА сосудов сетчатки (размер фрагментов 1 и 2 — [9x9 мм<sup>2</sup>], 3 и 4 — [1,5x1,5 мм<sup>2</sup>]). Мозаика 4x[5x5 мм<sup>2</sup>], FOV = 30°. (в), 1) — ICGA, 30 с после инъекции; (в), 2) — ОКТ проекция хориоидии; (в), 3) — ОКТА хориокапилляров, в том числе невидимых ICGA — стрелки; (в), 3) — ОКТА глубокой хориоидии. Мозаика 4x[5x5 мм<sup>2</sup>], FOV = 30°.

усреднение на одной локализации как путём разумной сверхплотной дискретизации В-сканов (без существенного снижения поперечного разрешения), так и за счёт усреднения объёмных изображений.

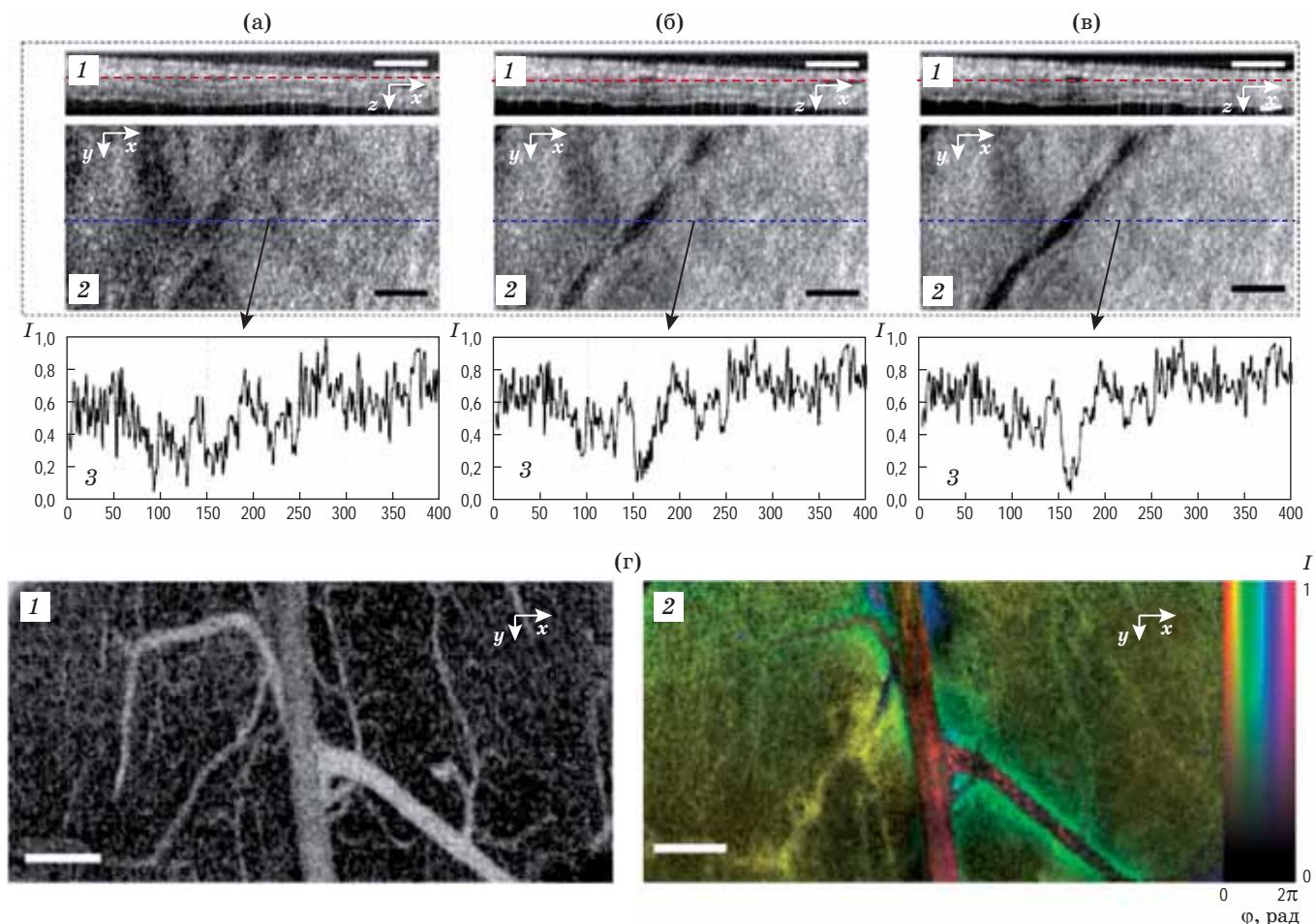
В эксперименте [92] была реализована «объёмная» ОКТА на основе дисперсии интенсивности (SD-OCT, 100 кГц А-скан/с, осевое разрешение 2,5 мкм, поперечное — 8 мкм). Производилось усреднение шести соседствующих объёмов  $V_{(x,y,z)} = 1,0 \times 0,04 \times 2,0 \text{ мм}^3$  (или  $220 \times 8 \times 1024 = 11000$  пиксель/объём, рис. 14, время обработки 17 мс) в единий voxel на данной локализации. При частоте следования voxelов 10 Гц удалось с высокой точностью определить скорость потока в фантоме при её величине  $2,71 \pm 0,56 \text{ мм/с}$  [92].

Перспективы «объёмной» ОКТА продемонстрированы в одном из наиболее скоростных (19 МГц) экспериментов с SPML SS-OCT [64]. Высокая фазовая стабильность SPML (см. раздел 1.3.3) обеспечивала высокую степень фазовой когерентности ОКТА в течение нескольких секунд без дополнительной синхронизации А-сканов или коррекции фазы при пост-обработке. Как результат, в крово-

токе (мозг мыши) визуализировано *in vivo* затухание, вызванное фазовым размытием, комплексного сигнала от движущихся эритроцитов (рис. 14а, 2). Также без фазовой коррекции получено межобъёмное усреднение до 81 voxel (сигналы А-сканов предварительно усреднены в каждом voxel) в 4D изображение кровотока, заметно повысив контраст и SNR рвОСТА (рис. 14в, 2) и 14г, 1).

Меньшая чувствительность к допплеровскому углу дисперсионной «объёмной» рвОСТА позволила визуализировать пульсацию кровотока, включая знак изменений фазы, возникающих из-за сердцебиения или дыхания, и осевые смещения окружающих сосуды тканей.

Мегагерцевый (19 МГц) прибор SPML-OCT заметно уступает прибору FDML-OCT того же класса в осевом разрешении вследствие недостаточной ширины спектра свипирования (табл. 4). Однако в методе SS-OCT на основе CFBG-SPML с чирпированием спектра волоконной брэгговской решёткой уже реализована ширина  $\Delta\lambda = 61 \text{ нм}$  [65]. Поэтому, возможно, уже в ближайшем будущем SS-OCT сможет не только улучшить визуализацию гемодинамики сетчатки,



**Рис. 14.** Объёмная 19 МГц SPML pVOCTA (по [64]). (а–в) — поперечное сечение и межобъёмное *in vivo* усреднение кровотоков уха мыши. Темп съёмки — 100 объёмных сканов в секунду. Число усредняемых вокселов —  $\bar{N} = 1$  (а),  $\bar{N} = 9$  (б),  $\bar{N} = 81$  (в). Красный пунктир — глубина проекции, синий — локализация сечения. (а), 3)–(в), 3) — интенсивность вдоль В-скана, (г) — *in vivo* сосудистая сеть мозга мыши, (г), 1) — межобъёмная pVOCTA, (г), 2) — межобъёмная дисперсионная PRODT(амплитуды и фазы сигнала усреднены по глубине от 40 до 460 мкм). Шкала (горизонтальная черта) — для всех случаев 500 мкм.

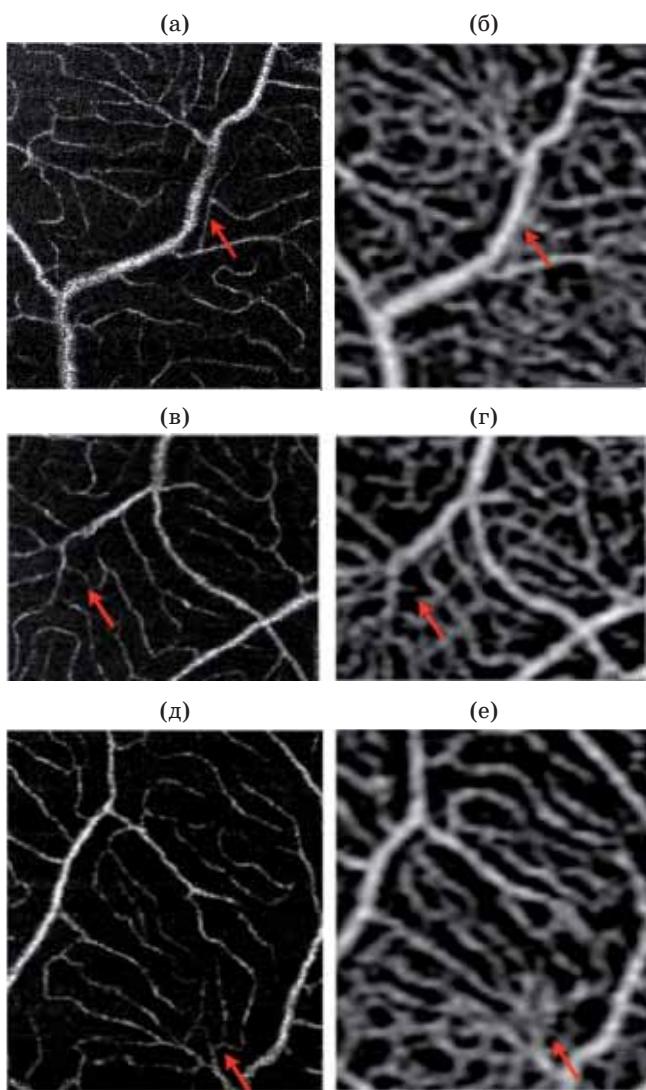
но и в допплеровской модификации измерять *in vivo* абсолютную скорость её кровотоков [119]. Это позволяет «объёмной» ОКТА предоставить количественную информацию для создания реальной карты скорости потоков, точной оценки границ перфузионных и неперфузионных областей (измерения размера фoveальной аваскулярной зоны в глубоких слоях сетчатки сильно варьируются по данным разных исследователей в связи с низкой скоростной чувствительностью и малым FOV современных ОКТА [118]). Эта информация может быть использована для отслеживания изменений плотности перфузии с течением времени. Тем самым, сверхскоростная ОКТА может дать дополнительную информацию как о патофизиологии, так и о динамике заболевания [13].

К тому же МГц ОКТА имеет реальный резерв по увеличению дискретизации путём повышения поперечного разрешения при адаптивной коррекции aberrаций объектного луча [121].

#### 2.2.5.2. Адаптивная ОКТА

Поперечное разрешение коммерческих приборов ОКТ составляет приблизительно 15–20 мкм (диаметр луча на сетчатке), что существенно хуже дифракционного из-за встречающихся на пути луча микронеоднородностей структур глаза. Поэтому детектируемые ОКТА капилляры сетчатки с диаметром порядка размера эритроцита, равным 6 мкм, и имеющие скорость потока 0,2–3,3 мм/с, подвергаются артефакту «уширения». Адаптивная ОКТА (AO-ОКТА) путём коррекции оптических aberrаций в глазе позволяет получить изображение сосудистых слоёв сетчатки с разрешением приблизительно 4 мкм (FOV =  $7^\circ \times 7^\circ$ ) за 1,5 мин (на рис. 15 — мозаика, «шитая» из 25 объёмов с FOV =  $1,5^\circ \times 2^\circ$ ) [122, 123].

Устройство AO-ОКТА включает в себя адаптивную фундус-камеру (АО) и высокоскоростной прибор ОКТ ( $f_A = 200$  кГц А-скан/с). Устройство адап-



**Рис. 15.** Сравнение изображений макулы АО-ОСТА и коммерческого ОКТА. (а) — АО-ОСТА, небольшой сосуд (стрелка), параллельный большему сосуду; (б) — ОКТА, та же область, что в (а); (в) — АО-ОСТА, непрерывная петля сосуда (стрелка); (г) — ОКТА, петля (стрелка) не связана с основным сосудом; (д) — АО-ОСТА, три соединения сосудов (стрелка); (е) — ОКТА, та же область, что в (д), замкнутые петли вместо сосудистых соединений (по [123]).

тивной оптики включает в себя датчик aberration Гартмана и исполняющее 52-позиционное гибкое зеркало и переключается на объектный канал ОКТ синхронно со сканированием луча.

Важным аспектом также является связь более высокого разрешения со скоростью сканирования ОКТА. Нужно отметить и необходимость компромисса между чувствительностью к артефактам движения (требует высоких скоростей В-сканирования) и чувствительностью к довольно медленному потоку в капиллярах (требует больших временных интервалов между В-сканами, то есть низких скоростей В-сканирования).

Принимая во внимание обычное для коммерческих ОКТА поперечное разрешение 15–20 мкм, для достижения полного спектр-контраста между смежными В-сканами необходимы частоты от 10 до 170 Гц (соответствуют периоду времени прохождения эритроцитом дистанции 15–20 мкм) [121]. Реально достижимое увеличение разрешения в 4–5 раз [122] требует, соответственно, повышения частоты В-сканирования между 50 и 850 Гц.

Поскольку движение объекта более выражено при высоком разрешении, то у ОКТ с высоким разрешением и оптимальные скорости В-сканов (с точки зрения и скоростной чувствительности, и подавления артефактов движения) должны быть выше [123]. Другим преимуществом технологии АО-ОСТА, благодаря улучшению поперечного разрешения и уменьшению глубины фокуса, является значительное уменьшение проекционных (теневых) артефактов, улучшающее сегментацию сосудистых слоёв сетчатки.

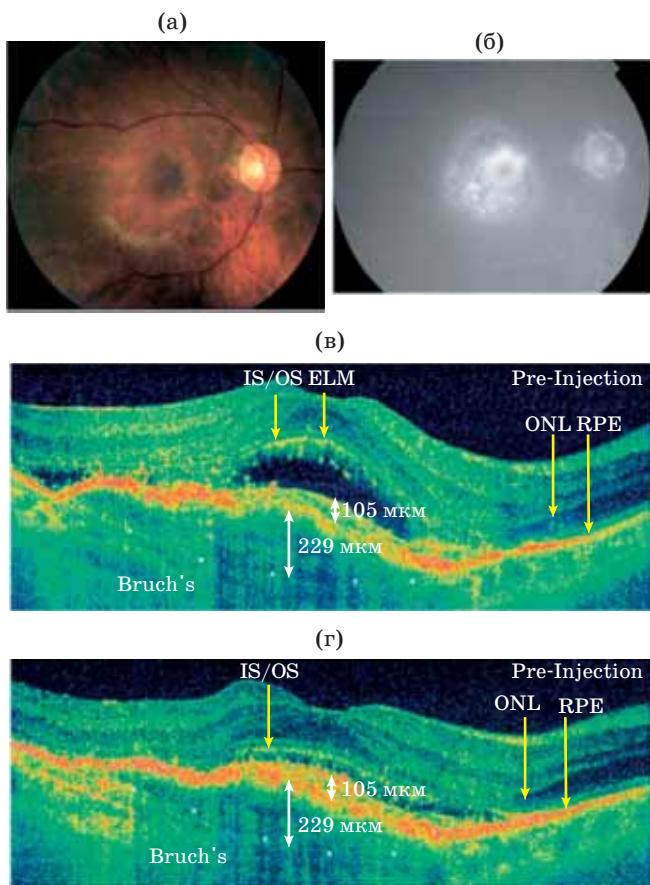
И, тем не менее, ОКТА всё ещё ждёт ответа на главный вопрос, сможет ли сверхскоростная ОКТ снять ограничения, вызванные артефактами движения, при диагностике низкоконтрастной микрососудистой сети хориоиды, крайне важной для изучения патологий глазного дна.

### 3. ОКТА ИЗОБРАЖЕНИЯ ХНВ

Макулодистрофия — одно из наиболее серьезных заболеваний глаз, ведущее к потере центрального зрения. Бессимптомность ВМД и, соответственно, отсутствие ранней диагностики, а также отсутствие эффективных методов лечения, ведут к росту заболеваемости (прогноз — до 200 млн. больных в мире к 2020 году) [124]. Поэтому разработка новых перспективных диагностик ВМД остаётся важнейшей задачей. Благодаря 3D визуализации, ОКТ ближнего инфракрасного диапазона (длина волн порядка 1 мкм) обладает возможностью диагностировать как структурные, так и функциональные параметры сетчатки.

Так, ОКТ с высоким осевым разрешением ( $\Delta z \approx 3,5$  мкм) и сверхплотным сканированием (1365 А-скан/мм), несмотря на улучшение структуры сетчатки (снижение субретинальной жидкости и жидкости под ПЭС и отсутствие изменений фибропаскулярной структуры), после анти-VEGF терапии ВМД показала необратимое повреждение фотопротекторов выше фибропаскулярной патологии [125] (рис. 16).

Однако низкая скорость SD-OCT (25 кГц А-скан/с) не позволила получить 3D изображение аномалий сетчатки при ХНВ в режиме реального времени. В то же время площади ХНВ, визуализируемые ОКТА, сравнимы с измерениями ICGA [123]. Эти результаты свидетельствуют о том, что



**Рис. 16.** SD-OCT изображения ВМД. а) — фотография глазного дна; б) — поздняя FA (твердые экссудаты в макуле и оккультная патология возле фovea); в) — В-скан (6 мм) до введения Авастина; г) — то же что в) — после введения Авастина. Происходит рассасывание субретинальной жидкости, но видны повреждения фотопрепторного слоя (по [125]).

ОКТА позволяет измерять рост ХНВ и её реакцию на терапию ВМД.

Достижения в ОКТА технологии привели к более точной идентификации и описанию патологической микрососудистой сети, связанной с неоваскуляризацией. В отличие от ФАГ, ОКТА обеспечивает морфологическую идентификацию патологических микрососудистых поражений на различных по глубине уровнях сетчатки и хориоидей, что позволяет, в частности, наблюдать изменения в различных типах ХНВ до и после проведения анти-VEGF терапии. Таким образом, если для обнаружения «классической» ХНВ традиционно используется ФАГ (FA), то «скрытая» ХНВ, исходящая из хориокапилляров и часто ассоциируемая с отслойкой пигментного эпителия, а также трудная для идентификации ретинальная ангиоматозная пролиферация (3-й тип неоваскуляризации), которая локализуется в наружной сетчатке перпендикулярно её слоям сзади от ПЭС, визуализируется ФАГ (IGGA) только в сочетании с ОКТА.

Таким образом, ОКТА становится новой стратегией изучения неоваскулярной ВМД, благодаря возможности послойного наблюдения гемодинамики сетчатки [127].

### 3.1. ОКТА субретинального фиброза

Первый же ОКТА-анализ морфологии внутри фиброзного рубца субретинальной ХНВ при ВМД [128], ранее невозможный при оценке ФАГ или ОКТ, показал аномальную перфузированную сосудистую сеть. При этом пролиферация сосудов и коллатеральные структурные изменения слоёв внешней сетчатки и хориокапилляров связаны как с активными, так и с неактивными фиброзными ХНВ.

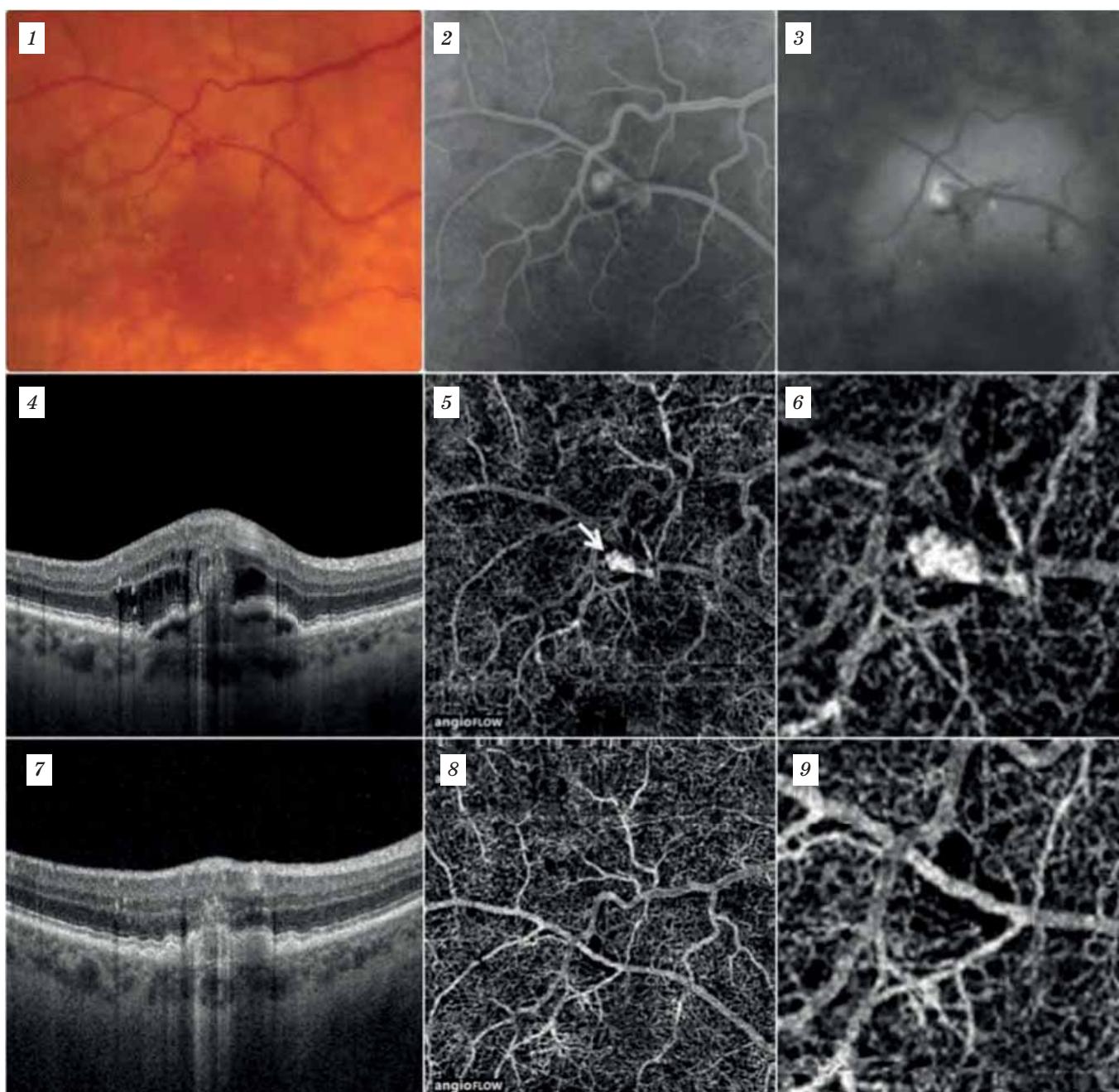
В частности, визуализированы различные неоваскулярные структуры внутри фиброзных рубцов (рис. 17) (обрезка сосудистого дерева с центральным питающим сосудом — 53%, запутанная сосудистая сеть — 30% и сосудистые петли — 48%, без существенных различий для глаз с экссудативными признаками или без них), а также диффузные кровотоки и галловидные поражения вокруг активной ХНВ.

### 3.2. ОКТА в анти-VEGF терапии ХНВ при ВМД

Анти-VEGF терапия снижает ангиогенез и проницаемость сосудов, но признаки экссудации неоваскуляризации быстро возвращаются. Методы ФАГ и ОКТ не диагностируют эти структурные и функциональные изменения сетчатки (ФАГ не имеет разрешения по глубине, а у ОКТ крайне низкий контраст к кровотоку внешней сетчатки и хориоидей). В то же время, ОКТА лучше обнаруживает наличие и активность ХНВ. Так, из 11 случаев «неактивной» ХНВ (перфузионные сосуды после анти-VEGF терапии) ФАГ и ОКТ не показали утечки в 6 случаях, в то время как ОКТА выявила общие сосудистые патологии — периферийный анастомоз и сосудистые петли, даже у тех, кто принимал анти-VEGF терапию более 10 раз [129].

Высокая информативность и неинвазивность ОКТА допускают её многократное применение для оценки динамики течения ВМД при антиангиогенной терапии [14]. Крайне важные результаты были получены ОКТА при сравнении качественных и количественных критериев ХНВ при первичной анти-VEGF терапии ВМД (*naïve*) и аналогичного лечения после ранее вводимых инъекций (PRN — «*as-needed-protocol*»). Отмечено снижение ХНВ с улучшением остроты зрения (ОЗ) в группе (*naïve*) от базовой до третьего-четвёртого месяца, в группе PRN — рост ХНВ и снижение ОЗ (рис. 18, табл. 5).

Как известно, перициты (показатель «зрелости» сосуда) сильнее защищают от анти-VEGF-терапии нижележащие эндотелиальные клетки центральных сосудов, чем их мелкососудистое окружение. С другой стороны, возможно, из-за созревания (*maturatation*) ХНВ в периоды «PRN окон»

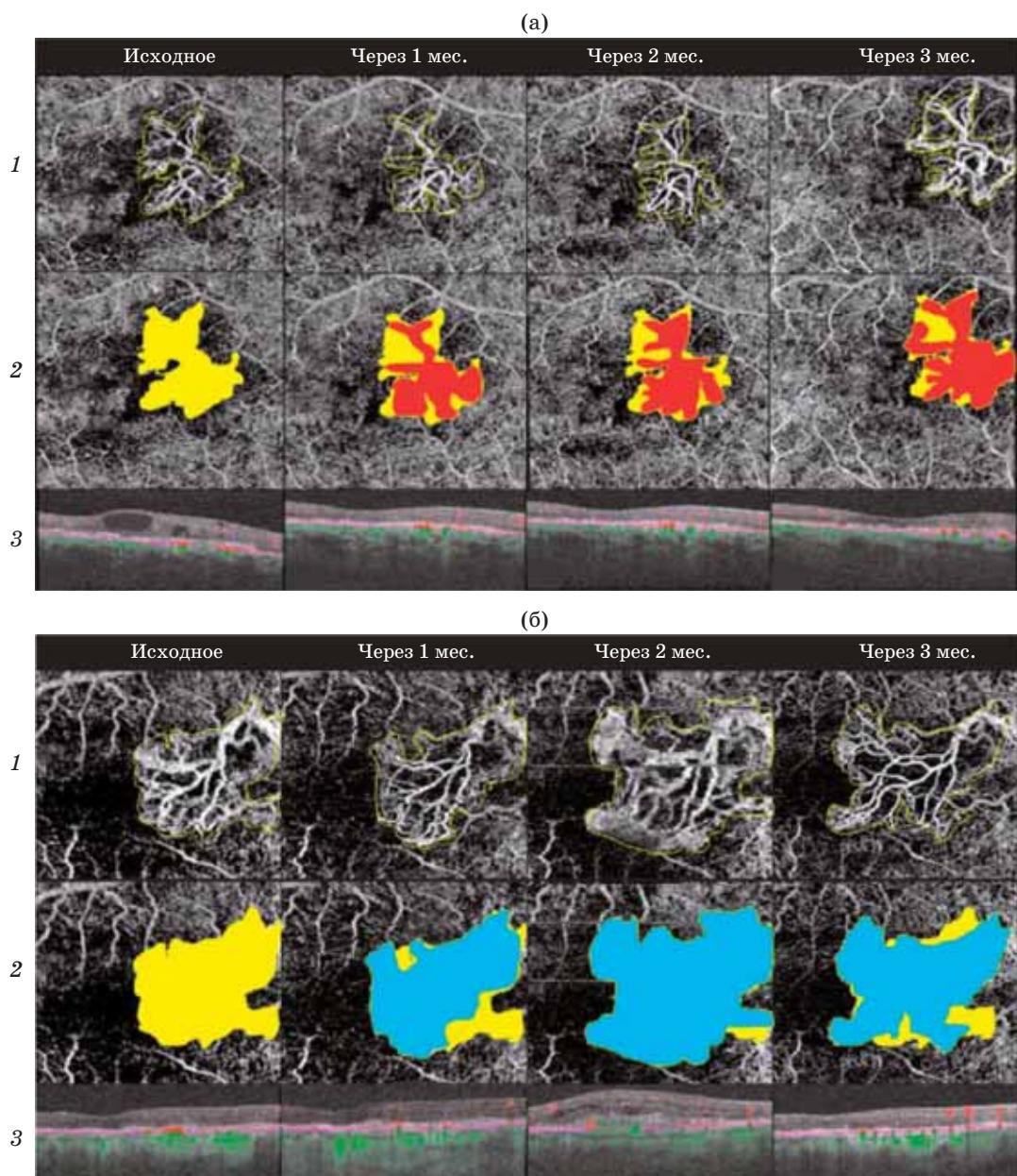


**Рис. 17.** Мультимодальная визуализация экссудативной ВМД с субретинальным фиброзом до и после анти-VEGF лечения. (1) — фундус-фотография; (2, 3) — в ранней и поздней фазе (кровоизлияние в центре фовеа); (4–6) — до лечения, ОКТВ-скан (4), ОКТА (5, размер 3×3 мм, сегментация — внешняя ретина) и увеличенная ОКТА (6) показывают фиброз с деревом обрезанных сосудов и яркое эллипсоидное поражение с кластером запутанных сосудов ХНВ (5 и 6); (7–9) — после лечения, ОКТВ-скан (7), ОКТА (8) и увеличенная ОКТА (9), соответственно. ХНВ не видна, но фиброз со своей сосудистой сетью не разрушен (8 и 9) (по [140]).

с периодической «обрезкой» ангиогенных сосудистых отростков и высвобождением VEGF не происходит нормализации сосудов при несистематическом антиангиогенном лечении. Подобный механизм работает при неоваскуляризации, в частности, в опухолях [130]. Таким образом, режим PRN может способствовать росту и, возможно, созреванию ХНВ. Поэтому анти-VEGF-терапия ВМД

должна учитывать как серьезность заболевания, так и динамику предыдущего лечения.

В подтверждение низкой эффективности анти-VEGF-терапии при лечении ВМД все новые публикации свидетельствуют о поиске как альтернативных методов лечения (см., например, раздел 3.3), так и других первопричин возникновения и факторов роста ВМД [124]. Яркий пример тому — работа



**Рис. 18.** Результаты первичной анти-VEGF-терапии ВМД (а) и аналогичного лечения после ранее вводимых инъекций (б). Для (а) и (б): ряд 1 — оценка размера ХНВ (сегментация слоя от внешней сетчатки до хориокапилляров, ОР-СС); ряд 2 — сравнение между базовой патологией (жёлтый) и текущей областью ХНВ (красный для (а) и синий для (б)); ряд 3 — В-сканы (по [18]).

**Таблица 5. Сравнение размера ХНВ (мм) и остроты зрения (ОЗ) между исходным уровнем и 3-м месяцем лечения в группах А и В [18].**

| Группы                 | Непрерывные переменные    | Базовая линия | Месяц       |             |             | Значимость* |
|------------------------|---------------------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                        |                           |               | 1           | 2           | 3           |             |
| A<br>N = 13<br>(naïve) | Размер ХНВ, $\text{мм}^2$ | 0,66±0,84     | 0,49±0,65   | 0,28±0,42   | 0,23±0,3    | P = 0,02    |
|                        | ОЗ (буквы)                | 57,54±20,52   | 57,14±24,58 | 58,07±26,05 | 64,15±22,32 | P = 0,009   |
| B<br>N = 12<br>(PRN)   | Размер ХНВ, $\text{мм}^2$ | 0,94±1,06     | 0,92±0,99   | 0,96±1,01   | 0,98±1,00   | P = 0,93    |
|                        | ОЗ (буквы)                | 64±11,78      | 64±17,67    | 56±25,25    | 62,66±26,36 | P = 0,4     |

\* Критерий Уилкоксона, P, вычислен между базовой линией и 3-м месяцем.

учёных Университета Толидо (США), которые выяснили, что воздействие света в голубом, синем и фиолетовом диапазоне спектра ведёт к повреждению сетчатки из-за образования скрученной формы ретинала (токсичная производная витамина А), приводя к отмиранию сосудов, питающих клетки сетчатки, в результате чего происходит макулодистрофия [131].

### 3.3. Комбинированная фотодинамическая и анти-VEGF-терапия ВМД

Увеличить интервал между сеансами ангиогенной терапии при лечении ВМД может, в том числе, её комбинация с фотодинамической терапией (ФДТ) [131, 132]. ХНВ обычно характеризуется инвазией новых кровеносных сосудов (эндотелиальных клеток и связанных перицитов) одновременно с инфильтрацией воспалительных и мезенхимальных клеток. ХНВ при ВМД — патогенез, включающий воспаление, ангиогенез и фиброз, однако доступные средства монотерапии направлены только на одну часть процесса ХНВ. Комбинированная терапия может действовать одновременно на разные

области патогенеза, что приводит к аддитивным эффектам. ФДТ снижает риск умеренной и тяжёлой потери зрения у пациентов с ХНВ при ВМД, но с побочным эффектом в виде хориоидальной гипоперфузии (рис. 19). Ишемия хориоидей и связанное с ней воспаление индуцируют пост-VEGF, что ведёт к рецидиву или новой локализации ХНВ, в то время как анти-VEGF-терапия препятствует росту новой ХНВ и активно воздействует на вновь созданные сосуды, незащищенные перицитами [132].

По данным многоцентровой программы EVEREST Study при ВМД комбинированная терапия показала результат не лучше монотерапии анти-VEGF [135, 138]. Однако в долговременном эксперименте лечения ВМД с помощью сочетанной ФДТ (на основе вертепорфина) и анти-VEGF-терапией средний интервал между лечением составлял в комбинации ФДТ с бевацизумаб (Авастин) шесть месяцев (шестикратное превышение над анти-VEGF-монотерапией), а с ранибизумаб (Луцентис) — четыре месяца. Не было обнаружено существенной разницы в анатомическом, а также функциональном зрении между бевацизумабом и ранибизумабом.

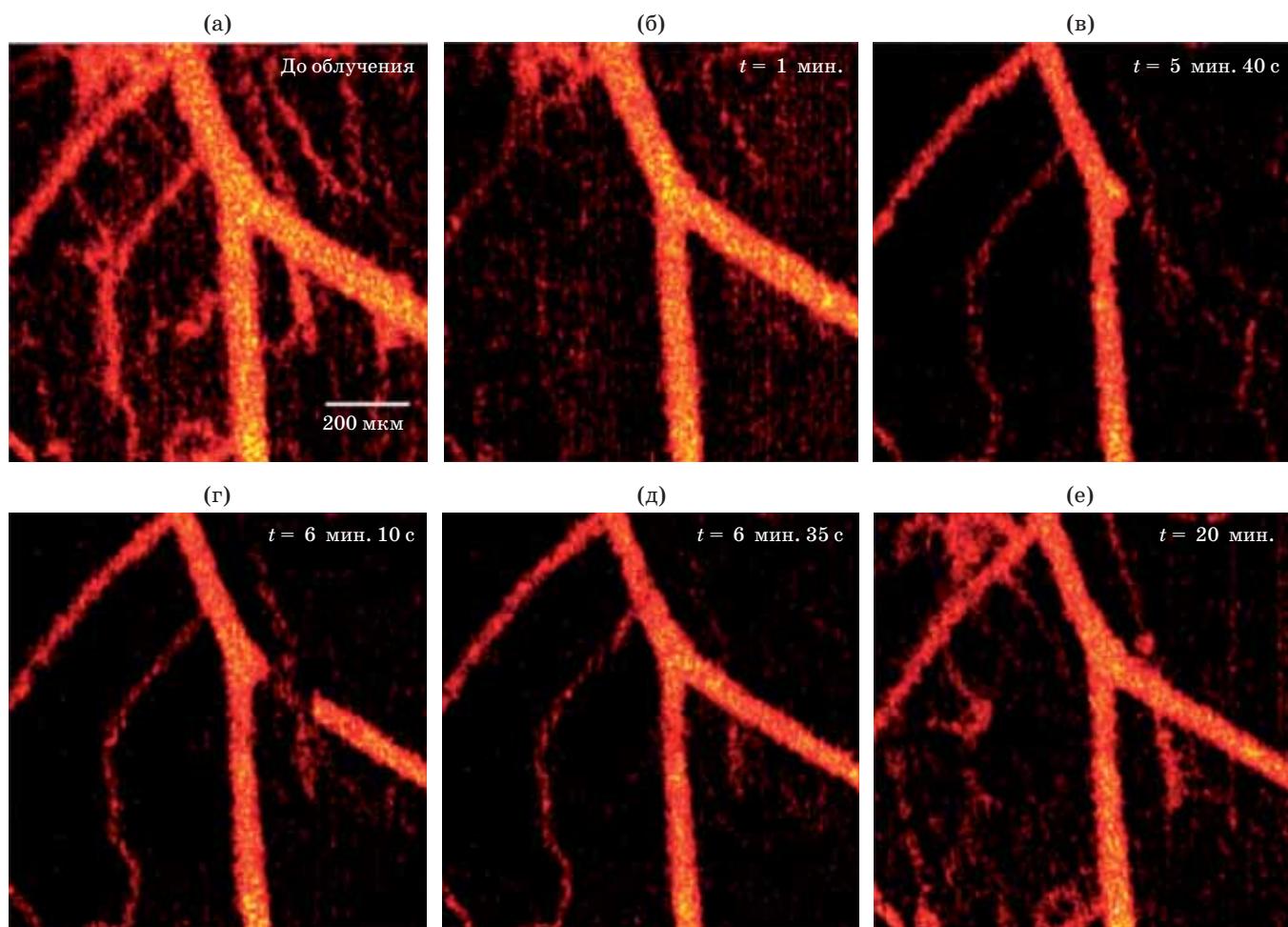


Рис. 19. Временная окклюзия сосудов при ФДТ (длительность лазерного облучения 10 мин, поперечное разрешение 15 мкм) (по [134]).

зумабом и ранибизумабом при использовании в комбинации с ФДТ. Отмечена стабилизация ОЗ в течение семи лет после комбинированной терапии при существенно большем PRN [136].

Похожий положительный результат наблюдается и при лечении окклюзии вен сетчатки в случае сочетанного воздействия анти-VEGF-терапии и лазерной коагуляции сетчатки [137]. Также комбинированное лечение (ФДТ + ранибизумаб) полиповидной васкулопатии хориоидеи (PCV) может снизить стоимость и тяжесть лечения [137].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОКТ-диагностика позволяет создавать *in vivo* 3D изображение сетчатки на глубине до 3 мм с разрешением 3–7 мкм. Анализ архитектуры современных ОКТ показал преимущество высокоскоростных SS-OCT на базе свип-лазеров с частотами повторения импульсов мегагерцового уровня, в том числе, для достижения практически необходимых полей зрения аппаратуры FOV = 100°.

Дополнительную информацию о патогенезе сетчатки могло бы дать измерение кровотока микросудистой сети с помощью допплеровской ОКТ. Однако возможность оценки скорости потоков 1–2 мм/с говорит о недостаточной чувствительности современных устройств D-OCT для анализа гемодинамики капилляров.

Оптическая когерентная ангиография (ОКТА), основанная на постобработке интерференционного сигнала высокоскоростной ОКТ, позволяет преодолеть этот недостаток.

ОКТА полезна для оценки ряда офтальмологических заболеваний, таких как глаукома, ВМД, окклюзия сосудов сетчатки, диабетическая ретинопатия. ОКТА даёт информацию о нарушении перфузии, микроаневризмах, неоваскуляризации, телеангиэкзазии сетчатки, ремоделировании капилляров, внутриретинальной жидкости и др.

В то же время ОКТА не свободна от ряда недостатков:

- имеет место «зависимость» изображения от алгоритма обработки, искажающей границы патологий;

## ЛИТЕРАТУРА

1. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P., Schuman J.S., Stinson W.G., Chang W., Hee M.R., Flotte T., Gregory K., Puliafito C.A., Fujimoto J.G. Optical coherence tomography // *Science*. 1991. V. 254(5035). P. 1178–1181.
2. Magdy M., Mahmoud L., Hagar K. Imaging choroidal neovascular membrane using en face swept-source optical coherence tomography angiography // *Clinical Ophthalmology*. 2017. V. 11. P. 1859–1869.
3. Tuchin V.V. *Handbook of optical biomedical diagnostics. Methods*. V. 2. WA. USA. Bellingham: SPIEPress PM263, 2016. 688 p.
4. Шпак А.А. Оптическая когерентная томография: проблемы и решения. М.: Издательство «Офтальмология», 2019. 148 с.
5. Астахов Ю.С., Белехова С.Г. Оптическая когерентная томография: как все начиналось и современные диагностические возможности методики // *Офтальмологические ведомости*. 2014. Т. VII. № 2. С. 60–68.

- в отличие от ФАГ, не диагностируются неактивные поражения, такие как утечка крови или плазмы из сосудов;

- не решена проблема коррекции артефактов саккадических движений глаз;

- отсутствует оценка абсолютной скорости кровотока.

Однако в перспективе эти проблемы могут быть решены повышением скорости сканирования ОКТ до десятков МГц с полной шириной спектра не менее 100 нм, что, возможно, может быть реализовано свип-лазером с дисперсионной синхронизацией мод SPML. Это второе поколение ОКТА сможет не только визуализировать с высоким разрешением гемодинамику сетчатки в поле зрения свыше 50°, но и в допплеровской модификации измерять *in vivo* абсолютную скорость её кровотоков.

При этом реально создание более чувствительных к кровотоку и менее подверженных артефакту движения «объёмных» и адаптивных ОКТА.

Однако крайне важным для развития ОКТА остается ответ на вопрос, сможет ли сверхскоростная ОКТ окончательно удалить артефакты движения при диагностике низкоконтрастной микросудистой сети глазного дна.

Тем не менее, ОКТА уже сейчас является серьезным дополнением к клиническим ФАГ и ОКТ в диагностике патогенеза, включая динамику заболевания, что важно при разработке новых методов лечения.

В частности, применение ОКТА в диагностике ХНВ при ВМД позволило количественно оценить важную роль интервала между сеансами анти-VEGF терапии, в том числе в комбинации с ФДТ, на лечение ВМД.

К тому же, просматривается и перспектива повышения производительности ОКТА при сокращении размеров и стоимости аппаратуры путём внедрения фотонно-интегральных микросхем, широко используемых в телекоммуникациях.

Авторы выражают благодарность кандидату физ.-матем. наук Сомсу Л.Н. за полезные обсуждения и помочь в подготовке рукописи к публикации.

6. Мелихова М.В., Гацу М.В. Феномен куполообразной макулы // Офтальмологические ведомости. 2018. Т. 11. № 1. С. 71–77.
7. Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Якубова Л.В., Хозиев Д.Д. Решетчатая пластинка склеры при глаукоме: биомеханические особенности и возможности их клинического контроля // Российский офтальмологический журнал. 2018. Т. 11 (3). С. 76–83.
8. Or C., Sabrosa A.S., Sorour O., Arya M., Waheed N. Use of OCTA, FA, and ultra-widefield imaging in quantifying retinal ischemia // Asia-Pacific J. Ophthalmology. 2018. V. 7(1). P. 1–6.
9. Singh A.S.G., Kolbitsch C., Schmoll T., Leitgeb R.A. Stable absolute flow estimation with Doppler OCT based on virtual circum papillary scans // Biomed. Opt. Express. 2010. V. 1(4). P. 1047.
10. Makita S., Hong Y., Yamanari M., Yatagai T., Yasuno Y. Optical coherence angiography // Opt Express. 2006. V. 14. P. 7821–7840.
11. Gao S.S., Jia Y., Zhang M., Su J.P., Liu G., Hwang T.S., Bailey S.T., Huang D. Optical coherence tomography angiography // IOVS. 2016. V. 57. P. OCT27–OCT36.
12. Spaide R.F. Volume-rendered angiographic and structural optical coherence tomography // Retina. 2015. V. 35(11). P. 2181–7.
13. Chen C., Wang R.K. Optical coherence tomography based angiography // Biomed. Opt. Express. 2017. V. 8(2). P. 1056–1082.
14. Шаимов Т.Б., Панова И.Е., Шаимов Р.Б., Шаимова В.А., Шаимова Т.А., Фомин А.В. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации // Вестник офтальмологии. 2015. № 5. С. 4–12.
15. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С., Руховец А.Г., Титаренко А.И. Информативность ОКТ-ангиографии в сочетании с исследованиями регионарной гемодинамики при окклюзии вен сетчатки // Офтальмологические ведомости. 2017. Т. 10. № 2. С. 40–48.
16. Аникина М.А., Матненко Т.Ю., Лебедев О.И. Оптическая когерентная томография-ангиография: перспективный метод в офтальмологической диагностике // Практическая медицина. 2018. Т. 3(114). P. 7–10.
17. Tan O., Jia Y., Wei E., Huang D. Clinical applications of Doppler OCT and OCT angiography // Optical Coherence Tomography / Ed. by Drexler W., Fujimoto J.G. Springer International Publishing, 2015. P. 1413–1459.
18. Miere A., Oubrahim H., Amoroso F., Butori P., Astroz P., Semoun O., Bruyere E., Pedinielli A., Addou-Regnard M., Jung C., Cohen S.Y., Souied E.H. Optical coherence tomography angiography to distinguish changes of choroidal neovascularization after Anti-VEGF therapy: monthly loading dose versus Pro Re Nata Regimen // J. of Ophthalmology. 2018. Article ID 3751702. P. 1–7.
19. Golas L., Schechet S.A., Skondra D., Hariprasad S.M. Developments in intraoperative OCT and heads-up assisted surgical viewing // Retinal Physician. 2018. V. 15. Iss. Jan/Feb. P. 45–48.
20. Pfäffle C., Spahr H., Hillmann D., Sudkamp H., Feanke G., Koch P., Hüttmann G. Reduction of frame rate in full-field swept-source optical coherence tomography by numerical motion correction // Biomed. Opt. Express. 2017. V. 8(3). P. 1499.
21. Poddar R., Migacz J.V., Schwartz D.M., Werner J.S., Gorczyńska I. Challenges and advantages in wide-field optical coherence tomography angiography imaging of the human retinal and choroidal vasculature at 1.7-MHz A-scan rate // Biomedical Optics. 2017. V. 22(10). P. 106018-1–14.
22. Алябьева Ж.Ю. Новые горизонты сканирующей лазерной офтальмоскопии // Клиническая офтальмология. 2005. № 1. С. 4.
23. Smith C. Basic confocal microscopy // Current Protocols in Molecular Biology. 2008. P. S81.
24. Серебряков В.А., Бойко Э.В., Ян А.В. Когерентная томография в диагностике офтальмологических заболеваний. Пособие. СПб.: ВМедА, 2013. 57 с.
25. Buteikienė D., Paunksnis A., Barzdžiukas V., Žaliūnienė D., Balčiūnienė J.V., Jegelevičius D. Correlations between digital planimetry and optical coherence tomography. Confocal scanning laser ophthalmoscopy in assessment of optic disc parameters // Medicina (Kaunas). 2012. V. 48(3). P. 150–158.
26. Cunha-Vaz J., Koh A. (eds). Imaging techniques // ESASO course series. 2018. V. 10. P. 1–18.
27. Kernt M., Schaller U.C., Stumpf C., Ulbig M.W., Kampik A., Neubauer A.S. Choroidal pigmented lesions imaged by ultra-wide-field scanning laser ophthalmoscopy with two laser wavelengths (Optomap) // Clinical Ophthalmology. 2010. V. 4. P. 829–836.
28. Podoleanu A.Gh. Review article: Optical-coherence tomography // The British Journal of Radiology. 2005. V. 178. P. 976–988.
29. Maheshwari A., Choma M.A., Izatt J.A. Heterodyne swept-source optical coherence tomography for complete complex conjugate ambiguity removal // Biomedical Optics. 2005. V. 10(6). P. 064005.
30. Fujimoto J., Swanson E. The development, commercialization, and impact of optical coherence tomography // IOVS. 2016. V. 57(9). P. OCT1–OCT13.

31. *De Boer J.F., Leetgeb R., Wolkowski M.* Twenty-five years of optical coherence tomography: the paradigm shift in sensitivity and speed provided by Fourier domain OCT // *Biomed. Optics Express.* 2017. V. 8(7). P. 3248–3280.
32. *Кальянов А.Л., Лычагов В.В., Лякин Д.В., Перепелицына О.А., Рябухо В.П.* Оптическая низкокогерентная интерферометрия и томография. Учебное пособие под редакцией проф. Рябухо В.П. Саратов, 2009. 86 с.
33. *Drexler W.* Ultrahigh-resolution and functional OCT // *Light Source Technology & Applications.* Vienna: Medical University, 2005. 58 с.
34. *Drexler W.* Ultrahigh-resolution optical coherence tomography // *Journal of Biomedical Optics.* 2004. V. 9. P. 47–74.
35. *Fercher A.F., Hitzenberger C.K., Kamp G., El-Zaiat S.Y.* Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry // *Opt. Commun.* 1995. V. 117. P. 43–48.
36. *Мазуренко Ю.Т., Папаян Г.В.* Способ получения изображений внутренней структуры объектов // Патент РФ № 2184347. 2002. Приоритет от 09.08.2000. (Mazurenko Yu.T., Papajan G.V. Process generating images of internal structure of objects // Patent RU02184347 2002. Grant application 09.08.2000)
37. *Мазуренко Ю.Т., Папаян Г.В.* Спектральная гетеродинная томография // *Опт. и спектр.* 2004. Т. 96. С. 324–331. (Mazurenko Yu.T., Papajan G.V. Spectral heterodyne tomography // *Optics and Spectroscopy.* 2004. V. 9(2). P. 268–274).
38. *Leitgeb R., Hitzenberger C.K., Fercher A.F.* Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography // *Opt. Express.* 2003. V. 11(8). P. 889.
39. *De Boer J.F., Cense B., Park B.H., Pierce M.C., Tearney G.J., Bouma B.E.* Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography // *Opt. Lett.* 2003. V. 28(21). P. 2067–2069.
40. *Choma M.A., Sarunic M.V., Yang C.H., Izatt J.A.* Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography // *Opt. Express.* 2003. V. 11(18). P. 2183–2189.
41. *Makita S., Fabritius T., Yasuno Y.* Full-range, high-speed, high-resolution 1- $\mu$ m spectral-domain optical coherence tomography using BM-scan for volumetric imaging of the human posterior eye // *Optics Express.* 2008. V. 16(12). P. 8406–20.
42. *Sull A.C., Vuong L.N., Srinivasany V.J., Witkin A.J., Wojtkowski M., Fujimoto J.G., Duker J.S.* The evolution of spectral-domain optical coherence tomography // *Retina Today.* 2008. P. 39–44.
43. *Mazurenko Y.* Information aspects of optical coherence tomography // *Proc. of SPIE.* 2006. V. 6162. P. 616201-1–616201-11.
44. *Klein T., Huber R.* High-speed OCT light sources and systems [Invited] // *Biomedical Optics Express.* 2017. V. 8(2). P. 828–859.
45. *Götzinger E., Pircher M., Leitgeb R.A., Hitzenberger C.K.* High speed full range complex spectral domain optical coherence tomography // *Opt. Express.* 2005. V. 13(2). P. 583–594.
46. *Fercher A.F., Leitgeb R., Hitzenberger C.K., Sattmann H., Wojtkowski M.* Complex spectral interferometry OCT // *Proc. of SPIE.* 1999. V. 3564. P. 173–178.
47. *Vakhin A.B., Peterson K.A., Wood W.R., Kane D.J.* Differential spectral interferometry: an imaging technique for biomedical applications // *Optics Letters.* 2003. V. 28(15). P.1332–1334.
48. *Poddar R., Migacz J.V., Schwartz D.M., Werner J.S., Gorczynska I.* Challenges and advantages in wide-field optical coherence tomography angiography imaging of the human retinal and choroidal vasculature at 1.7-MHz A-scan rate // *Biomedical Optics.* 2017. V. 22(10). P. 106018-1–14.
49. *Kocaoglu O.P., Turner T.L., Liu Z., Miller D.T.* Adaptive optics optical coherence tomography at 1 MHz // *Biomed. Opt. Express.* 2014. V. 5(12). P. 4186.
50. *Huber R., Wojtkowski M., Fujimoto J.G.* Fourier domain mode locking (FDML): A new laser operating regime and applications for optical coherence tomography // *Optics Express.* 2006. V. 14(8). P. 3225–3227.
51. *Eigenwillig Ch.M.* New rapidly wavelength-swept light sources for optical coherence tomography and picosecond pulse generation // Dissertation an der Fakultät für Physik der Ludwig-Maximilians-Universität. München, den 14.08.2012. S. 162.
52. *Huber R., Adler D.C., Fujimoto J.G.* Buffered Fourier domain mode locking: unidirectional swept laser sources for optical coherence tomography imaging at 370,000 lines/s // *Optics Letters.* 2006. V. 31(20). P. 2975–2977.
53. *Jun C., Villiger M., Oh W., Bouma B.E.* All-fiber wavelength swept ring laser based on Fabry–Perot filter for optical frequency domain imaging // *Opt Express.* 2014. V. 22(21). P.25805.
54. *Wieser W., Biedermann B.R., Klein T., Eigenwillig C.M., Huber R.* Multi-megahertz OCT: High quality 3D imaging at 20 million A-scans and 4.5 G Voxels per second // *Optics Express.* 2010. V. 18(14). P. 14685–14704.
55. *Gorczynska I., Migacz J.V., Zawadzki R.J., Capps A.G., Werner J.S.* Comparison of amplitude-decorrelation, speckle-variance and phase-variance OCT angiography methods for imaging the human retina and choroid // *Biomed. Opt. Express.* 2016. V. 7(3). P. 911–942.
56. *Dhalla Al-H., Izatt J.A.* Complete complex conjugate resolved heterodyne swept-source optical coherence tomography using a dispersive optical delay line // *Biomedical Optics Express.* 2011. V. 2(5). P. 1218–1232.

57. *Dhalla Al-H., Nankivil D., Izatt J.A.* Complex conjugate resolved heterodyne swept source optical coherence tomography using coherence revival // *Biomedical Optics Express*. 2012. V. 3(3). P. 633–649.

58. *Grulkowski I., Manzanera S., Cwiklinski L., Sobczuk F., Karnowski K., Artal P.* Swept source optical coherence tomography and tunable lens technology for comprehensive imaging and biometry of the whole eye // *Optica*. 2018. V. 5(1). P. 52–59.

59. *Tao Y.K., Srivastava S.K., Ehlers J.P.* Microscope-integrated intraoperative OCT with electrically tunable focus and heads-up display for imaging of ophthalmic surgical maneuvers // *Biomed. Opt. Express*. 2014. V. 5(6). P. 1877–1885.

60. *Dhalla A., Nankivil D., Bustamante T., Kuo A., Izatt J.A.* Simultaneous swept source optical coherence tomography of the anterior segment and retina using coherence revival // *Optics Letters*. 2012. V. 37(11). P. 1883–1885.

61. *FDML-1060 /1.5 MHz swept laser source* // *Optores*. 2015. *ProductInfo*. ([www.optores.com](http://www.optores.com), электронный ресурс)

62. *Kolb J.P., Draxinger W., Klee J., Pfeiffer T., Eibl M., Klein T., Wieser W., Huber R.* Live video rate volumetric OCT imaging of the retina with multi-MHz A-scan rates // *PLoS ONE*. 2019. V. 14(3): e0213144. P. 1–20.

63. *Tozburun S., Siddiqui M., Vakoc B.J.* A rapid, dispersion-based wavelength-stepped and wavelength-swept laser for optical coherence tomography // *Optics Express*. 2014. V. 22(3). P. 3414.

64. *Tozburun S., Blatter C., Siddiqui M., Meijer E.F.J., Vakoc B.J.* Phase-stable Doppler OCT at 19 MHz using a stretched-pulse mode-locked laser // *Biomedical Optics Express*. 2018. V. 9. No. 3. P. 952–961.

65. *Khazaeinezhad R., Siddiqui M., Vakoc C.B.J.* 16 MHz wavelength-swept and wavelength-stepped laser architectures based on stretched-pulse active mode locking with a single continuously chirped fiber Bragg grating // *Optics Letters*. 2017. V. 42(10). P. 2046–2049.

66. *Wang Z., Lee H.C., Vermeulen D., Chen L., Nielsen T., Park S.Y., Ghaemi A., Swanson E., Doerr C., Fujimoto J.* Silicon photonic integrated circuit swept-source optical coherence tomography receiver with dual polarization, dual balanced, in-phase and quadrature detection // *Biomed Opt Exp*. 2015. V. 6(7). P. 2562–2574.

67. *Kesia A.* Section 510(k) // *Carl Zeiss Meditec Inc*. Oct. 26. 2016. P. 7.

68. ГОСТ «Лазерная безопасность. Общие требования безопасности при разработке и эксплуатации лазерных изделий». М. 1996. (<http://docs.cntd.ru/document/gost-r-50723-94>, электронный ресурс)

69. E. C. (IEC), “Safety of laser products,” in IEC 60825–1 (3rd edition 2014).

70. *Sousa D.C., Breda J., Pinto L.A.* Optical coherence tomography angiography // *Eye Wiki* / Ed. by Breda J. MD. May 26. 2017. P. 43–82.

71. *Серебряков В.А., Бойко Э.В., Ян А.В.* Оптико-акустический мониторинг температуры сетчатки при лазерной терапии в режиме реального времени // *Оптический журнал*. 2014. V. 81(6). P. 14–26. (*Journal of Optical Technology*. 2014. V. 81(6). P. 312)

72. *Coleman D.J., Silverman R.H., Chabi A., Rondeau M., Shung K.K., Cannata J., Lincoff H.* High-resolution ultrasonic imaging of the posterior segment // *Ophthalmology*. 2004. V. 111. P. 1344–1351.

73. *Silverman R.H., Ketterling J.A., Mamou J., Coleman D.J.* Improved high-resolution ultrasonic imaging of the eye // *Arch Ophthalmol*. 2008. V. 126(1). P. 94–97.

74. *Meng J., Ding Z.* Optical Doppler tomography with short-time Fourier transform and Hilbert transform // *Proc. of SPIE*. 2007. V. 6826. P. 682602-1.

75. *Wang R.K.* Optical microangiography: a label free 3D imaging technology to visualize and quantify blood circulations within tissue beds in vivo // *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron*. 2010. V. 16(3). P. 545–554.

76. *Kim D., Fingler Y.J., Werner J.S., Schwartz D.M., Fraser S.E., Zawadzki R.J.* In vivo volumetric imaging of human retinal circulation with phase-variance optical coherence tomography // *Biomed. Opt. Express*. 2011. V. 2(6). P. 1503–1513.

77. *Chen Z., Zhao Y., Srinivas S.M., Nelson J.S., Prakash N., Frostig R.D.* Optical doppler tomography // *IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron*. 1999. V. 5(4). P. 1134.

78. *Zhao Y., Chen Z., Saxon C., Xiang S., de Boer J.F., Nelson J.S.* Phase-resolved optical coherence tomography and optical Doppler tomography for imaging blood flow in human skin with fast scanning speed and high velocity sensitivity // *Optics Letters*. 2000. V. 25(2). P. 114–116.

79. *Schaefer A.W., Reynolds J.J., Marks D.L., Boppart S.A.* Real-time digital signal processing-based optical coherence tomography and Doppler optical coherence tomography // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2004. V. 51(1). P. 186–190.

80. *Liu G., Chen Z.* Phase-resolved doppler optical coherence tomography // *Sel. Top. in Optical Coherence Tomography*. ISBN: 978-953-51-0034-8. 2012. P. 41–64.

81. *An L., Qin J., Wang R.K.* Ultrahigh sensitive optical microangiography for in vivo imaging of microcirculations within human skin tissue beds // *Opt. Express*. 2010. V. 18(8). P. 8220.

82. *Braaf B., Vermeer K.A., Vienola K.V., de Boer J.F.* Angiography of the retina and the choroid with phase-resolved OCT using interval-optimized backstitched B-scans // *Opt. Express*. 2012. V. 20(18). P. 20516–20534.

83. *Makita S., Fabritiusa T., Yasunoa Y.* Blood flow imaging at deep posterior human eye using 1  $\mu$ m spectral-domain optical coherence tomography // Proc. of SPIE. 2009. V. 7168. P. 716808-1.

84. *Zhang J., Nelson J.S., Chen Z.P.* Removal of a mirror image and enhancement of the signal-to-noise ratio in Fourier-domain optical coherence tomography using an electro-optic phase modulator // Opt. Lett. 2005. V. 30(2). P. 147.

85. *Kim D.Y., Werner J.S., Zawadzki R.J.* Comparison of phase-shifting techniques for in vivo full-range, high-speed Fourier-domain optical coherence tomography // J. Biomed. Opt. 2010. V. 15(5). P. 056011.

86. *Motaghiannezam S.M.R., Koos D., Fraser S.E.* Differential phase-contrast, swept-source optical coherence tomography at 1060 nm for in vivo human retinal and choroidal vasculature visualization // Biomed. Optics. 2012. V. 17(2). P. 026011.

87. *Choudhury N., Chen F., Shi X., Nuttall A.L., Wang R.K.* Volumetric imaging of blood flow within cochlea in gerbil in vivo // IEEE J. Sel. Top. Quant. Electron. 2009. V. 99. P. 1–6.

88. *Zhang A., Zhang Q., Chen C., Wang R.K.* Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison // Biomedical Optics. 2015. V. 20(10). P. 100901-1–13.

89. *Ren H., Wang Y., Nelson J. S., Chen Z.* Power optical Doppler tomography imaging of blood vessel in human skin and M-mode Doppler imaging of blood flow in chick coelioallantoic membrane // Proc. of SPIE. 2003. V. 4956. P. 225–231.

90. *Wang R.K., Ma Z., Kirkpatrick S.J.* Tissue Doppler optical coherence elastography for real time strain rate and strain mapping of soft tissue // Appl. Phys. Lett. 2006. V. 89(14). P. 144103.

91. *Fonseca-Pinto R.A* New tool for nonstationary and nonlinear signals: The Hilbert–Huang transform in biomedical applications // Biomed Engineering Trends in Electronics, Communications and Software. Chapter 15. 2011. P. 481–504.

92. *Zhao Y., Chen Z., Ding Z., Ren H., Nelson J.S.* Real-time phase-resolved functional optical coherence tomography by use of optical Hilbert transformation // Optics Letters. 2002. V. 27(2). P. 98–100.

93. *Wang R.K., Subhash H.* Optical microangiography: Theory and application // 2012. Chapter 10. P. 197–258. DOI: 10.1002/9783527651238.ch10.

94. *Huang S., Shen M., Zhu D., Chen Q., Shi C., Chen Z., Lu F.* In vivo imaging of retinal hemodynamics with OCT angiography and Doppler OCT // Biomed. Opt. Express. 2016. V. 7(2). P. 663–676.

95. *Ruminski D.L., Bukowska D., Gorczyńska I.* Angiogram visualization and total velocity blood flow assessment based on intensity information analysis of OCT data // Proc. of SPIE. 2012. V. 8213. P. 821306-1.

96. *Reif R., Wang R.K.* Label-free imaging of blood vessel morphology with capillary resolution using optical microangiography // Quant Imaging Med Surg. 2012. V. 2(3). P. 207–212.

97. *Fingler J., Schwartz D., Yang C., Fraser S.E.* Mobility and transverse flow visualization using phase variance contrast with spectral domain optical coherence tomography // Opt Express. 2007. V. 15(20). P. 12636–12653.

98. *Liu G., Jia Y., Pechauer A.D., Chandwani R., Huang D.* Split-spectrum phase-gradient optical coherence tomography angiography // Biomed. Opt. Express. 2016. V. 7(8). P. 2943–2954.

99. *Tao Y.K., Davis A.M., Izatt J.A.* Single-pass volumetric bidirectional blood flow imaging spectral domain optical coherence tomography using a modified Hilbert transform // Opt. Express. 2008. V. 16(16). P. 12350–12361.

100. *Reif R., Qin J., An L., Zhi Z., Dziennis S., Wang R.* Quantifying optical microangiography images obtained from a spectral domain optical coherence tomography system // Int. J. Biomed. Imaging. 2012. ArticleID 509783. 11 p.

101. *Xu J., Song S., Li Y., Wang R.* Complex-based OCT angiography algorithm recovers microvascular information superior to amplitude or phase-based algorithm in phase-stable systems // Phys. Med. Biol. 2018. V. 63(1). P. 1–29.

102. *Jia Y., Tan O., Tokayer J., Potsaid B., Wang Y., Liu J.J., Kraus M.F., Subhash H., Fujimoto J.G., Hornegger J., Huang D.* Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography // Opt. Express. 2012. V. 20(4). P. 4710–4725.

103. *Li X.-X., Wu W., Zhou H., Deng J.-J., Zhao M.-Y., Qian T.-W., Yan C., Xu X., Yu S.-Q.* A quantitative comparison of five optical coherence tomography angiography systems in clinical performance // Int J Ophthalmol. 2018. V. 11(11). P. 1784–1795.

104. *Munk M.R., Giannakaki-Zimmermann H., Berger L., Huf W., Ebneter A., Wolf S., Zinkernagel M.S.* OCT-angiography: A qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices // PLOS ONE. 2017. V. 12(5). P. 1–14.

105. *Cole E.D., Duker J.S.* OCT technology: Will we be “swept” away? // Review of ophtalmology. 7 April 2017. P. 12–18.

106. *Zhang Q., Zheng F., Motulsky E.H., Gregori G., Chu Z., Chen C.-L., Li C., de Sisternes L., Durbin M., Rosenfeld P.J., Wang R.K.* A novel strategy for quantifying choriocapillaris flow voids using swept-source OCT angiography // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018. V. 59. P. 203–211.

107. *Spaide R., Klanck Jr.J., Cooney M.J.* Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography // JAMA Ophthalmology. 2015. V. 133(1). P. 45–50.

108. *Campbel J.P., Zhang M., Hwang T.S., Bailey S.T., Wilson D.J., Jia Y., Huang D.* Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography // *Scientific Reports*. 2017. V. 7. № 42201. 11 p.

109. *Spaide R.F., Curcio C.A.* Evaluation of segmentation of the superficial and deep vascular layers of the retina by optical coherence tomography angiography instruments in normal eyes // *JAMA Ophthalmology*. 2017. P. E1–E4.

110. *Carl Zeiss Meditec Inc. PLEX Elite 9000* // [www.zeiss.commed](http://www.zeiss.commed). 2016.

111. *Kolb J.P., Klein T., Kufner C.L., Wieser W., Neubauer A. S., Huber R.* Ultra-widefield retinal MHz-OCT imaging with up to 100 degrees viewing angle // *Biomed. Opt. Express*. 2015. V. 6(5). P. 1534–1552.

112. *Popescu D., Hewko M.D., Sowa M.G.* Speckle noise attenuation in optical coherence tomography by compounding images acquired at different positions of the sample // *Opt. Commun.* 2007. V. 269. P. 247–251.

113. *Fingler J., Schwartz D., Yang C., Fraser S.E.* Mobility and transverse flow visualization using phase variance contrast with spectral domain optical coherence tomography // *Optics Express*. 2007. V. 15(20). P. 12635–12653.

114. *Zhang Q., Huang Y., Zhang T., Kubach S., An L., Laron M., Sharma U., Wang R.K.* Wide-field imaging of retinal vasculature using optical coherence tomography-based microangiography provided by motion tracking // *J. Biomed. Opt.* 2015. V. 20(6). P. 066008-1–9.

115. *Kraus M.F., Potsaid B., Mayer M.A., Bock R., Baumann B., Liu J.J., Hornegger J., Fujimoto J.G.* Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns // *Biomed. Opt. Express*. 2012. V. 3(6). P. 1182.

116. *Xu J., Wei X., Yu L., Zhang C., Xu J., Wong K.K.Y., Tsia K.K.* High-performance multi-megahertz optical coherence tomography based on amplified optical time-stretch // *Biomed. Opt. Express*. 2015. V. 6. No. 4. P. 1340–1350.

117. *Bussel I.* Exploring the clinical utility of swept-source OCT // *Ophthalmology Management. Glaucoma Physician*. 2017. V. 21. P. 36–39.

118. *Baumann B., Potsaid B., Kraus M.F., Liu J.J., Huang D., Hornegger J., Cable A., Duker J.S., Fujimoto J.G.* Total retinal blood flow measurement with ultrahigh speed swept source/Fourier domain OCT // *Express*. 2011. V. 2(6). P. 1539.

119. *Li A., Du C., Pan Y.* Volumetric absolute blood flow measurement with fully connected vasculature network using Doppler optical coherence tomography // *Proc. SPIE 10867. Optical Coherence Tomography and Coherence Domain Optical Methods in Biomedicine XXIII*. 2019. V. 108672I. P. 21–54.

120. *Shahlaee A., Pefkianaki M., Hsu J., Ho A.C.* Measurement of foveal avascular zone dimensions and its reliability in healthy eyes using optical coherence tomography angiography // *Am. J. Ophthalmol.* 2016. V. 161. P. 50–55.

121. *Liu R., Qin J., Wang R.K.* Motion-contrast laser speckle imaging of microcirculation within tissue beds in vivo // *Biomed Optics*. 2013. V. 18(6). P. 060508-1–3.

122. *Salas M., Drexler W., Levecq X., Lamory B., Ritter M., Prager S., Hafner J., Schmidt-Erfurth U., Pircher M.* Multi-modal adaptive optics system including fundus photography and optical coherence tomography for the clinical setting // *Biomed. Opt. Express*. 2016. V. 7(5). P. 1783–1796.

123. *Salas M., Augustin M., Ginner L., Kumar A., Baumann B., Leitgeb R., Drexler W., Prager S., Hafner J., Schmidt-Erfurth U., Pircher M.* Visualization of micro-capillaries using optical coherence tomography angiography with and without adaptive optics // *Biomed. Opt. Express*. 2017. V. 8(1). P. 207–222.

124. *Шмидт У., Салас М., Лайтмеб Р.* Не в бровь, а в глаз // [euronews.com](http://euronews.com). Футурис. Университетская клиника. Вена. Австрия. 9 ноября 2018.

125. *Witkin A.J., Vuong L.N., Srinivasan V.J., Gorczynska I., Reichel E., Baumal C.R., Rogers A., Schuman J., Fujimoto J.G., Duker J.S.* High-speed ultrahigh resolution optical coherence tomography before and after Ranibizumab for age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2009. V. 116(5). P. 956–963.

126. *Zheng F., Zhang Q., Motulsky E.H., Dias J.R., Chen C., Chu Z., Miller A.R., Feuer W., Gregori G., Kubach S., Durbin M.K., Wang R.K., Rosenfeld P.J.* Comparison of neovascular lesion area measurements from different swept-source OCT angiographic scan patterns in age-related macular degeneration // *IOVS*. 2017. V. 58. P. 5098–5104.

127. *Измайлова А.С.* Новые методы диагностики и лечения возрастной макулодистрофии // *Офтальмология*. 2010. Т. 7. № 3. С. 32–35.

128. *Souied E.H., Miere A., Cohen Y., Semoun O., Querques G.* Optical coherence tomography angiography of fibrosis in age-related macular degeneration // *OCT Angiography in Retinal and Macular Diseases. DevOphthalmol / Ed. by Bandello F., Souied E.H., Querques G. Basel. Karger*. 2016. V. 56. P. 86–90.

129. *Gong J., Yu S., Gong Y., Wang F., Sun X.* The diagnostic accuracy of optical coherence tomography angiography for neovascular age-related macular degeneration: A comparison with fundus fluorescein angiography // *Ophthalmology*. 2016. Article ID 7521478. P. 1–8.

130. *Spaide R.* Optical coherence tomography angiography signs of vascular abnormalization with antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization // *Am J Ophthalmol*. 2015. V. 160(1). P. 6–16.

131. *Ratnayake K., Payton J.L., Lakmal O., Karunaratne A.* Blue light excited retinal intercepts cellular signaling // *Scientific Reports*. 2018. V. 8:10207. P. 1–16.

132. Серебряков В.А., Папаян Г.В., Астахов Ю.С., Овнанян А.Ю. Альтернативный подход к лазерным методам лечения сосудистых патологий глаза // Оптический журнал. 2014. Т. 81(11). С. 15–30. (J. Optical Technology. 2014. V. 81(11). P. 631–641).

133. Veritti D., Sarao V., Lanzetta P. Update on combination therapy in wet age-related macular degeneration // Expert Rev Ophthalmol. 2010. V. 5(5). P. 681.

134. Mariampillai A. Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography // Optics Letters. 2008. V. 33(13). P. 1530.

135. Koh A., Lee W.K., Chen L.-J., Chen S.-J., Hashad Y., Kim H., Lai T.Y., Pilz S., Ruamviboonsuk P., Ptokaji E., Weisberger A., Lim T.H. EVEREST study // Retina. 2012. V. 32(8). P. 1453–1464.

136. Rishi E., Rishi P., Sharma V., Koundanya V., Athanikar R. Long-term outcomes of combination photodynamic therapy with ranibizumab or bevacizumab for treatment of wet age-related macular degeneration // Ophthalmology. 2016. V. 9(2). P. 87–92.

137. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А., Овнанян А.Ю. Широкопольная флуоресцентная ангиография при окклюзиях вен сетчатки: новый взгляд на известное заболевание // Актуальные проблемы лазерной медицины. Сб. Научных трудов под ред. Петрищева Н.Н. СПб. 2016. С. 36–46.

138. Sing S.R., Ani J.C. Decoding EVEREST II and PLANET // Retinal Physician. 2018. V. 15. P. 40, 42, 61.

139. Ishibazawa A., Mehta N., Sorour O., Braun P., Martin S., Alibhai A.Y., Saifuddin A., Arya M., Baumal C.R., Duker J.S., Waheed N.K. Accuracy and reliability in differentiating retinal arteries and veins using wide field en face OCT angiography // Trans Vis Sci Tech. 2019. V. 8(3):60, <https://doi.org/10.1167/tvst.8.3.60>

140. Darwish A. OCT angiography for the evaluation of wet age related macular degeneration // EC Ophthalmology. 2017. V. 6.1. P. 6-18.