

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.П. КОРОЛЕВА»
(САМАРСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Демин Никита Сергеевич

**ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СИСТЕМА АНАЛИЗА БИОМЕДИЦИНСКИХ
ДАННЫХ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ ПРИ
ЛАЗЕРОКОАГУЛЯЦИИ СЕТЧАТКИ ГЛАЗА**

2.2.12 Приборы, системы и изделия медицинского назначения

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Научный руководитель:

Ильясова Наталья Юрьевна

доктор технических наук, доцент

САМАРА – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1 Диабетическая ретинопатия, способы лечения. интеллектуальные методы анализа биомедицинских данных.	12
1.1 Диабетическая ретинопатия и подходы к её лечению	12
1.2 Интеллектуальные методы анализа биомедицинских данных	19
1.3 Интеллектуальная система анализа биомедицинских данных	22
Выводы по главе 1	24
Глава 2 Сегментация изображений глазного дна.....	26
2.1 Текстурные признаки	26
2.2 Дискриминантный анализ.....	32
2.3 Семантическая сегментация с помощью нейронных сетей	35
2.4 Экспериментальные исследования сегментации глазного дна.....	38
Выводы по главе 2	44
Глава 3 Сегментация данных оптической когерентной томографии	45
3.1 Метод выделения сетчатки глаза на снимках оптической когерентной томографии на основе кластеризации	46
3.2 Метод выделения сетчатки глаза на снимках оптической когерентной томографии на основе свёрточных нейронных сетей	51
3.3 Экспериментальные исследования сегментации сетчатки глаза на снимках ОКТ.....	53
Выводы по Главе 3	56
Глава 4 Выделение области лазерного воздействия.....	57
4.1 Выделение зоны макулярного отёка на основе совместной обработки снимков глазного дна и данных ОКТ	57
4.1.1 Совмещение снимков глазного дна и данных оптической когерентной томографии.....	59
4.2 Выделение области макулярного отёка с помощью нейронных сетей.....	73
4.3 Экспериментальные исследования методов выделения области лазерного воздействия.....	76
Выводы по Главе 4.....	83
Глава 5 Дифференциальная диагностика отёка сетчатки.....	84
5.1 Количественный анализ хориоидеи на изображениях ОКТ.....	85
5.2 Детекция друз на снимках оптической когерентной томографии.....	88

5.3 Обнаружение области макулы.....	95
Выводы по Главе 5.....	97
Заключение.....	99
Список литературы.....	101
Приложение А: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ	110
Приложение Б: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ	111
Приложение В: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ	112
Приложение Г: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ	113
Приложение Д: Акт о внедрении результатов диссертационной работы в ГБУЗ «СОКОБ им Т.И. Ерошевского»	114
Приложение Е: Акт о внедрении результатов диссертационной работы в ФГБОУ ВО СамГМУ	115
Приложение Ж: Акт о внедрении результатов диссертационной работы в ФГАОУ ВО «Самарский университет»	116

ВВЕДЕНИЕ

Диссертация посвящена разработке и исследованию новых методов, алгоритмов и информационных систем интеллектуального анализа изображений глазного дна и оптической когерентной томографии сетчатки глаза, а также созданию на их основе интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений при операции лазерокоагуляции.

Актуальность темы.

Сахарный диабет (СД) является одним из распространенных заболеваний в мире, которое негативно влияет на всю сосудистую систему человека, приводя к повреждениям различных систем организма человека. Согласно статистике, в мире сахарный диабет диагностируется у порядка 500 млн. людей, и к 2035 году ожидается увеличение этого числа до 600 млн. Влияние сахарного диабета на зрительную систему приводит к ослаблению или потере зрения в силу развития диабетической ретинопатии (ДР). Стенки сосудов при диабетической ретинопатии истончаются, происходят кровоизлияния в рецепторную область сетчатки, что приводит к необратимым повреждениям рецепторов и потере зрения. В работе Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) было подсчитано, что при длительном заболевании сахарным диабетом ретинопатия детектируется в 80-100% случаев, а в 30% развивается диабетический макулярный отёк (ДМО). В современном мире для лечения ДР используются два основных метода: уколы Anti-VEGF препаратами и лазерная коагуляция. Операция представляет собой нанесение точечных ожогов лазером на область пораженной сетчатки, что предотвращает распространение макулярного отёка. В современных медицинских учреждениях для проведения лазерокоагуляции используется оборудование германской компании OD-OS. Их лазерные установки NAVILAS являются одними из самых современных систем, позволяющих проводить автоматизированное лечение по сформированному плану [1]. Однако данный план формируется медиком с помощью заданных паттернов, что неудобно для опытных врачей, так как не учитывает патологические и анатомические особенности глазного дна (сосуды, области зрительного диска и макулы, ранее нанесенные коагуляты и т.д.)

[2-6]. Использование общих паттернов приводят к недостаточной эффективности лечения, необходимости повторных операций, а также чрезмерному поражению здоровых участков сетчатки. Применение искусственного интеллекта позволяет точно сегментировать сетчатку конкретного пациента, обеспечивать равномерное планирование коагулятов исключительно в области пораженного участка глаза. По оценкам врачей, это позволит в девять раз снизить вероятность лазерных ожогов за границами отека, сократить время подготовки пациента к операции и снизить риск послеоперационных осложнений. На текущий момент не существует готовых лазерных систем, позволяющих проводить анализ данных пациента в режиме реального времени, для построения персонализированного плана коагуляции, учитывающего анатомические особенности глазного дна, и проведения автоматизированной терапии.

В работах авторов Замыцкого Е.А., Золотарева А.В., Карловой Е.В., Замыцкого П.А. было доказано, что терапевтический эффект от лазерокоагуляции напрямую зависит от плана коагуляции [1]. Данный план должен удовлетворять ряду критериев. Расположение коагулятов должно быть безопасным для пациента, необходимо минимизировать травмирующие лазерное воздействие на сетчатку [7]. В то же время коагуляты должны наноситься так, чтобы энергия лазера равномерно достигала пигментного эпителия. На текущий момент отсутствуют готовые решения автоматической подготовки персонализированного плана на основе интеллектуального анализа изображений глазного дна.

Анализ литературы показал, что для детектирования ДР преимущественно используется подход, основанный на поиске скопления зон экссудатов. В работах Ачаря Ю.Р., Хервелла А.С., Акрам М.Ю., Жанг Дж., Кусакунниран В. представлены применения различных подходов интеллектуального анализа глазного дна, основанных на нейронных сетях и классических методах обработки изображения [8-9]. При этом сегментация снимков глазного дна проводилась на 4 класса (сосуды, экссудаты, область макулы и область зрительного диска), что не позволяет полноценно выделить зону отёка сетчатки и затрудняет формирование эффективного плана коагуляции. Для повышения точности выделения зоны отёка

кроме снимков глазного дна необходимы сведения о внутреннем строении сетчатки [10*-14*]. Данную информацию предоставляет оптическая когерентная томография (ОКТ). С помощью сегментации внутренних структур на сканах ОКТ можно детектировать области поражения сетчатки, что успешно было продемонстрировано в работах Ченга Дж. А., Каталевской Е.А., Жанга Д. Но нахождение области на снимках ОКТ без привязки к главному дну не позволяют их использовать в формировании плана коагуляции. В связи с этим актуальна решаемая в диссертации задача разработки методов совместного анализа снимком глазного дна и ОКТ сетчатки глаза.

Отёк сетчатки может иметь различное происхождение: 1) как следствие ДР, 2) как результат развития возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Лазерокоагуляция применяется только для лечения диабетического отёка и в случаях отсутствия сильного поражения области макулы. В работах Агравал Р., Брехер К., Руссо Г. используются методы оценки различных биомаркеров на снимках ОКТ для детектирования ВМД. Однако, часто биомаркеры специфичны, что ограничивает их область применения. Поэтому актуальна решаемая в диссертации задача разработки методов дифференциации макулярного отека, основанных на анализе ОКТ сетчатки глаза.

Представленные в диссертации исследования направлены на разработку методов автоматизации принятия решений для лечения диабетической ретинопатии на основе совместного интеллектуального анализа гетерогенных биомедицинских данных (изображения глазного дна и данные ОКТ). Актуальность диссертационной работы определяется отсутствием готовых информационно-программных средств, применимых для поддержки операции лазерной коагуляции с целью повышения её эффективности.

Целью диссертации является разработка и исследование методов и алгоритмов обработки и анализа биомедицинских данных и создание на их основе интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений при операции лазерокоагуляции.

В соответствии с поставленной целью определены **основные задачи диссертации:**

1. Разработка способа интерпретации областей на диагностических изображениях, учитывающий паталогические и анатомические особенности глазного дна, позволяющий повысить точность выделения зоны отёка сетчатки.

2. Разработка способа сегментации снимков оптической когерентной томографии с использованием методов искусственного интеллекта, позволяющий детектировать патологии сетчатки глаза.

3. Разработка метода выделения зоны лазерного воздействия на основе совместного анализа данных ОКТ и снимков глазного дна, позволяющий сформировать эффективный план коагуляции, минимизирующий травмирующее лазерное воздействие на сетчатку.

4. Разработка алгоритма дифференциальной диагностики отёка сетчатки глаза для определения стратегии дальнейшего лечения на основе анализа данных оптической когерентной томографии.

5. Создание интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений при операции лазерокоагуляции на основе совместного анализа данных оптической когерентной томографии и снимков глазного дна.

Научная новизна исследования заключается в следующих пунктах:

1. Разработан способ выделения зоны лазерного воздействия на изображениях глазного дна на основе совместной обработки данных оптической когерентной томографии и изображений глазного дна с применением методов искусственного интеллекта. Способ основан на исключении из зоны отека запрещенных и нецелесообразных для лазерокоагуляции областей и позволяет сформировать эффективный плана коагуляции и минимизировать травмирующие лазерное воздействие на сетчатку (Свидетельство об официальной регистрации ПО № 2023618183, 2023 год).

2. Для повышения точности формирования области лазерного воздействия предложен и исследован способ интерпретации областей на изображениях, учитывающий паталогические и анатомические особенности, в основе которого

лежит семантическая сегментация на 8 классов. Ранее в работах использовалась сегментация снимков глазного дна на 4 класса (сосуды, экссудаты, область макулы и область зрительного диска), что не позволяет полноценно выделить зону отёка сетчатки и затрудняет формирование эффективного плана коагуляции. (Свидетельство об официальной регистрации ПО № 2023617340, 2023 год).

3. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики отёка сетчатки, позволяющий разделять диабетический отёк и отёк, вызванный возрастной макулярной дегенерацией (ВМД), на основе анализа друз (патент об официальной регистрации ПО № 2023134482, 2024 год) и месторасположения отёка. Алгоритм позволяет определить стратегию дальнейшего лечения.

4. Создана новая интеллектуальная система поддержки принятия врачебных решений при операции лазерокоагуляции на основе анализа совместных данных оптической когерентной томографии и изображений глазного дна, обеспечивающая формирование персонализированного плана коагуляции. (Свидетельство об официальной регистрации ПО ЭВМ № 2023617341, 2023 год, Свидетельство об официальной регистрации ПО ЭВМ № 2025662351, 2025 год).

Практическая значимость проведенных в диссертации исследований заключается в применении полученных результатов в интеллектуальной системе формирования плана коагуляции для системы поддержки операции лазерной коагуляции. Система позволяет формировать эффективный план операции для достижения лучшего терапевтического эффекта с минимальным травмирующим фактором лазерного воздействия на сетчатку глаза. Практическая значимость подтверждается внедрением результатов в научных исследованиях и медицинской практике Самарской областной клинической офтальмологической больницы имени Т.И. Ерошевского. Зарегистрировано 4 ПО (№ 2023617340, № 2023618183, № 2023617341, № 2025662351).

Методы исследования.

В диссертационной работе используются методы цифровой обработки изображений, распознавания образов, интеллектуального анализа данных. Результаты исследований подтверждены реализацией основных методов в виде

программного обеспечения и проведением экспериментов на тестовых и натурных данных.

Соответствие паспорту специальности. Диссертация подготовлена в соответствии с паспортом научной специальности 2.2.12. Приборы, системы и изделия медицинского назначения и охватывает следующие области исследования, входящие в эту специальность:

14. Метода, модели и алгоритмы, включая распознавание образов, для медицинских информационных и интеллектуальных систем обеспечивающих повышение эффективности медико-биологических исследований и врачебных решений;

19. Методы и средства регистрации, анализа и интерпретации медицинских изображений;

21. Методы и средства искусственного интеллекта для медико-биологических исследований;

22. Специальное программное обеспечение, предназначенное для профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний, мониторинга состояния организма человека и проведения медицинских исследований.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Метод выделения зоны лазерного воздействия, основанный на исключении из зоны отека областей, в которые запрещено или нецелесообразно наносить лазерные коагуляты, позволяет сформировать оптимальную область лазерного воздействия путем совместного интеллектуального анализа изображения глазного дна и данных оптической когерентной томографии. (Соответствие пунктам 14, 19 паспорта специальности).

2. Способ сегментации снимков глазного дна, основанный на нейросетовом подходе и классических алгоритмах обработки изображений, на 8 классов в отличие от используемых ранее 4 классов (сосуды, экссудаты, область макулы и область зрительного диска), позволяет эффективно решить задачу интерпретации областей изображения глазного дна с учетом его патологических и анатомических

особенностей и повысить качество формирования зоны лазерного воздействия (Соответствие пунктам 19, 21 паспорта специальности).

3. Для определения противопоказаний к лазерокоагуляции и формирования стратегии дальнейшего лечения целесообразно использовать алгоритм дифференциальной диагностики отёка сетчатки на основе поиска друзов и месторасположения области отёка, который ранее не применялся в задаче формирования плана коагуляции (Соответствие пункту 14 паспорта специальности).

4. Система поддержки принятия решений для проведения лазерной коагуляции и формирования диагностической информации на основе интеллектуального анализа данных оптической когерентной томографии и изображений глазного дна является эффективным инструментом для решения задачи формирования оптимальной зоны лазерного воздействия и рекомендации по стратегии дальнейшего лечения. (Соответствие пунктам 14, 22 паспорта специальности).

Достоверность полученных научных результатов обеспечивается результатами, полученными в ходе экспериментальных исследований на тестовых и натурных биомедицинских данных, а также их соответствием результатам работ других авторов. Основные результаты работы опубликованы в российских и международных рецензируемых научных журналах.

Апробация результатов работы. Основные результаты и положения диссертации были представлены на 10 конференциях, в т.ч.: 10th Международная конференция и молодежная школа «Информационные технологии и нанотехнологии» (ИТНТ 2024), 26th International Conference on Pattern Recognition (ICPR 2022), 4th International Conference on Communication, Image and Signal Processing (CCISP 2019), ICPR-2020 7th International Workshop “Image Mining. Theory and Applications” (IMTA-VII-2020), 2019 2nd International Joint Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CCVPR 2019), Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2019), Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2020), Информационные технологии и нанотехнологии

(ИТНТ-2021), Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2022), Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2023), «Оптические технологии в телекоммуникациях» (ОТТ-2020).

Публикации. Автором лично и в соавторстве опубликовано 26 научных работ в рецензируемых изданиях, включенных в международную наукометрическую базу Scopus и рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад соискателя. Все результаты, изложенные в диссертации, получены автором лично, либо при его определяющем личном участии. Из работ в соавторстве на защиту выносятся результаты, в получении которых автор принимал непосредственное участие.

Связь работы с научными программами, темами, грантами. Работа выполнялась в Самарском университете и ИСОИ РАН в соответствии с планами государственных и отраслевых научных программ и фундаментальными исследованиями, проводимыми в рамках гранта РФФИ [№ 19-29-01135] 2019-2022 г.; при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема №FSSS-2024-0014) в рамках государственного задания Самарского университета.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы и 7 приложений. Общий объем диссертации составляет 116 страниц, включая 37 рисунков, 10 таблиц, список литературы содержит 104 наименования.

ГЛАВА 1 ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ, СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ. ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА БИОМЕДИЦИНСКИХ ДАННЫХ.

1.1 Диабетическая ретинопатия и подходы к её лечению

Среди наиболее распространенных неинфекционных заболеваний особое место занимают заболевания сосудистой системы человека. Такие заболевания как сахарный диабет (СД), гипертоническая болезнь, анемия влияют на все основные органы человеческого тела. Изменения сосудистого русла глазного дна приводят к развитию патологий зрительной системы [15-20]. Нарушение микроциркуляции является основой таких заболеваний как диабет, атеросклероз, глаукомы. Нарушение в стенках сосудов приводят к недостаточному кровоснабжению и развитию локальных участков ишемии. В глазу особенно уязвимыми являются сетчатка и зрительный нерв. Поражения данных зон приводит к необратимым повреждениям сенсорных тканей, ведущих к снижению зрения и слепоте. В связи с этим одним из приоритетных направлений офтальмологии является исследование механизмов локальной регуляции кровотока.

Зрительная система является сложным механизмом, основным элементом которого является глаз. Его схема представлена на рисунке 1.1.

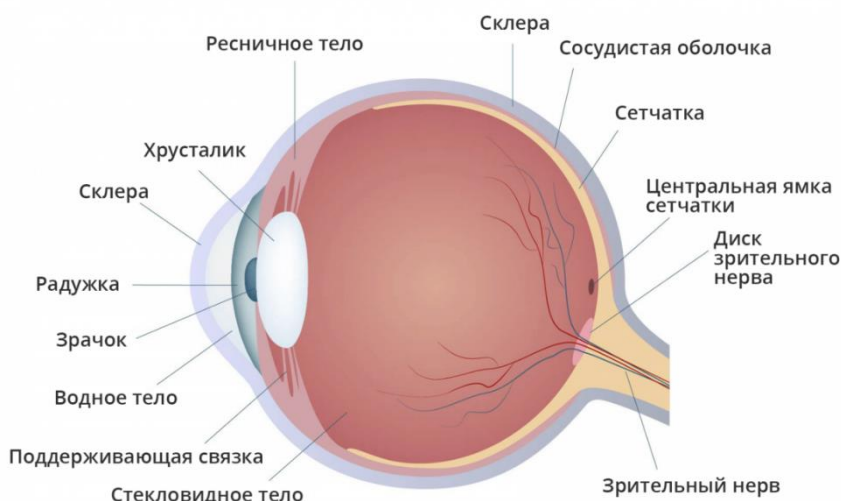


Рисунок 1.1 – Строение глаза

По схеме видно, что глаз включает в себя несколько оболочек. Основной сенсорной системы глаза является глазное дно, которое находится в задней области оболочки глаза. Важными функциональными элементами глазного дна являются: сетчатка, которая состоит из чувствительных элементов, позволяющих воспринимать свет, сосудистая оболочка, обеспечивающая питание тканей глаза, зрительный нерв, который передает сигналы от сетчатки в мозг для последующей обработки. Здоровье глазного дна напрямую влияет на функциональность всей зрительной системы. При повреждении сетчатки возможность восприятия света снижается, что в свою очередь приводит к снижению или полной потере зрения. Толщина сетчатки является важным диагностическим критерием в офтальмологии. Так уменьшенная толщина соответствует атрофии рецепторного слоя или его повреждениям, а утолщение в свою очередь свидетельствует об отёке. Подобного рода изменения происходят вследствие нарушения работы системы кровоснабжения (различного рода кровоизлияния или отложения) [15-19].

Основная область глаза содержит прозрачные или полупрозрачные элементы, что позволяет неинвазивно проводить обследование сосудистой системы. Исследования патологий сосудов сетчатки является основой диагностики заболеваний глазного дна. Благодаря тому, что осмотр можно проводить неинвазивно, исследование сосудов сетчатки является высокоинформативным, позволяющим оценивать микроциркуляцию крови, что в свою очередь делает его значимым не только в оценке состояния зрительной системы, но и прогностически значимым для оценки гемодинамики всего организма [21].

Сахарный диабет (СД) является одной из самых значимых медицинских проблем современного мира. Среди эндокринных заболеваний сахарный диабет является наиболее распространенной патологией. В настоящее время в мире сахарный диабет подтвержден у порядка 500 млн. людей, а к 2035 г. ожидается увеличение их численности до 600 млн человек [21,22]. В Российской Федерации, по данным Государственного регистра СД на 2013 год [23], количество больных (зарегистрированных по обращаемости) превышает 3,7 млн человек, а реальная численность превышает 10 млн человек [23,24].

Сахарный диабет является системным заболеванием, несвоевременное или неправильное лечение которого приводит к тяжелым осложнениям, влияющим на работоспособность взрослого населения, что делает его диагностику и лечение социально значимыми. Сахарный диабет является одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний в мире, его масштабы сравнимы с эпидемией как в развитых, так и в развивающихся странах ввиду последствий его развития. Со стороны зрительной системы развитие сахарного диабета приводит к изменениям в кровеносных сосудах, стенки которых истончаются, что приводит к кровоизлияниям и нарушению питания сетчатки. Подобного рода развитие сахарного диабета называется диабетической ретинопатией (ДР). Диабетическая ретинопатия при отсутствии лечения приводит к развитию такой патологии, как диабетический макулярный отёк (ДМО) [20-27]. Пример поражения отёком глазного дна представлен на рисунке 1.2. Согласно исследованиям Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) при длительности заболевания СД более 20 лет ретинопатия выявляется в 80–100% случаев, при этом ДМО развивается в 29% случаев.

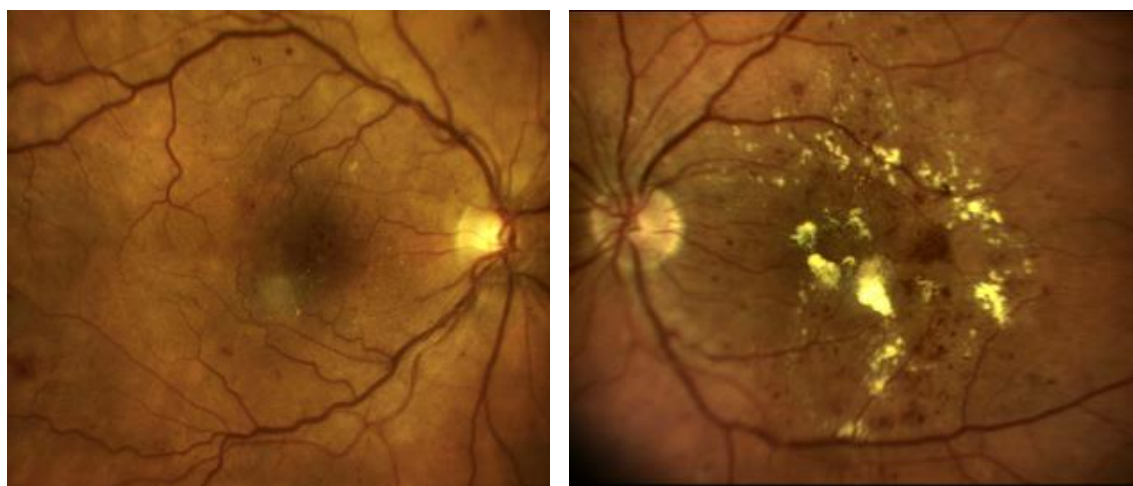


Рисунок 1.2 – Пример диагностического изображения глазного дна без патологий (слева) и с патологией (справа)

Нарушение липидного профиля крови, отсутствие контроля уровня гликемии и артериального давления, а также длительное отсутствие лечения сахарного диабета приводят к развитию и прогрессированию диабетического макулярного отёка. Люди, страдающие почечной или сердечной недостаточностью, являются в

зоне высокого риска. Так же неблагоприятным фактором, усиливающим тяжесть протекания ретинопатии, является период беременности. Ввиду того, что при развитии диабетической ретинопатии страдает питание кислородом сетчатки, неконтролируемое протекание болезни является причиной слепоты. Из-за частых кровоизлияний, сопровождающих ДР, в порядка 50% случаев развивается тракционная отслойка сетчатки. Больные сахарным диабетом 1 типа на протяжении более 15 лет являются основной группой риска развития ДР. В то же время по статистике у более 50% больных диабетом 2 типа диагностируется ретинопатия (в основном у лиц пожилого возраста).

В современной офтальмологии основными методами лечения диабетической ретинопатии являются применение Anti-VEGF препаратов и лазерная коагуляция. Операция лазерной коагуляции представляет собой нанесение серии дозированных микроожогов (лазерокоагулятов) в зоне отёка с целью предотвращения его развития. Сложность проведения операции заключается в том, что при неравномерном распределении коагулятов эффективность лечения сильно снижается, что приводит в необходимости повторного проведения процедуры, что в свою очередь приводит к излишнему травмированию сетчатки и повышению нагрузки на систему медицинского обслуживания.

В масштабном рандомизированном многоцелевом исследовании ETDRS [20] была доказана эффективность лазерной коагуляции для лечения ДМО. На текущий момент лазерокоагуляция сетчатки является «золотым стандартом» лечения ДР [28]. В следствии воздействия лазерного излучения на область сетчатки происходит его поглощение пигментным эпителием с последующим преобразованием в тепловую энергию, что приводит к формированию коагулята [29]. Наряду с последовательным расположением коагулятов по одному, нанесение их серией в форме правильных фигур (паттернов) также является довольно популярным способом. Обычно план планируется заранее с помощью возможностей лазерной установки. Пример подобного планирования представлен на рисунке 1.3.

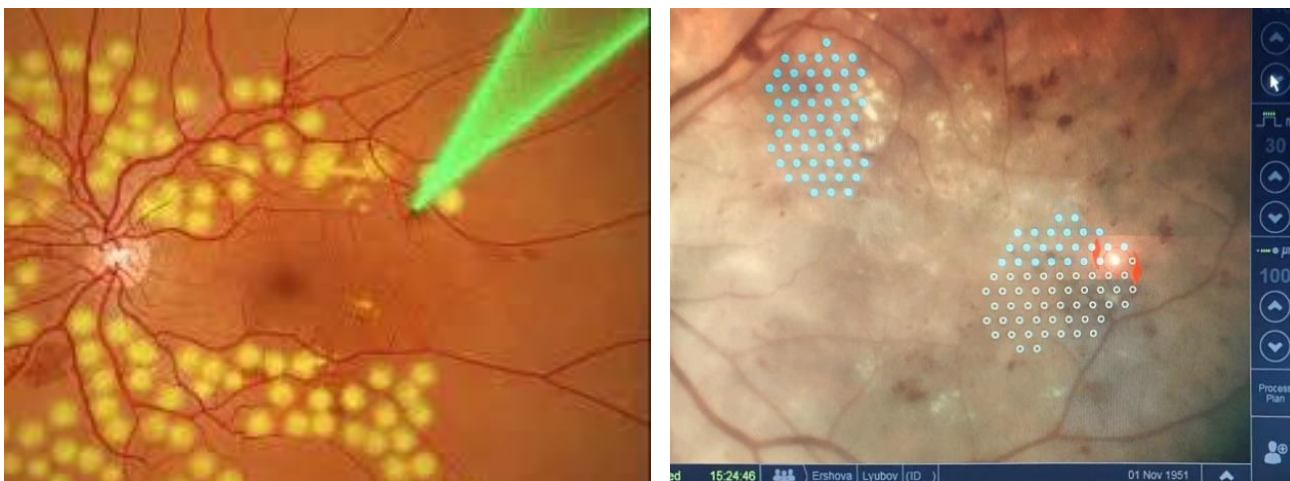


Рисунок 1.3 – Примеры наложения коагулятов при проведении лазерной операции и примеры паттернов программного средства NAVILAS

Наиболее оптимальным расположением коагулятов в зоне макулярно отёка является их равномерное расположение, когда они накладываются на максимально равном друг от друга расстоянии, при этом исключаются зоны, в которые их опасно или нецелесообразно наносить (например, сосуды). В то же время для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо минимизировать субъективную оценку расположения коагулятов, которая проявляется при ручном нанесении.

Лазерная установка германской компании OD-OS NAVILAS является одним из примеров современного и распространённого оборудования для лазерной коагуляции, которое позволяет проводить операцию в автоматическом режиме по заранее сформированному плану. Данная установка представлена на рисунке 1.4.



Рисунок 1.4 – Установка NAVILAS

Формирование плана коагуляции в оборудовании NAVILAS производится офтальмологом вручную, что является субъективным, и как следствие лечение по данному плану может не принести ожидаемую эффективность.

Обычно на практике при формировании плана врач руководствуется разнородными данными, таким как снимок с фундус камеры и данными оптической когерентной томографии. Специалист, основываясь на своём опыте проводит совмещение данной гетерогенной информации, что может приводить к неэффективному планированию, а также увеличению затрачиваемого времени. Ввиду этого офтальмологи с многолетним стажем предпочитают пользоваться старыми установками по типу VALON, которые не поддерживают автоматическое нанесение коагулятов. Главной причиной использования этого оборудования является способ взаимодействия. Так в установках NAVILAS информация поступает с камеры, в то же время оборудование VALON предоставляет возможность наблюдения глазного дна через систему линз, что задействует бинокулярное зрение и помогает наблюдать процесс формирования коагулятов в реальном времени, что сложно при поступлении информации в виде видеопотока с камеры. Другой причиной предпочтения старого типа оборудования является то, что в установке NAVILAS план коагуляции формируется с помощью гексагонального паттерна в виде пчелиных сот. Данный способ не позволяет врачу корректировать расположение отдельных коагулятов, что снижает общую эффективность терапии с помощью такого способа. Действия офтальмолога ограничены возможностью выделения области лазерного воздействия, в которую автоматически будут расставлены коагуляты без учета особенностей анатомии сетчатки конкретного пациента.

Преимущество установки VALON заключается в возможности с помощью системы линз наблюдать глазное дно в режиме реального времени и своевременно корректировать процесс коагуляции, а недостатком является отсутствие возможности автоматического нанесения коагулятов. В то же время установка NAVILAS позволяет с помощью видеопотока на основе дополненной реальности заранее формировать план коагуляции для автоматического его исполнения.

Однако несмотря на то, что NAVILAS позволяет автоматизировать процедуру лазерокоагуляции, главным её недостатком является отсутствие точечной настройки плана, что снижает его эффективность и может приводить либо к недостаточному терапевтическому эффекту, либо к избыточным повреждениям сетчатки глаза. В совокупности выше сказанного невозможность точного наблюдения процесса нанесения коагулятов, а также индивидуальной настройки плана коагуляции, приводит к тому, что в некоторых случаях врачу выгоднее вернуться к старой установке и вручную провести операцию.

На основе проведенных исследований было показано, что при внедрении в установку NAVILAS информационной системы автоматического формирования плана коагуляции значительно повысится эффективность проведения терапии. Часто при подготовке к операции офтальмологи наносят серию коагулятов с целью подбора мощности для достижения оптимального эффекта. Однако большинство специалистов сходятся во мнении, что такой подход имеет свои недостатки, такие как неравномерное распределение коагулятов и субъективность их оценки. Ввиду этого актуальной является задача разработки системы автоматического формирования плана коагуляции, основанного на объективном способе их расположения, что позволит максимизировать терапевтический эффект и минимизировать травмирующее воздействие на сетчатку глаза.

Основными источниками информации о патологии глаза для врача являются снимки глазного дна и данные оптической когерентной томографии. Так изображения глазного дна позволяют определять месторасположение анатомических и патологических структур сетчатки, на основе которых можно провести диагностику различных заболеваний, в том числе и диабетической ретинопатии, и спланировать операцию. Для создания системы автоматической расстановки коагулятов необходимо выделить область воздействия лазера на снимках глазного дна.

1.2 Интеллектуальные методы анализа биомедицинских данных

Применение различного рода математических моделей диска зрительного нерва и кровяных сосудов широко распространено в задачах диагностики диабетической ретинопатии. Существует множество работ, главной целью которых является исследование эффективности того или иного способа нанесения коагулятов при лечении диабетической ретинопатии. В данных медицинских публикациях акцент делается на расстановку коагулятов с учётом анатомических особенностей строения сетчатки конкретного пациента. Широко применяются различного рода информационные технологии для выделения этих самых анатомических и паталогических зон для улучшения формирования плана коагуляции врачами. Однако большинство таких работ сосредоточена лишь на диагностике диабетической ретинопатии. Например, в работах [30, 31] акцент делается на выделении и анализе сосудов глазного дна. Основными методами, применяющимися в данных работах, являются методы фильтрации, адаптивные методы пороговой обработки, применение текстурных признаков и методы математической морфологии. Подобные техники имеют ограничения. Например, текстурные признаки долго вычисляются, что приводит порой к тому, что обработка одного изображения может затянуться на более 30 минут. В работе [32] для оценки степени диабетической ретинопатии применяются методы оценки сосудов. Сосуды трассируются, что позволяет оценивать такие признаки, как извилистость, а также рассчитывать их геометрические и текстурные признаки для дифференциации степени заболевания. Применение моделей древовидной и геометрической структуры кровеносных сосудов позволяет как классифицировать сосудистую систему, так и определять зоны, пораженные заболеванием. Относительным достоинством описанных методов является быстрая обработка данных, однако необходимость ручного указания начальной и конечной точки каждого сосуда ограничивает применимость в полностью автоматизированных системах [32].

В работах [33-35] авторы Song Guo, Moazam Fraz, Worapan Kusakunniran для выделения зон скопления экссудатов применяют методы на основе выделения

областей повышенной яркости и их геометрического анализа. Применение для семантической сегментации текстурных признаков при анализе зеленого канала каналов HSV, решений на основе машинного обучения, таких как перцептрон или деревья решений, позволяют добиться высокой точности, однако долгое время вычисления ограничивает применение в системах реального времени. Применение методов искусственного интеллекта для решения подобных задач позволяет достигать скорости обработки одного снимка менее 0,5 секунд.

Задача выделения зон отёка сетчатки на изображениях глазного дна является популярной в различных медицинских работах [36-37]. Для диагностики исследуются геометрические параметры зоны поражения и строение различных паталогических элементов в области макулярной ямки на разных стадиях развития заболевания. В указанных работах с помощью текстурных признаков или нейронных сетей проводится семантическая сегментация глазного дна. Текстуальные признаки относительно нейросетевых методов имеют явные проблемы по скорости вычисления, что делает нейронные сети хорошо применимыми для решения задачи выделения анатомических и паталогических зон на изображениях глазного дна. Однако во всех данных работах зона отёка определяется как область скопления экссудатов, что в общем случае неверно.

Другой популярной задачей в медицинской диагностике является анализ данных оптической когерентной томографии на основе сегментации слоёв сетчатки глаза. В большинстве работ сегментация проводится с применением свёрточных нейронных сетей. Например, в работах [38, 39] авторы Sandra Morales и Yufan He для сегментации используют зарекомендовавшую себя сеть Unet. Полученные в результате сегментации слои позволяют анализировать патологии сетчатки, такие как отёк или отслоение. Данные ОКТ позволяют сформировать информацию о внутренней структуре глаза, что в свою очередь дополняет диагностическую информацию, которую можно получить, используя изображения глазного дна [40, 41], и позволяет выявлять патологии, которые недоступны для наблюдения в ином случае [42].

С момента широкого внедрения оптической когерентной томографии для визуализации заднего отрезка глазного яблока у пациентов с заболеваниями глаз, такими как неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (нВМД) [43-45], оценка морфологии поражений с помощью ОКТ стала ключевой частью при принятии клинических решений. Маркеры активности заболевания, основанные на ОКТ, включая интравитреальную и субретинальную жидкость пигментного эпителия (ПЭС), имеют решающее значение для определения тактики ведения и частоты лечения пациентов с нВМД [46-51].

Несмотря на то, что ОКТ постоянно совершенствовался с момента своего появления, значительно меньший прогресс достигнут в области программных методов анализа клинических данных ОКТ.

Количество пациентов с заболеваниями макулярной области, требующих эффективного лечения заболевания на основе ОКТ в клинической практике, продолжает расти, аналогично количеству данных изображений, полученных с помощью передовой технологии ОКТ [52]. Таким образом, осуществимость ручной ОКТ-оценки в клинической практике стала в значительной степени нереалистичной. Аналогичным образом, также сообщалось о плохой воспроизводимости между специалистами ОКТ, даже в условиях исследования. Следовательно, автоматизированный и воспроизводимый анализ клинических данных ОКТ представляет собой важную неудовлетворенную потребность и многообещающую перспективу для клинической практики. В частности, существует явная потребность в расширении автоматизированного анализа, выходящего за рамки чисто анатомического обнаружения наличия/отсутствия, до точного измерения маркеров активности заболевания.

ОКТ стала основой диагностики сетчатки в клинической практике и научных исследованиях. Лечение ведущих экссудативных заболеваний макулярной области с помощью ингибирования сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в значительной степени основано на оценке ретинальной жидкости для первоначальной диагностики и показаний для повторного лечения. Однако

надежная и количественная идентификация характеристик, связанных с жидкостью, выходит за рамки возможностей клиницистов.

Внедрение искусственного интеллекта (ИИ) имеет большие перспективы для решения многих диагностических и терапевтических задач в медицине.

Большие объемы ОКТ в диапазоне от 60 до 100 миллионов вокселей на изображение особенно подходят для сегментации физиологических и патологических признаков на основе ИИ, идентификации паттернов, связанных с заболеванием, определения терапевтической эффективности и корреляции структура/функция в быстром и воспроизводимом режиме.

1.3 Интеллектуальная система анализа биомедицинских данных

На текущий момент отсутствуют готовые методы автоматического формирования зоны лазерного воздействия для формирования эффективного плана коагуляции. Для описания задачи необходима постановка критериев эффективности плана. Для их постановки необходимо провести интеллектуальный анализ, в ходе которого формируется признаковое пространство, определяющее критерии оценки категорий прогноза развития заболевания после проведения терапии. Для проведения подобного рода исследований необходима большая база данных пациентов. Поэтому на текущий момент терапевтический эффект операции не прогнозируется. Однако одним из критериев успешности формирования плана коагуляции является точность формирования зоны лазерного воздействия, а также необходимость проведения самого лечения. Необходимость применения той или иной стратегии лечения можно описать набором определенных признаков: является ли отёк диабетическим или следствием развития ВМД. Целесообразность применения лазерокоагуляции можно описать критерием поражения макулы.

На рисунке 1.5 представлена общая схема разработанной интеллектуальной системы анализа биомедицинских данных для поддержки врачебных решений при лазерокоагуляции сетчатки глаза.

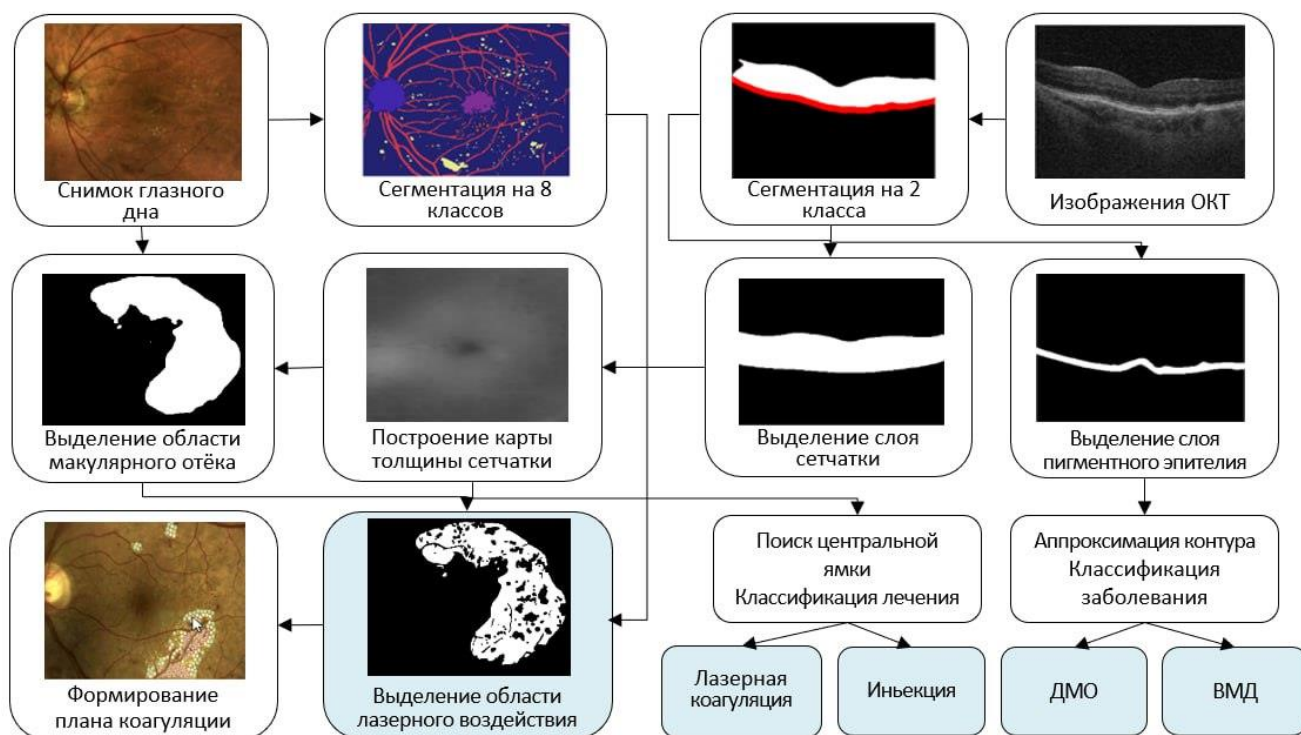


Рисунок 1.5 – Схема интеллектуальной системы анализа биомедицинских данных

Система является совокупностью алгоритмов и методов интеллектуального анализа биомедицинских данных, разработанных в рамках диссертационной работы.

Общая структура системы показывает какие задачи необходимо решить для формирования плана коагуляции и рекомендаций по проведению лазерокоагуляции. Также схема соответствует протоколу осмотра пациента: осматривается глазное дно с помощью фундус камеры и внутренняя структура сетчатки с помощью оптического томографа для выявления областей поражения сетчатки глаза.

Исходными данными являются два типа изображений: снимки глазного дна и данные ОКТ сетчатки глаза.

Результатом работы системы являются следующие результаты: выделенная область лазерного воздействия на изображении глазного дна, рекомендация по стратегии лечения в зависимости от типа заболевания.

Для выделения зоны лазерного воздействия необходимо решить задачу интерпретации патологических и анатомических областей на глазном дне. Для решения поставленной задачи необходимо провести семантическую сегментацию.

Сегментация изображения глазного дна предполагает выделение на изображении патологических и анатомических элементов, необходимых для выявления запрещенных зон, по которым нельзя стрелять лазером для предотвращения негативных эффектов от коагуляции. Такие зоны исключаются из патологической зоны, представляющей собой область с отклонениями в структуре сетчатки. Для нахождения зон отклонения необходимо проанализировать данные ОКТ, представляющие трёхмерный срез области сетчатки.

Для получения рекомендаций по стратегии лечения отёка сетчатки необходимо провести дифференциацию заболевания, которым вызван отёк. С этой целью проводится анализ данных ОКТ. Сначала для разделения типов отёка: вызван ли он диабетической ретинопатией или же возрастной макулярной дегенерацией. В первом случае дополнительно проводится анализ области поражения. Если отёком поражена область макулы, то использование лазерокоагуляции будет способствовать потере зрения, а не остановке прогрессирования заболевания. В этом случае рекомендацией к лечению будет проведение терапии с помощью Anti-VEGF инъекций.

Выводы по главе 1

1. В рамках анализа публикаций было выявлено, что сахарный диабет является одним из самых распространенных заболеваний. Но в то же время современные способы лечения субъективны и не всегда обеспечивают достаточную эффективность. Анализ медицинских исследований показал, что на результат операции лазерной коагуляции влияет взаимное расположение коагулятов. Оптимальным является равномерное расположение и учитывание анатомических и паталогических особенностей глазного дна.

2. Анализ литературы показал, что макулярный отёк является не только следствием развития диабетической ретинопатии, но и возрастной макулярной дегенерации. Так как стратегии лечения для этих отёков разные, то для получения рекомендаций по стратегии лечения отёка сетчатки необходимо решить задачу дифференциации заболевания, которым вызван отёк. Также имеются

противопоказания по проведению лазерокоагуляции в зависимости от месторасположения отёка. А значит необходимо выявлять место поражения, для формирования противопоказаний.

3. На основе мировых публикаций было выявлено, что на текущий момент отсутствуют готовые информационно-программные средства, которые можно применять для формирования оптимального плана коагуляции. А значит разработка интеллектуальной системы анализа биомедицинских данных для поддержки врачебных решений при лазерокоагуляции сетчатки глаза является актуальной. В связи с этим была представлена разработанная система, которая является совокупностью алгоритмов и методов интеллектуального анализа биомедицинских данных. Исходными данными являются два типа изображений: снимки глазного дна и снимки данных ОКТ сетчатки глаза. Результатом работы системы являются следующие результаты: выделенная область лазерного воздействия на изображении глазного дна и рекомендация по стратегии лечения в зависимости от типа заболевания.

4. Основным подходом выявления области отёка глазного дна является выделение зон экссудатов, однако данный метод не позволяет полностью выделить отёк и не подходит для формирования оптимальной зоны лазерного воздействия. Поэтому необходимо решить задачу интерпретации патологических и анатомических областей на глазном дне. Для решения данной задачи необходимо провести семантическую сегментацию снимков глазного дна на 8 классов.

5. Снимки глазного дна не позволяют точно выделить область отёка, так как не содержат информации о внутреннем строении сетчатки глаза. В связи с этим для лучшего формирования зоны отёка необходимо обрабатывать данные ОКТ вместе с изображениями глазного дна.

ГЛАВА 2 СЕГМЕНТАЦИЯ ИЗОБРАЖЕНИЙ ГЛАЗНОГО ДНА

Для формирования плана коагуляции необходима зона лазерного воздействия, в которую будут расставляться коагуляты, для формирования данной зоны требуется интерпретация областей на изображениях, учитывающая патологические и анатомические особенности глазного дна. На глазном дне существуют анатомические зоны, в которые нецелесообразно наносить лазерные коагуляты. Наиболее популярными в задачах анализа биомедицинских изображений являются методы на основе текстурных признаков и нейронных сетей. Ранее было выявлено, что сегментирование на 4 класса недостаточно, поэтому необходимо произвести сегментацию на 8 классов: оптический диск (OD), макула (M), кровяные сосуды (BV), твердые экссудаты (HE), мягкие экссудаты (SE), новые коагуляты (NC), пигментированные коагуляты (PC), геморрагия (H).

2.1 Текстурные признаки

Одним из классических способов решения задачи сегментации изображений является подход, основанный на использовании текстурных признаков [53-54]. Исследования, в которых применяются текстурные признаки для сегментации изображений, по-прежнему актуальны.

Сегментация изображений с помощью текстурных признаков выполняется в несколько этапов:

1. Фрагментация изображения. Этап, на котором изображение разбивается на квадратные области, например размера 12x12 пикселей.
2. Вычисление текстурных признаков. На данном этапе для каждого фрагмента изображения вычисляется исследуемый набор признаков. Полученный вектор значений будет использоваться для классификации.
3. Классификация фрагментов на основе вычисленных значений текстурных признаков. На данном этапе производится классификация одного пикселя фрагмента (в общем случае центрального) изображения по вектору значений вычисленных текстурных признаков.

В обработке изображений точного определения понятия текстура не существует, однако из всего множества существующих определений выделяют три основных:

1. Основываясь на структурном подходе, текстура представляет собой множество примитивных объектов изображения и описание их связи между собой.
2. Основываясь на статистическом подходе, текстура представляет собой совокупность численных характеристик множества примитивных объектов изображения.
3. Основываясь на спектральном подходе, текстура представляет собой спектральные импульсы с высокой энергией, указывающие на направление текстурной составляющей.

Существует большое количество текстурных признаков. Способы их получения зависят от того, каким подходом мы классифицируем понятие “текстура”.

Статистический подход использует нормированную гистограмму изображения для вычисления всех своих признаков. Гистограмма изображения представляет собой массив из 256 элементов, содержащий информацию о том, сколько раз в изображении встречался пиксель, имеющий определённую интенсивность. Данный массив должен быть нормализованным, что означает деление каждого его элемента на количество пикселей изображения.

Признаки, рассчитанные с помощью гистограммы изображения, называются: *mean* (средняя яркость), *variance* (дисперсия яркости), *skewness* (коэффициент асимметрии яркости), *kurtosis* (коэффициент эксцесса яркости), а также различные гистограммные процентные характеристики (*perc01*, *perc10*, *perc50*, *perc90* и *perc99*). Расчет признаков производится по следующим формулам:

$$mean = \sum_{i=0}^{N-1} (i + 1)p(i),$$
$$variance = \sum_{i=0}^{N-1} (i + 1 - mean)^2 p(i),$$

$$skewness = \frac{\sum_{i=0}^{N-1} (i + 1 - mean)^3 p(i)}{variance^{3/2}},$$

$$kurtosis = \frac{\sum_{i=0}^{N-1} (i + 1 - mean)^4 p(i)}{variance^2} - 3,$$

где N - размерность гистограммы, $p(i)$ - значение элемента гистограммы.

Процентные характеристики рассчитываются как количество элементов гистограммы, сумма которых меньше заданного процента.

Признаки Харалика описывают структурный подход к пониманию текстуры и основаны на матрице совпадений яркостей. Матрица совпадений представляет собой двумерный массив, количество строк и столбцов в котором равно допустимому значению пикселей изображения. В случае изображения в оттенках серого это значение равно 256. Значение элемента матрицы с индексом i, j указывает, сколько раз значение i встречалось на изображении в некотором заданном пространственном отношении со значением j . Это отношение описывается вектором d , состоящим из элементов dx и dy . Параметр dx показывает, на сколько элементов нужно сдвинуться от пикселя по строкам, а dy показывает, на сколько элементов нужно сдвинуться от пикселя по столбцам.

Для получения признаков Харалика необходимо, чтобы матрица совпадения была симметричной и нормированной.

Признаки Харалика называются: *angsectom* (второй угловой момент), *contrast* (контраст), *correlat* (корреляция), *sumofsqs* (вариация), *invdfmom* (однородность), *sumaverg* (суммарное среднее), *sumvarmc* (суммарная вариация), *sumentr* (суммарная энтропия), *difvarnc* (дифференциальная вариация), *difentrp* (дифференциальная энтропия). Подсчёт признаков проводится по следующим формулам:

$$angsectom = \sum_{i=0}^{a-1} \sum_{j=0}^{b-1} P(i, j)^2,$$

$$contrast = \sum_{i=0}^{a-1} \sum_{j=0}^{b-1} (i - j)^2 P(i, j),$$

$$correlat = \frac{\sum_{i=0}^{a-1} \sum_{j=0}^{b-1} (i+1)(j+1)P(i,j)^2 - \mu_x \mu_y}{\rho_x \rho_y},$$

$$sumofsqs = \sum_{i=0}^{a-1} \sum_{j=0}^{b-1} P(i,j) (a - \mu_x)^2,$$

$$invdfmom = \sum_{i=0}^{a-1} \sum_{j=0}^{b-1} \frac{P(i,j)}{1 + (i-j)^2},$$

$$sumaverg = \sum_{i=0}^{a+b-1} (i+1)P_{x+y}(i),$$

$$P_{x+y}(k) = \sum_{i=0}^{a-1} \sum_{j=0}^{b-1} P(i,j), k = i+j,$$

$$sumvarmc = \sum_{i=0}^{a+b-1} (i+1 - sumaverg)^2 P_{x+y}(i),$$

$$sumentr = \sum_{i=0}^{a+b-1} P_{x+y}(i) \times \log_{10}(P_{x+y}(i)),$$

$$entropy = - \sum_{i=0}^{a-1} \sum_{j=0}^{b-1} P(i,j) \times \log_{10}(P(i,j)),$$

$$difvarmc = \sum_{i=0}^{a-1} (i - \mu_{x-y})^2 P_{x-y}(i),$$

$$P_{x-y}(k) = \sum_{i=0}^{a-1} \sum_{j=0}^{b-1} P(i,j), k = |i-j|,$$

$$difentrp = \sum_{i=0}^{a-1} (i - \mu_{x-y})^2 P_{x-y}(i),$$

где a, b - размерности матрицы совпадений, $P(i, j)$ - значение элемента матрицы совпадений, μ_x, μ_y - среднее значение суммы строк и столбцов матрицы совпадений, ρ_x, ρ_y - стандартное отклонение суммы строк и столбцов матрицы

совпадений, P_{x-y} - матрица распределения расхождений, P_{x+y} - матрица схождений, μ_{x-y} - среднее значение матрицы P_{x-y} .

Также существует градиентный метод поиска текстурных параметров. Для его использования нужно рассчитать матрицу абсолютного градиента изображения. Для этого нужно для каждого пикселя, кроме краевых, рассчитать градиент, рассчитываются параметры di и dj , равные разнице двух соседних пикселей: для di пиксели берутся по оси столбца, для dj пиксели берутся по оси строки, градиент же рассчитывается как квадратный корень из суммы $(di)^2 + (dj)^2$. Количество строк и столбцов получившейся матрицы будет на два меньше, чем размеры исходного изображения, так как при расчёте градиентов мы не можем взять краевые пиксели. Расчет производится по формулам:

$$grmean = \frac{\sum_{i=0}^{c-1} \sum_{j=0}^{d-1} G(i,j)}{c \times d},$$

$$grvar = \frac{\sum_{i=0}^{c-1} \sum_{j=0}^{d-1} (G(i,j) - grmean)^2}{c \times d},$$

$$grkurt = \frac{\sum_{i=0}^{c-1} \sum_{j=0}^{d-1} (G(i,j) - grmean)^4}{c \times d \times grvar^2} - 3,$$

$$grskewn = \frac{\sum_{i=0}^{c-1} \sum_{j=0}^{d-1} (G(i,j) - grmean)^3}{c \times d \times grvar^{3/2}},$$

где c, d - размерности матрицы абсолютных градиентов, $P(i, j)$ - значение элемента матрицы абсолютных градиентов.

Другая группа признаков называется признаками на основе групповых матриц. Групповая матрица $p(i, j)$ рассчитывается на основе подсчёта пикселей, у которых значение функции яркости имеют одинаковое значение и расположены в одном направлении, где i - значение функции яркости, j - количество пикселей с этим одинаковым значением, которые расположены рядом в одном направлении (вертикальном, горизонтальном).

Признаки на основе групповых матриц называются: *shrtremph* (обратный момент в краткосрочной перспективе), *lngremph* (момент в долгосрочной перспективе), *glevnonuni* (неоднородность уровня серого), *rlnonuni*

(неравномерность длины пробега), *fractions* (доля изображения в пробегах).
 Формулы для их подсчета, следующие:

$$shrtremph = \frac{\sum_{i=0}^{e-1} \sum_{j=0}^{f-1} \frac{p(i,j)}{(j+1)^2}}{C},$$

$$lngremph = \frac{\sum_{i=0}^{e-1} \sum_{j=0}^{f-1} p(i,j) (j+1)^2}{C},$$

$$glevnonuni = \frac{\sum_{i=0}^{e-1} \sum_{j=0}^{f-1} p(i,j)^2}{C},$$

$$rlnonuni = \frac{\sum_{j=0}^{f-1} \sum_{i=0}^{e-1} p(i,j)^2}{C},$$

$$fractions = \frac{\sum_{i=0}^{e-1} \sum_{j=0}^{f-1} p(i,j)}{\sum_{i=0}^{e-1} \sum_{j=0}^{f-1} jp(i,j)},$$

$$C = \sum_{i=0}^{e-1} \sum_{j=0}^{f-1} p(i,j),$$

где e, f - размерности групповой матрицы, $p(i,j)$ - значение элемента групповой матрицы.

Последняя группа признаков рассчитывается на основе дискретного вейвлет преобразования. Дискретное вейвлет преобразование основано на разделении данных на различные частотные компоненты. Исходное изображение разделяется на четыре поддиапазона: три из которых – изображения в высоких частотах, а последнее – в низких. Далее вычисляется энергия каждого из них. На рисунке 2.1 представлен пример изображения поддиапазонов. Для вычисления вейвлет характеристик на первом шаге вейвлет Харра вычисляется для всего изображения. В результате этого преобразования получается по 4 изображения поддиапазона, после этого алгоритм повторяется для изображения в низких частотах до тех пор, пока размеры не станут меньше 16 пикселей.

		d^{HL}_2	d^{HL}_1
d^{LH}_2		d^{HH}_2	
d^{LH}_1		d^{HH}_1	

Рисунок 2.1 – Пример изображения поддиапазонов

Текстурные признаки вейвлет преобразований рассчитываются как сумма квадратов интенсивностей изображений поддиапазонов.

2.2 Дискриминантный анализ

После расчёта всего набора ранее описанных текстурных признаков результирующий вектор будет иметь более 1500 элементов. Использование для классификации векторов такого размера является избыточным, множество признаков не вносят никакого влияния в точность разделения классов, а наоборот являются шумовыми, что и приводит к снижению точности. Так же расчёт большого вектора признаков может оказать негативное влияние на скорость обработки. Ввиду этого стараются сформировать такое признаковое пространство, чтобы максимизировать качество разделения классов и при этом повысить скорость анализа изображения. Классическим методом решения данной задачи является дискриминантный анализ.

Основной смысл дискриминантного анализа – это оценка критерия линейной разделимости класса [55], который прямым образом влияет на результирующее качество классификации. Расчёт данного критерия основан на поиске матрицы внутриклассового и межклассового рассеивания. Для вычисления матрицы внутриклассового рассеивания используется формула (2.1):

$$S_2 = p_1 R_1 + p_2 R_2, \quad (2.1)$$

где p_1, p_2 – вероятности принадлежности объекта к соответствующим классам; R_1, R_2 – корреляционные матрицы внутри каждого класса. Сама же матрица показывает разброс набора признаков относительно векторов математического ожидания разделяемых групп.

В то же время матрица межклассового рассеяния описывает разброс отдельных объектов между разделяемыми группами. Её подсчет может проводиться несколькими способами. Например, по следующей формуле:

$$S_1 = (M_1 - M_2)(M_1 - M_2)^T,$$

где M_1 – вектор математических ожиданий для первого класса; M_2 – вектор математических ожиданий для второго класса.

Так как порой объекты классов имеют смешанный характер, то для расчёта матрицы удобно применять формулу (2.2):

$$S_1 = p_1 (M_1 - M_0)(M_1 - M_0)^T + p_2 (M_2 - M_0)(M_2 - M_0)^T, \quad (2.2)$$

где $M_0 = p_1 M_1 + p_2 M_2$ – математическое ожидание смеси.

Искомый критерий разделимости рассчитывается как функция от матриц рассеяния, которая возрастает при увеличении рассеяния между классами S_1 и при уменьшении рассеяния внутри классов S_2 . Существует несколько вариантов таких функций. Самые часто используемые описываются формулами (2.3)-(2.6).

$$J_1 = \text{tr}(S_2^{-1} S_1). \quad (2.3)$$

$$J_2 = \ln(|S_2^{-1} S_1|) = \ln(|S_1| / |S_2|). \quad (2.4)$$

$$J_3 = \text{tr}(S_1) - \text{tr}(S_2). \quad (2.5)$$

$$J_4 = \text{tr}(S_1) / \text{tr}(S_2). \quad (2.6)$$

Целью дискриминантного анализа является поиск такого преобразования исходного набора признаков, при котором используемый критерий разделимости максимизировал своё значение.

Например, если рассчитывать критерий по формуле (2.3). То решение задачи его максимизации сведется к поиску линейного преобразования пространства признаков по формуле (2.7):

$$Y = AX, \quad (2.7)$$

где A – матрица линейного преобразования, имеющая размерность $m \times n$.

Оценивая данный критерий можно заметить, что максимум можно достичь, если матрицы S_1 и S_2 будут диагональными. Для диагонализации необходимо рассчитать собственные числа и собственные векторы матрицы $S_2^{-1}S_1$. Матрица линейного преобразования в таком случае будет определяться формулой (2.8):

$$A = (U_1 \ U_2 \ \dots \ U_m), \quad (2.8)$$

где $U_1, U_2, \dots, U_m$ – собственные векторы матрицы $S_2^{-1}S_1$, упорядоченные в соответствии с ненулевыми собственными числами $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_m$ матрицы $S_2^{-1}S_1$.

Применение матрицы линейного преобразования (2.8) позволяет одновременно провести диагонализацию матриц рассеяния S_1 и S_2 . Полученный вектор признаков часто имеет меньшую длину, чем исходный. Его размерность согласуется с количеством строк в матрице (2.8). Однако стоит учитывать, что при использовании линейного преобразования (2.8) общая вычислительная сложность не уменьшается, так как необходим расчет всех исходных признаков. Для сравнения новый набор признаков тестируется на качество классификации. В том случае, если точность не уменьшается, то имеет смысл сократить признаковое пространство.

Отбор признаков может проводиться двумя способами:

1. производится полный перебор признаков, и для каждой комбинации вычисляются значения критериев разделимости;
2. по матрице (2.2) вычисляются веса исходных признаков, и выбираются признаки с большими весами.

Применение первого способа тривиально, однако связано с большими вычислительными затратами, ввиду необходимости перебирать все возможные комбинации признаков и для каждой рассчитывать критерий разделимости. Полученный набор с максимальным значением критерия разделимости является наиболее информативным признаковым пространством. Обычно признаки перебираются попарно или группами.

Второй способ базируется на гипотезе того, что чем меньше значение в матрице у признака, тем меньший вклад он вносит в результирующий набор. Для описания выходного признака с применением преобразования (2.7) используется формула (2.9):

$$y_k = \sum_{i=1}^n a_{ki} x_i . \quad (2.9)$$

Если коэффициент a_{ki} близок к нулю, значит, исходный признак x_i не оказывает влияния на y_k . Обозначим вес признака x_i относительно признака y_k как: $w_{ki} = |a_{ki}|$. Данный признак имеет разное влияние на результат, поэтому для подсчета суммарного веса будем использовать формулу (2.10):

$$w_i = \sum_{k=1}^m w_{ki} . \quad (2.10)$$

Суммарный вес (2.10) характеризует общее влияние исходного признака на все выходные признаки. В соответствии с этим можно оценить вес для каждого признака, рассчитав их и отсортировав в порядке возрастания. Отобранные таким образом признаки можно объединить в наборы и провести их анализ согласно критерию разделимости и точности классификации.

2.3 Семантическая сегментация с помощью нейронных сетей

Другим популярным методом сегментации является применение искусственного интеллекта. Популярность нейронных сетей в задачах сегментации обусловлена рядом причин. Нейросетевые алгоритмы обладают хорошей обобщающей способностью; являются более точными (превзошли любые другие подходы) во множестве задач интеллектуального анализа данных; способны

учитывать весь контекст изображения [56*-60*]. Однако их применимость ограничивается особенностями обучающего набора данных.

Поэтому для применения нейросетевых алгоритмов первоочередной задачей является подготовка данных и нивелирование проблем несбалансированности данных и небольшого объема данных [61-65]. Одной из первых архитектур нейронных сетей, успешно примененных для решения задачи семантической сегментации биомедицинских изображений, является архитектура U-Net [66*,67]. Данная архитектура относится к классу полносверточных нейронных сетей. Данная сеть состоит из двух частей: энкодера, выделяющей признаки исходного изображения и декодера, восстанавливающей карту сегментации по признакам, выделенным энкодером. В рамках эксперимента использовались построенные на основе U-Net сети: ResNetUnet, DenseNetUnet и XceptionUnet, где в качестве энкодера использовалась одна из сетей ResNet, DenseNet или Xception соответственно. Веса предобученных сетей использовались для инициализации энкодера и были зафиксированы на время обучения. Данные архитектуры сетей рассматривались ввиду относительной легковесности и возможности их использования на персональном компьютере.

Архитектура ResNetUnet [68] использует в качестве энкодера признаков сеть ResNet-101, предобученную на наборе данных ImageNet [69]. К особенностям архитектуры ResNet можно отнести её глубину. Это была первая архитектура, позволившая исследователям обучать нейронные сети с более чем 20 слоями. Также в данной архитектуре впервые были использованы skip-connection (модификация архитектуры, позволяющая сигналу проходить через сеть пропуская один или несколько слоев) для предотвращения проблемы затухающего градиента. Архитектура представлена на рисунке 2.2.

Архитектура DenseNetUnet [70] использует в качестве энкодера признаков сеть DenseNet-169, которая была предобучена на наборе данных ImageNet. Архитектура DenseNet хорошо обучается на небольших наборах данных и предлагает соединять все слои с помощью skip-connection в пределах одного строительного блока сети. Схема архитектуры представлена на рисунке 2.3.

Архитектура XceptionUnet [71], использует в качестве энкодера признаков сеть Xception-65, которая была предобучена на наборе данных ImageNet. К особенностям данной архитектуры нейронной сети относится использование комбинации pointwise (точечная свертка с размером ядра 1x1) и depthwise (пространственная свертка, независимо применяемая к каждому каналу) сверток вместо классической свертки. Данная замена позволяет сократить число обучаемых параметров без влияния на точность сети. На рисунке 2.4 схематично представлена данная архитектура.

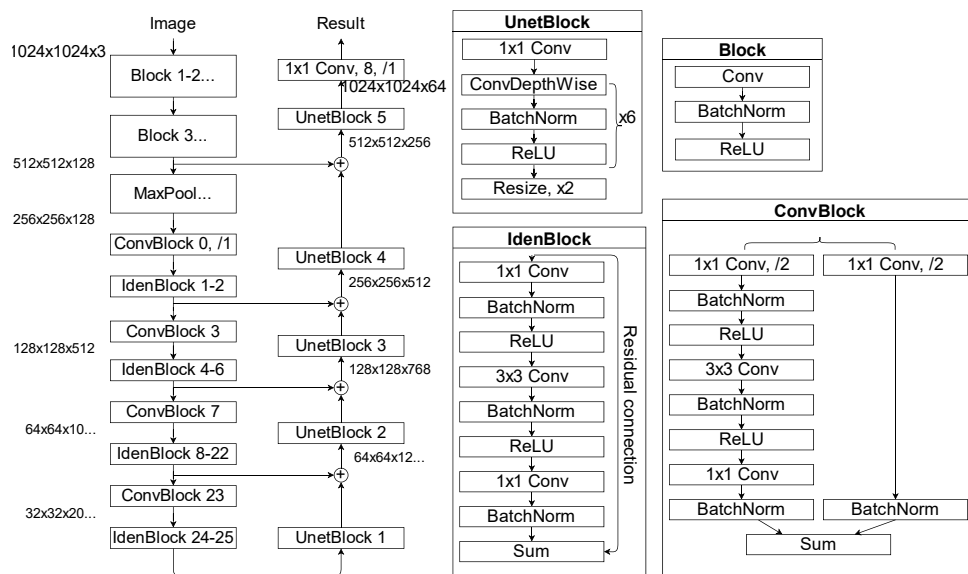


Рисунок 2.2 – Архитектура ResNetUnet

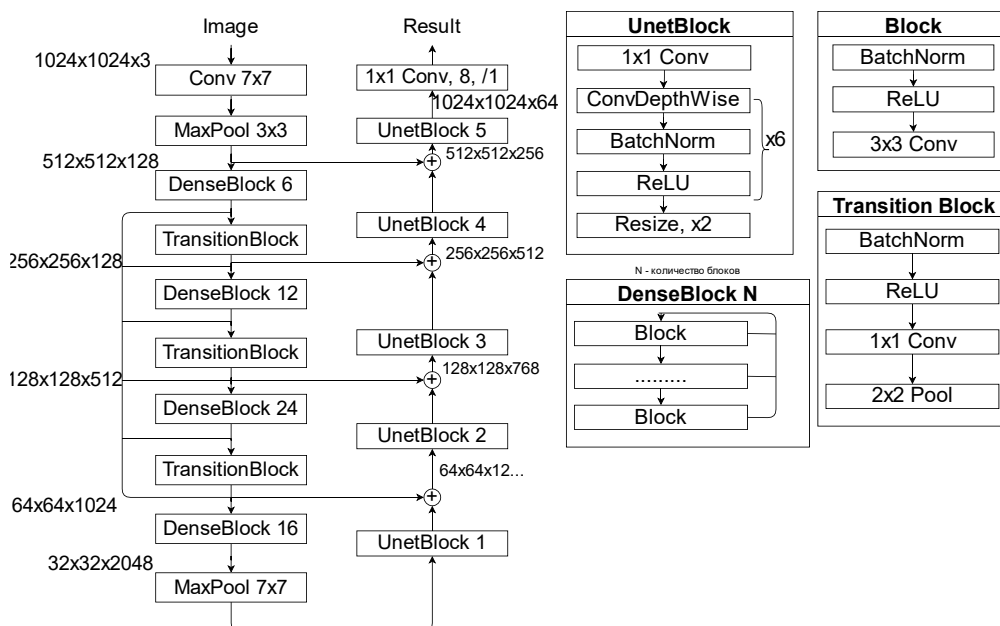


Рисунок 2.3 – Архитектура DenseNetUnet

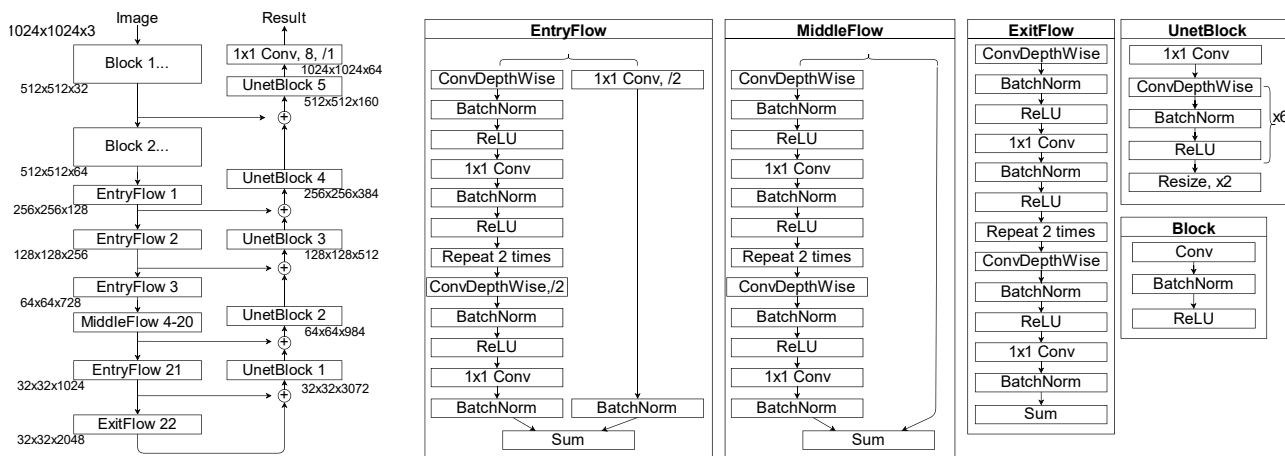


Рисунок 2.4 – Архитектура XceptionUnet

Помимо представленных архитектур для сравнения так же была исследована классическая архитектура U-Net.

2.4 Экспериментальные исследования сегментации глазного дна

В открытом доступе отсутствует готовый набор данных, содержащих 8 классов. В основном изображения глазного дна размечены на сосуды, экссудаты и область оптического диска. Так как для решения поставленной задачи открытые наборы не подходят, то для проведения эксперимента использовался набор данных, предоставленный офтальмологами клиники имени Т.И. Ерошевского в рамках выполнения работ по гранту РФФИ, состоящий из 115 изображений глазного дна, которые были размечены на 8 классов: оптический диск (OD), макула (M), кровяные сосуды (BV), твердые экссудаты (HE), мягкие экссудаты (SE), новые коагуляты (NC), пигментированные коагуляты (PC), геморрагия (H). Все изображения имели следующие характеристики:

- Размерность изображения: 1024x1024x3.
- Цветовая схема: RGB.
- Глубина цвета: 8 бит.

В рамках исследования текстурных признаков изображения были фрагментированы на размеры 12x12 пикселей. Размер фрагментов был выбран в ходе анализа распределения классов на изображениях (наибольший размер окна,

при котором 80% площади занимает текстура исследуемого класса). Для каждого фрагмента были рассчитаны текстурные признаки в различных цветовых пространствах (Grayscale, RGB, HSV): статистические гистограммные признаки, признаки Харалика, градиентные признаки, признаки на основе групповых матриц. Общее количество различных признаков составило 1879 штук. В ходе исследований был отобран набор из 52 текстурных признаков, на основе которых был построен классификатор для сегментации снимков глазного дна. Однако сегментация с их помощью снимка размером 1024x1024 заняла несколько часов при вычислениях на центральном процессоре. Использование вычисления признаков на графическом процессоре позволило ускорить обработку снимка до получаса [72*-74*]. Помимо этого, текстурные признаки обладают недостаточной обобщающей способностью для решения комплексных задач.

Нейронные сети построены и обучены с помощью библиотеки TensorFlow. Использование предобученных энкодеров позволяет осуществлять обучение нейронных сетей значительно быстрее. При обучении использовались следующие параметры:

- Размер входа: 1024x1024x3.
- Количество эпох: 150 с ранней остановкой.
- Функция ошибки: FocalLoss [75].
- Оптимизатор: Adam [76].
- Скорость обучения: 0,003.

Для оценки качества сегментации изображений использовались метрики: precision, recall, f1-score (2.11)-(2.13):

$$\text{precision} = \frac{TP}{TP+FP}, \quad (2.11)$$

$$\text{recall} = \frac{TP}{TP+FN}, \quad (2.12)$$

$$\text{f1-score} = \frac{TP}{TP + \frac{1}{2}(FP+FN)}, \quad (2.13)$$

где TP – верно определённые пиксели, принадлежащие классу, TN – верно определённые пиксели, не принадлежащие классу, FP – неверно определённые пиксели, принадлежащие классу, FN – неверно определённые пиксели, не

принадлежащие классу. Ввиду того, что в исходном наборе данных присутствует ярко выраженный дисбаланс классов, то использование метрики ассигасу не является корректным. На рисунке 2.5 представлены распределения классов.

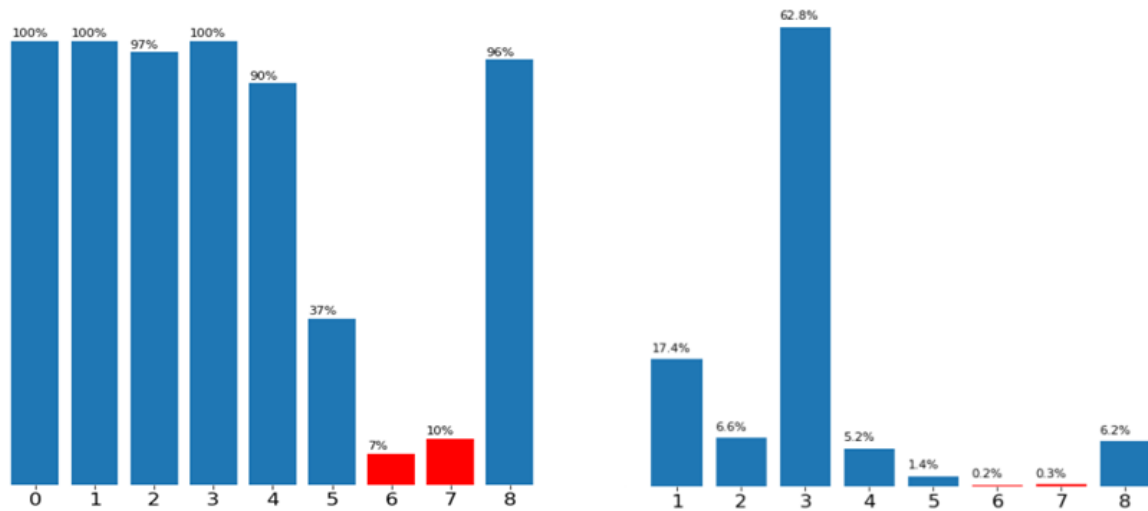


Рисунок 2.5 – Распределение классов в исходных изображениях: слева - процент изображений, содержащих i-й класс; справа - отношение количества пикселей i-го класса к общему количеству пикселей (нет фонового класса)

Классы, представленные на рисунке: фон (0), оптический диск (1), макула (2), кровяные сосуды (3), твердые экссудаты (4), мягкие экссудаты (5), новые коагуляты (6), пигментированные коагуляты (7), геморрагия (8).

Помимо дисбаланса имеются и другие особенности набора данных. Небольшой объём данных из-за соблюдения политик конфиденциальности и трудоёмкости процедуры разметки, требующей высокой квалификации от специалиста. Качество разметки. Часть структур может быть пропущена (например, часть сосудов не отмечена как сосуды и т.д.). Для уменьшения влияния дисбаланса классов и для увеличения количества данных были применены техники аугментации: отражение, поворот на случайный угол, эластичная деформация. Для компенсации неточности разметки после первого этапа обучения проводилась коррекция полученной сегментации и сеть повторно дообучалась. В таблицах 2.1-2.2 представлены результаты экспериментов по метрикам precision и recall.

Так по метрике precision видно, что нейронные сети превосходят текстурные признаки по большинству классов. Однако, согласно precision, текстурные

признаки способны отделять классы кровяных сосудов и твердых экссудатов от других лучше, чем нейронные сети.

Таблица 2.1 – Результаты эксперимента, метрика precision

	Текстурные признаки	U-net	DenseNetUnet	ResNetUnet	XceptionUnet
Оптический диск	0,50	0,61	0,66	0,66	0,71
Макула	0,45	0,51	0,53	0,56	0,61
Кровяные сосуды	0,52	0,27	0,25	0,26	0,51
Твёрдые экссудаты	0,89	0,42	0,41	0,40	0,50
Мягкие экссудаты	0,00	0,35	0,33	0,72	0,54
Новые коагуляты	0,00	0,22	0,53	0,40	0,43
Пигментированные коагуляты	0,00	0,25	0,23	0,37	0,27
Геморрагии	0,39	0,32	0,33	0,37	0,38
Среднее	0,33	0,34	0,41	0,47	0,48

Таблица 2.2 – Результаты эксперимента, метрика recall

	Текстурные признаки	U-net	DenseNetUnet	ResNetUnet	XceptionUnet
Оптический диск	0,79	0,89	0,94	0,94	0,97
Макула	0,26	0,76	0,81	0,81	0,87
Кровяные сосуды	0,57	0,90	0,92	0,92	0,92
Твёрдые экссудаты	0,59	0,83	0,82	0,82	0,71
Мягкие экссудаты	0,00	0,53	0,56	0,20	0,52
Новые коагуляты	0,00	0,04	0,06	0,05	0,13
Пигментированные коагуляты	0,00	0,31	0,37	0,28	0,40
Геморрагии	0,42	0,74	0,85	0,78	0,85
Среднее	0,33	0,62	0,66	0,60	0,67

Согласно метрике recall нейронные сети более чувствительны, что может говорить о лучшей обобщающей способности нейронных сетей. Также вероятнее всего нейронные сети способны находить объекты, которые были пропущены в процессе разметки.

Достоверность результатов эксперимента была обеспечена использованием k-fold кросс-валидации. Для нейронных сетей набор данных был разбит на три части ($k=3$), а для текстурных признаков на пять ($k=5$). Полученные по всем частям значения метрик усреднялись. Полученные значения по метрике f1-score представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Результаты эксперимента, метрика f1 score

	Текстурные признаки	U-net	DenseNetUnet	ResNetUnet	XceptionUnet
Оптический диск	0,61±0,11	0,71±0,04	0,78±0,05	0,77±0,05	0,82±0,04
Макула	0,33±0,09	0,61±0,07	0,63±0,06	0,65±0,6	0,74±0,04
Кровяные сосуды	0,55±0,09	0,42±0,06	0,40±0,06	0,41±0,6	0,74±0,05
Твёрдые экссудаты	0,71±0,08	0,55±0,07	0,54±0,05	0,53±0,6	0,59±0,07
Мягкие экссудаты	0,00	0,30±0,10	0,38±0,04	0,27±0,11	0,48±0,09
Новые коагуляты	0,00	0,07±0,04	0,11±0,04	0,07±0,05	0,15±0,04
Пигментированные коагуляты	0,00	0,26±0,12	0,28±0,09	0,26±0,08	0,28±0,08
Геморрагии	0,41±0,10	0,44±0,09	0,47±0,09	0,50±0,09	0,65±0,08
Среднее	0,33	0,43	0,45	0,45	0,55

Метрика f-score демонстрирует результаты, схожие с метрикой precision. Визуализация результатов сегментации представлена на рисунке 2.6. Здесь видно, что нейронная сеть справляется с задачей существенно лучше по сравнению с текстурными признаками. Данный факт можно объяснить лучшей обобщающей способностью нейронных сетей и их устойчивостью к различным условиям съемки глазного дна.

Несмотря на малые значения метрик f1 по различным классам, полученные метрики для нейронных сетей в общем выше, чем для текстурных признаков. Полноценное сравнение с мировыми результатами корректно провести невозможно, так как в мировых публикациях рассматриваются сегментации лишь на ограниченное количество классов. Например, в работе [77] представлен метод сегментации глазного дна и сравнение с другими нейронными сетями. Однако используемые там 3 датасета рассматривают только сегментацию сосудов глаза в

отличие от используемого в диссертации набора данных. В таблице 2.4 приведены результаты метрики f1-score по классу сосудов на 3 публичных датасетах (DRIVE, STARE, CHASE_DB1). Нейросеть XceptionUnet была протестирована на данных датасетах без дообучения. По результатам видно, что XceptionUnet показывает схожие результаты в сегментации сосудов.

Таблица 2.4 – Результаты сравнения точности сегментации снимков глазного дна, метрика f1-score

	DRIVE	STARE	CHASE_DB1
XceptionUnet	0,79	0,73	0,74
Radha et al, 2023	0,83	0,72	0,75

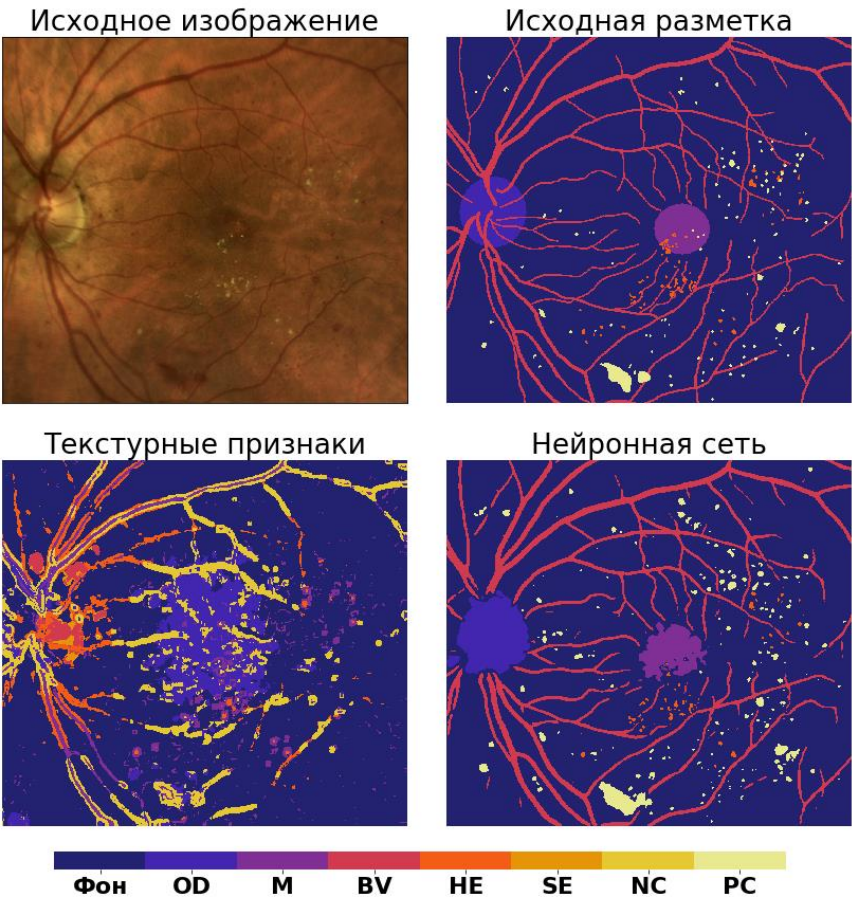


Рисунок 2.6 – Пример сегментации изображения глазного дна

Согласно полученным результатам, нейронные сети превосходят текстурные признаки по большинству классов, однако текстурные признаки способны лучше отделять классы твёрдых экссудатов и кровяных сосудов. Наилучший результат показала нейронная сеть XceptionUnet. В результате эксперимента было замечено, что сегментация одного изображения, на ЦПУ, нейронной сетью занимает порядка

нескольких секунд. В свою очередь для сегментации изображения с помощью текстурных признаков уходит значительно больше времени (больше часа).

Выводы по главе 2

1. Классическим методом сегментации является использование текстурных признаков, однако скорость их вычисления низкая, что накладывает ограничения на их применения. В частности, применение текстурных признаков не подходит для сегментации снимков глазного дна в реальном времени.

2. В ходе исследований для сегментации глазного дна были отобраны 52 текстурных признака. Однако даже с уменьшенной размерностью вектора признаков и с подсчетом их на графическом процессоре сегментация снимка 1024x1024 занимает порядка получаса.

3. Были построены нейронные сети для сегментации глазного дна на основе сети типа U-net. Проведенные исследования показали, что у нейронных сетей большая обобщающая способность относительно текстурных признаков.

4. Были проведены сравнительные исследования точности сегментации различных архитектур, построенных на сети типа U-net. Лучший результат по метрике f1 показала сеть XceptionUnet. Помимо этого, скорость обработки одного снимка занимает несколько секунд, что в разы быстрее сегментации с использованием текстурных признаков.

5. Несмотря на малые значения метрик f1 по отдельным классам, полученные метрики соответствуют метрикам в мировых публикациях по отдельным классам. В то же время нейронные сети показывают результат лучше, чем текстурные признаки.

ГЛАВА 3 СЕГМЕНТАЦИЯ ДАННЫХ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

Разработанная в главе 2 нейронная сеть для сегментации снимков глазного дна не может полноценно выделять область отёка, так как снимки не предоставляют информацию о внутреннем строении сетчатки глаза. В то же время применение данных ОКТ для диагностики заболеваний глаза является широко распространенной практикой в медицине. Принцип действия аналогичен ультразвуковому исследованию, однако в ОКТ вместо ультразвуковых волн применяется оптическое излучение инфракрасного диапазона для зондирования биотканей. С помощью исследования снимков ОКТ офтальмологи могут получить сведения об анатомическом строении внутренних слоёв сетчатки, что позволяет детектировать патологии, которые не доступны для наблюдения при осмотре глазного дна. В настоящее время существуют различные способы классификации заболеваний по снимкам. В частности, методы, основанные на выделении слоев сетчатки и детектировании аномалий. Сегментацию слоев сетчатки можно выполнить с помощью методов, основанных на теории графов. Также большое распространение получили методы на основе свёрточных нейронных сетей, позволяющие выделять не только слои сетчатки, но и области скопления жидкостей.

Для извлечения необходимой информации необходимо сегментировать снимки ОКТ и выделить интересующую область сетчатки, которая имеет слоистую структуру, представленную на рисунке 3.1.

Сложность анализа снимков ОКТ заключается в их высокой зашумленности. Это в свою очередь порождает проблемы сегментации изображений данного типа. Так из-за высоких локальных скачков функции градиента выделение границ между некоторыми объектами становится проблематичным даже после предварительной фильтрации изображения. Например, если граница между стекловидным телом и сетчаткой при использовании некоторых методов может быть выделена почти всегда, то связанная граница без разрывов между слоями сетчатки во многих случаях не может быть найдена.

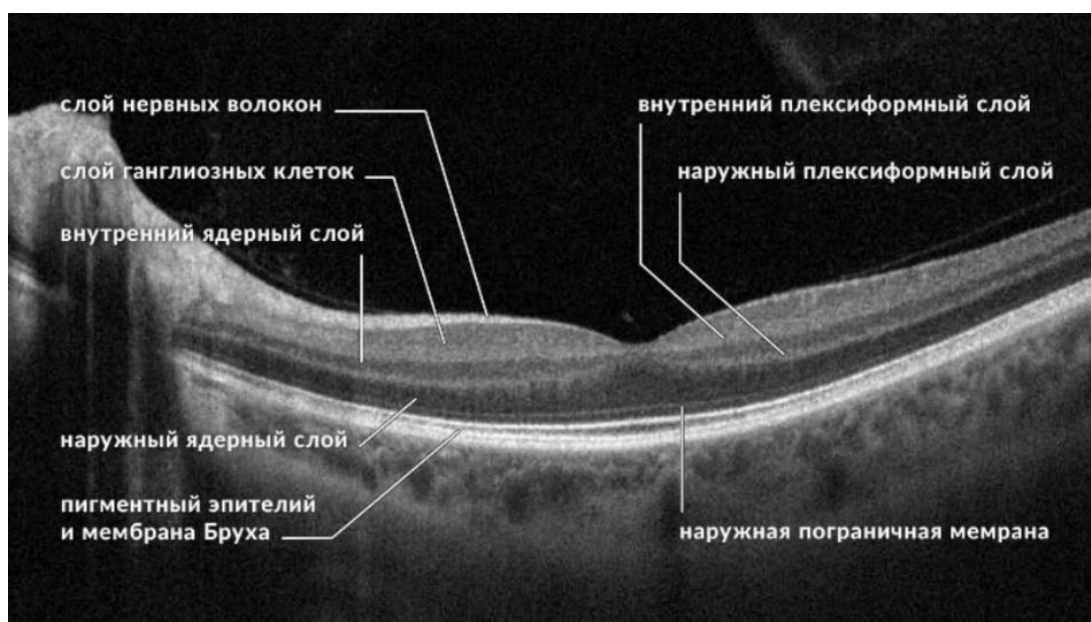


Рисунок 3.1 – Изображение оптической когерентной томографии сетчатки

В соответствии с полученными в главе 2 результатами применение классических методов сегментации на основе текстурных признаков проблематично ввиду долгого времени обработки одного изображения. Даже с применением ускорения на видеокарте обработка одного снимка может занять несколько минут. Если в случае с обработкой глазного дна это может быть приемлемо, то в случае с данными ОКТ в среднем набор снимков равняется 85 изображениям из-за чего время обработки будет равняться нескольким часам. Так как структура сетчатки слоистая и в рамках поставленной задачи не требуется сегментация всех слоёв, а лишь нахождение толщины всей сетчатки до пигментного эпителия, имеющего ярко выраженный яркий сегмент, то возможно применение методов кластеризации [78*-81*] наравне с применением нейронных сетей.

3.1 Метод выделения сетчатки глаза на снимках оптической когерентной томографии на основе кластеризации

Из-за ограничений аппаратной части при создании снимков ОКТ полученные данные являются зашумленными. Ввиду общего определения шумов и границ на изображениях выделение отдельных слоёв сетчатки затруднено.

Несмотря на то, что выделение четких границ проблематично из-за резких частых перепадов градиента изображения, данная методика может быть применена в качестве предобработки с целью уменьшения количества дальнейших вычислений. Суть данного этапа заключается в выделении на снимке границы между сетчаткой и стекловидным телом.

Алгоритм Кэнни известен как один из лучших детекторов границ. Его реализация в пакете OpenCV состоит из 5 основных этапов.

1. Фильтрация шума в исходном изображении с помощью сглаживания. Применяется свёртка с фильтром Гаусса, ядро которого вычисляется по формуле (3.1):

$$f(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} \exp\left(-\frac{x^2 + y^2}{2\sigma^2}\right). \quad (3.1)$$

2. Вычисление градиента и его направления для сглаженного изображения. Самый распространенный способ заключается в использовании оператора Собеля. Угол вектора направления градиента округляется и квантуется по значениям $0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ$.

3. Подавление не-максимумов. Только локальные максимумы градиента по конкретным направлениям отмечаются как границы.

4. Двойная пороговая фильтрация, в ходе которой определяются сильные и потенциально возможные границы. Если значение пикселя выше верхней границы – он принимает максимальное значение (граница считается достоверной), если ниже – пиксель подавляется, точки со значением, попадающим в диапазон между порогов, принимают фиксированное среднее значение (они будут уточнены на следующем этапе).

5. Трассировка областей неоднозначности. Итоговые границы определяются путём подавления всех краёв, несвязанных с определенными (сильными) границами. Упрощённо, задача сводится к выделению групп пикселей, получивших на предыдущем этапе промежуточное значение, и отнесению их к границе (если они соединены с одной из установленных границ) или их

подавлению (в противном случае). Пиксель добавляется к группе, если он соприкасается с ней по одному из 8-ми направлений.

В нашем случае использование оператора Собеля на 2 этапе дает слишком грубое приближение значения градиента, из-за чего интересующая нас граница имеет нечёткое и прерывистое очертание.

Как было сказано ранее для фильтрации шумов используется фильтр Гаусса. По свойству свертки:

$$\frac{d}{dx}(f * H) = f * \frac{d}{dx}H. \quad (3.2)$$

Исходя из формулы (3.2) первые 2 этапа алгоритма Кэнни могут быть заменены свёрткой с ядром, которое является производной функции Гаусса.

Градиент изображения можно вычислить по формуле (3.3):

$$|G| = \sqrt{G_x^2 + G_y^2}. \quad (3.3)$$

А угол вектора его направления по формуле (3.4):

$$\theta = \text{atan}\left(\frac{G_x}{G_y}\right), \quad (3.4)$$

где G_x и G_y являются производными по направлениям x и y соответственно.

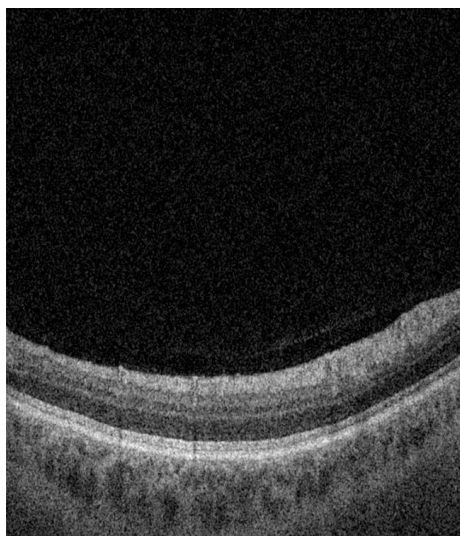
Тогда в соответствии с формулой (3.1) и формулой (3.2) ядро фильтра для вычисления значения G_x будет определяться формулой (3.5), а для G_y формулой (3.6):

$$f_x(x, y) = \frac{-x}{2\pi\sigma^4} \exp\left(-\frac{x^2}{2\sigma^2}\right) \exp\left(-\frac{y^2}{2\sigma^2}\right), \quad (3.5)$$

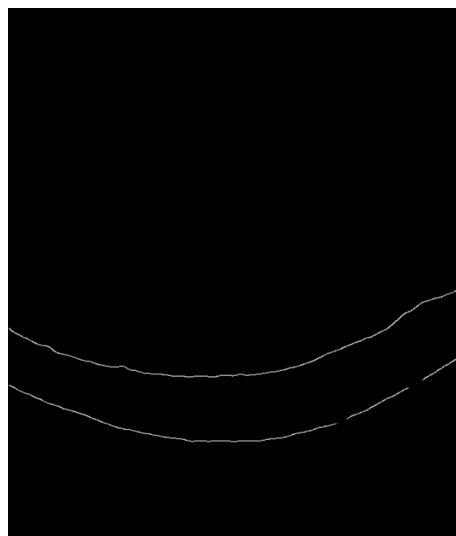
$$f_y(x, y) = \frac{-y}{2\pi\sigma^4} \exp\left(-\frac{y^2}{2\sigma^2}\right) \exp\left(-\frac{x^2}{2\sigma^2}\right). \quad (3.6)$$

Полученные формулы похожи с разницей лишь в названии переменных. Поэтому для нахождения производных G_x и G_y , нет необходимости рассчитывать два ядра свёртки. Так, если для вычисления G_x будет использоваться ядро H_x , то для вычисления G_y ядро свёртки будет равно $H_y = H_x^T$.

Результатом применения алгоритма Кэнни является граница между сетчаткой и стекловидным телом. На рисунке 3.2 показан результат работы вышеописанного алгоритма.



Исходное изображение



Результат выделения границ

Рисунок 3.2 – Выделение границ на снимках ОКТ

Полученный результат подвергается заключительной обработке: удаление области, содержащей стекловидное тело, на изображении. Это область, находящаяся выше верхней границы.

Дальнейшая сегментация основывается на алгоритме эффективной графовой сегментации. В его основе лежит построение минимального остовного дерева взвешенного связанного неориентированного графа. Одним из способов его построения является алгоритм Краскала.

В начале текущее множество рёбер устанавливается пустым. Затем, пока это возможно, проводится следующая операция: из всех рёбер, добавление которых к уже имеющемуся множеству не вызовет появление в нём цикла, выбирается ребро минимального веса и добавляется к уже имеющемуся множеству. Когда таких рёбер больше нет, алгоритм завершён. Подграф данного графа, содержащий все его вершины и найденное множество рёбер, является его остовным деревом минимального веса. В нашем случае каждый пиксель представляется вершиной графа. Ребра этого графа соединяют соседние пиксели, их веса равны:

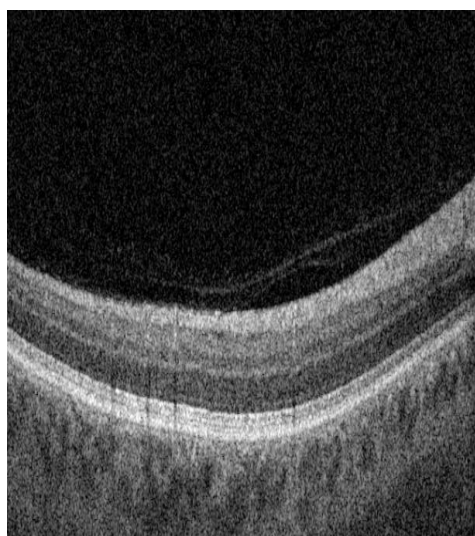
$$w(v_i, v_j) = |I(p_i) - I(p_j)|, \text{ где } I(p_i) - \text{это значения функции яркости } p_i \text{ пикселя.}$$

В ходе выполнения алгоритма Краскала мы получим множество разрозненных кластеров на изображении с минимальными суммарными значениями весов ребер. На каждом шаге для текущего ребра с минимальным весом определяем принадлежат ли его вершины к одному уже существующему кластеру или нет. В случае если они принадлежат разным кластерам сравниваем вес этого ребра с минимальным из максимальных весов ребер в этих 2 соседних кластерах. Если вес текущего ребра меньше, то кластеры сливаются.

Обозначим для кластера C_i ребро с наибольшим весом как $W_{\max}(C_i)$. Для двух кластеров C_1 и C_2 вес текущего ребра обозначим как $Edge(C_1, C_2)$. Тогда правило объединения двух кластеров описывается формулой (3.7).

$$Merge(C_1, C_2) = \begin{cases} true, & \text{if } Edge(C_1, C_2) \leq \min(W_{\max}(C_1), W_{\max}(C_2)) \\ false, & \text{if } Edge(C_1, C_2) > \min(W_{\max}(C_1), W_{\max}(C_2)) \end{cases} \quad (3.7)$$

На финальном шаге алгоритма мы проверяем размеры кластеров. Если размер текущего кластера меньше порога $Msize$, данный кластер сливается с предыдущим. На рисунке 3.3 представлен результат работы алгоритма сегментации. Слева исходное изображение, справа после сегментации.



Исходное изображение



Результат сегментации

Рисунок 3.3 – Сегментация снимков ОКТ

Благодаря тому что на этапе предобработки была удалена область стекловидного тела, то искомым сегмент легко проклассифицировать. Это сегмент под номером 2.

3.2 Метод выделения сетчатки глаза на снимках оптической когерентной томографии на основе свёрточных нейронных сетей

Как было сказано в главе 2, при сегментации медицинских изображений очень часто используют сверточные нейронные сети. Они позволяют быстро и качественно обрабатывать огромный объем информации. Одной из U-Net подобных сетей является ReLayNet [82], которая была разработана специально для задачи сегментации слоев сетчатки. Данная сеть была модифицирована для уменьшения количества обучаемых параметров, так как не требуется сегментация всех слоёв. На рисунке 3.4 представлена архитектура полученной сети.

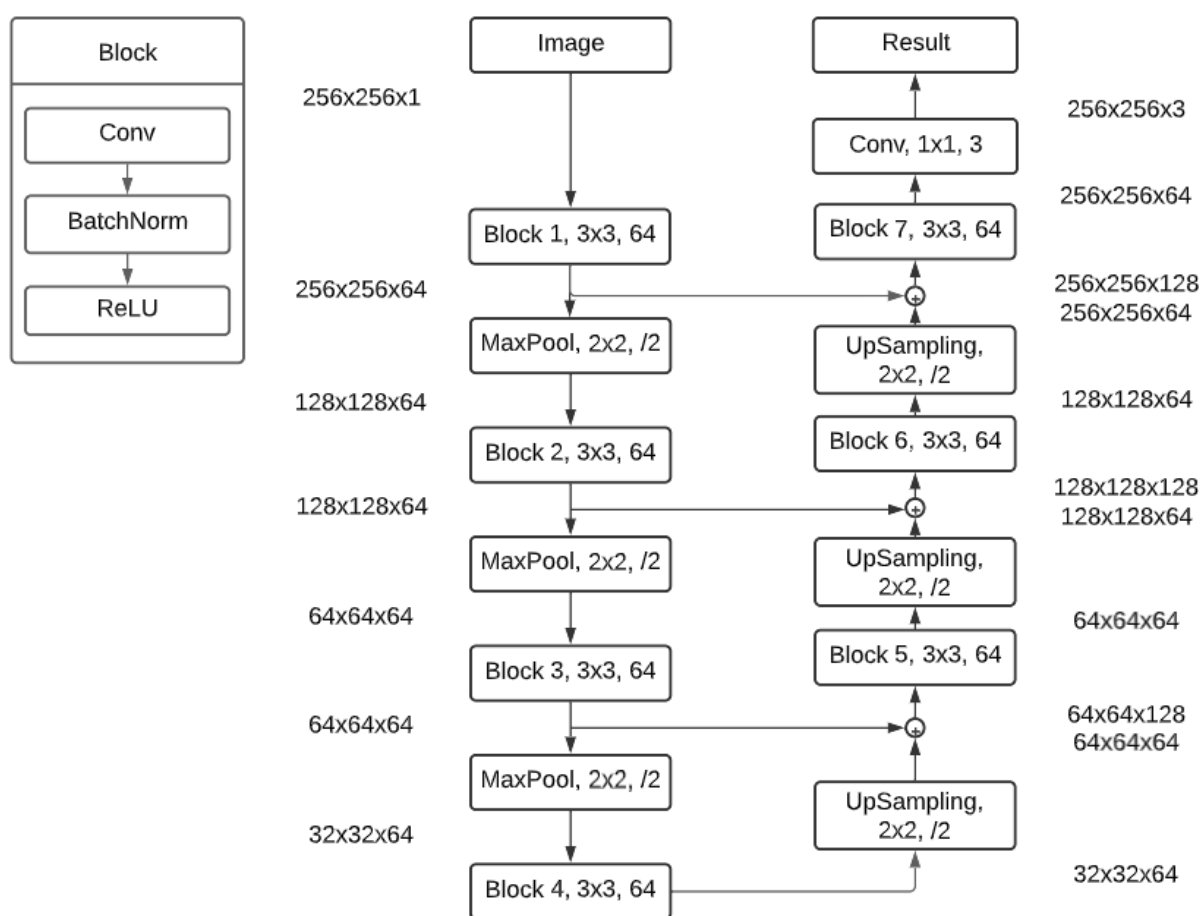


Рисунок 3.4 – Архитектура сверточной нейронной сети

В архитектуре сверточной нейронной сети используется конфигурация кодировщик-декодировщик, которая позволяет сначала преобразовать входные данные в некое скрытое представление, а затем расшифровать это представление,

восстановив пространственные характеристики изображения, и получить распределение вероятности принадлежности каждого пикселя к каждому классу.

Сверточная нейронная сеть состоит из четырех уровней, каждый из которых представляет собой блок кодировщик и связанный с ним блок декодировщик. Чем выше уровень, тем более локальные признаки выделяются. Переход с высокого уровня на более низкий и обратно происходит с помощью субдискретизации и обратной субдискретизации. На вход декодировщика поступают карты признаков с более низких уровней, которые с помощью конкатенации объединяются с картой признаков из соответствующего кодировщика. После чего эти данные обрабатываются и отправляются на вход декодировщика на более высоком уровне. На самом высоком уровне после последнего блока декодировщика следует слой классификации.

Переход между уровнями в кодировщике осуществляется с помощью операции MaxPool, а в декодировщике – с помощью операции UpSampling. Индексы объединения во время этих операций сохраняются и используются на соответствующем блоке декодировщика для сохранения пространственной согласованности. Особенно важным это является для повышения точности сегментации слоев вблизи центральной ямки, так как в этом месте слои часто имеют толщину всего в несколько пикселей.

Каждый блок состоит из 3 основных слоев, расположенных в следующей последовательности: сверточный слой, слой пакетной нормализации, слой активации ReLU.

Ядра сверточного слоя для всех блоков кодировщика определены квадратными размерами 3×3 , что позволяет использовать одни и те же веса модели, при этом учитывая взаимное расположение пикселей. Размер ядра выбирается таким образом, чтобы рецептивное поле в последнем блоке кодировщика охватывало всю глубину сетчатки. Карты объектов соответствующим образом дополнены нулями, так что размерность до и после слоя свертки остается неизменной.

Слой пакетной нормализации применяется после слоя свертки, чтобы скомпенсировать ковариантные сдвиги и предотвратить переобучение модели. Слой активации ReLU вводит нелинейность в обучение.

За последним блоком декодировщика следует сверточный слой с ядрами 1×1 для сопоставления 64-канальной карты объектов с 3-канальной картой объектов. Слой активации softmax оценивает вероятность принадлежности пикселя к одному из 3 классов. В отличие от предыдущего метода в задачу сегментации с помощью нейронной сети была добавлена задача выделения пигментного слоя. На рисунке 3.5 представлен результат сегментации обученной нейронной сетью.

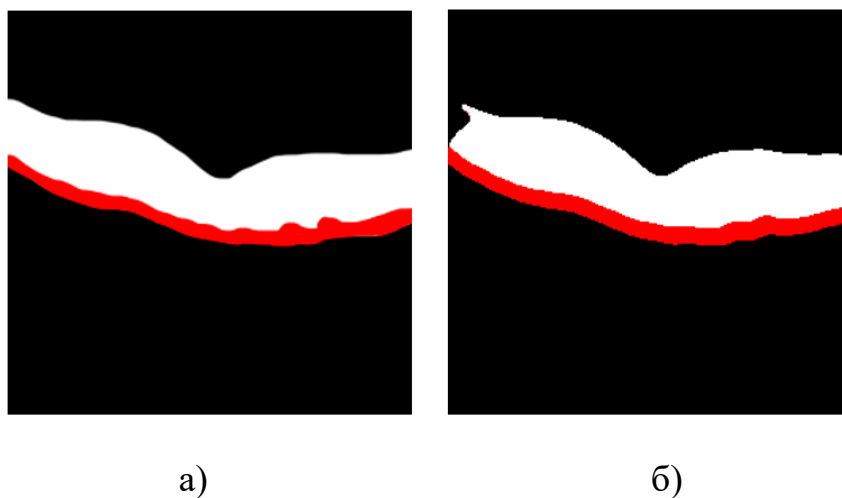


Рисунок 3.5 – Сегментированные изображения: а) размеченное врачом-экспертом, б) сегментированное сверточной нейронной сетью

Полученные результаты были сравнены с сегментацией методом разреза графа.

3.3 Экспериментальные исследования сегментации сетчатки глаза на снимках ОКТ

Для метода на основе кластеризации экспериментальные исследования проводились на наборе данных ОКТ 100 пациентов. Оценивались различные параметры алгоритмов и эмпирически подбирались наиболее оптимальные. Каждый снимок имел следующие характеристики:

- Размерность изображения: 640x940x1.
- Цветовая схема: Grayscale.

- Глубина цвета: 8 бит.

Параметр σ в формуле (3.5) и формуле (3.6) выбирался по критерию ошибки отклонения выделенной границы от границы, отмеченной экспертом. В ходе проведенных исследований параметр σ варьировался от 0 до 10 с шагом 0,5. При малом значении σ имеется большая ошибка из-за того, что полученная линия имеет большое количество разрывов, при значении в 3,5 ошибка почти сводилась к 0 и слабо колебалась вплоть до значения 6,5. При дальнейшем увеличении также увеличивалась ошибка, в связи с увеличением размытия исходных данных и потерей значимых значений изображения. Оптимальным значением была выбрана $\sigma=3,5$.

Порог бинаризации изображения в алгоритме Кэнни выбирался исходя из критерия уменьшения лишних границ на результирующем изображении. Так как искомая граница имела самое большое значение градиента, то был выбран порог равный 0,6, при котором на всех снимках в исследуемом наборе оставалась только интересующая нас линия.

Оптимальный параметр доли минимального размера кластера выбирался в соответствии с 2 критериями:

1. Уменьшение общего количества кластеров, особенно в зоне нашего интереса (в идеале, чтобы сетчатка стала 1 сегментом). Но при этом необходимо чтобы необходимый нам кластер не слился с соседними.

2. В качестве критерия выбора параметра минимального размера кластера использовалось значение метрики точности выделенной области относительно области, отмеченной экспертом. В качестве метрики точности, как и в случае с нейронной сетью использовался коэффициент Дайса, который для множеств X (истинный ответ) и Y (предзаказанный ответ) определяется следующим образом:

$$DSC = \frac{2|X \cap Y|}{|X| + |Y|}.$$

Минимальный размер кластера варьировался от 1000 до 20000 пикселей с шагом в 1000. В ходе проведенных экспериментов было выявлено, что при

параметре больше 13000 количество кластеров уменьшается медленно. А при значении минимального размера кластера 15000 удалось достичь значение метрики Дайса в 0,93.

Данная зависимость обусловлена тем, что при размере кластера меньше 10000 пикселей в искомую нам зону попадает сразу несколько кластеров, далее ошибка уменьшается из-за перемещения части пикселей между соседними кластерами. После значения в 15000 искомая нами область начинает захватывать пиксели соседних кластеров и как следствие ошибка увеличивается.

Для обучения нейронной сети использовались размеченные данные 28 пациентов, в общей сложности 510 снимков, которые были разбиты на обучающую и тестовую выборку в соотношении 4 к 1. Для расширения выборки использовались методы аугментации: горизонтальный поворот, изменение функции яркости, дисторсия, эластичная трансформация.

Для достоверности результатов была проведена k-fold кросс-валидация с параметром $k=4$. Так же помимо представленной архитектуры была исследована стандартная архитектура Unet.

При обучении использовались следующие параметры:

- Размер входа: 256x256x1.
- Количество эпох: 100 с ранней остановкой.
- Функция ошибки: FocalLoss.
- Оптимизатор: Adam.
- Скорость обучения: 0,001.

В таблице 3.1 представлены результаты сегментации по метрике Дайса.

Таблица 3.1 – Результаты эксперимента, метрика Дайса

	Кластеризация	ReLayNet	Unet
Вся область сетчатки	0,93±0,06	0,98±0,01	0,97±0,02
Область пигментного эпителия	-	0,97±0,01	0,95±0,02

Как видно из таблицы представленная облегченная модификация ReLayNet превосходит стандартную U-net. В то же время с помощью метода кластеризации не получается выделить область пигментного эпителия, которая необходима для работы алгоритма дифференциальной диагностики.

Выводы по Главе 3

1. Был разработан метод сегментации слоя сетчатки глаза на снимках оптической когерентной томографии на основе метода разреза графов. Использование в качестве предобработки метода Кенни позволяет использовать метод кластеризации как метод сегментации. Однако отсутствует возможность выделения отдельных слоев сетчатки, только общей области сетчатки.

2. Была разработана нейронная сеть типа U-net для сегментации слоя сетчатки на снимках оптической когерентной томографии на основе упрощения нейронной сети ReLayNet. В ходе проведенных исследований с помощью k-fold кросс-валидации было доказано преимущество разработанной сети относительно классической U-net.

3. В ходе проведенных сравнительных исследований было выявлено, что сегментация с помощью нейронной сети показывает более высокую точность по метрике Дайса. А по скорости сегментации на ЦПУ оба метода показали схожий результат.

ГЛАВА 4 ВЫДЕЛЕНИЕ ОБЛАСТИ ЛАЗЕРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Нейронная сеть, разработанная в предыдущей главе, позволяет получить информацию о толщине сетчатки и как следствие об области отёка. Но для формирования плана необходимо определять, какая зона может подвергаться обстрелу, а также какая зона является оптимальной, в том смысле, что за счёт исключения областей, нецелесообразных для воздействия, снижается количество выстрелов лазера и соответственно затраты используемого вещества, а также уменьшается воздействие на глазное дно, что должно способствовать повышению качества лечения.

Метод выделения оптимальной зоны лазерного воздействия состоит из 4 этапов:

1. На снимках глазного дна выделяются анатомические объекты. Способ их выделения описан в главе 2.

2. Выделение зоны отёка.

3. После выделения области отёка по соображениям безопасности из данной области убираются места, соответствующие объектам глазного дна – диск зрительного нерва, фовеа, сосуды, экссудаты и лазеркоагуляты.

4. Результирующая же маска оптимальной зоны лазерного воздействия получается из предварительной маски путём её обработки с использованием морфологических функций эрозии и дилатации для уточнения границ макулярного отёка, а также обработки медианным фильтром для сглаживания неровностей маски.

4.1 Выделение зоны макулярного отёка на основе совместной обработки снимков глазного дна и данных ОКТ

Для применения описанного ранее метода выделения оптимальной области лазерного воздействия необходимо сформировать область отёка. Для его выделения используются данные ОКТ, так как они предоставляют информацию о внутреннем строении сетчатки. Отёк — это утолщение сетчатки вследствие

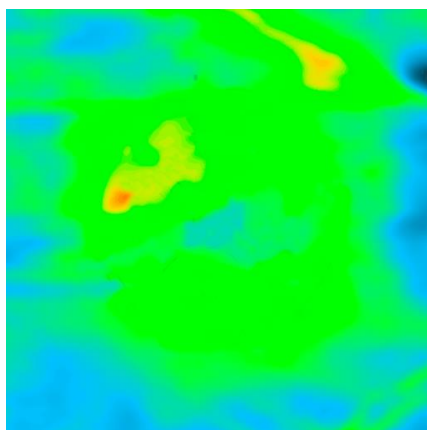
скопления экссудата между её слоями. Зная толщину сетчатки здорового человека, можно построить карту отклонения от нормы.

После обработки всего набора снимков (85 В-сканов) и выделив область сетчатки описанным в главе 3 методом, составляется карта толщины сетчатки. Проводится подсчёт высоты выбранной области по всей её ширине. Данные заносятся в строку массива, номер которого соответствует номеру снимка. После подсчёта высоты области сетчатки на каждом снимке и занесения этих данных в результирующий массив, его размеры меняются для получения квадратного вида. Недостающие данные подсчитываются с помощью билинейной интерполяции.

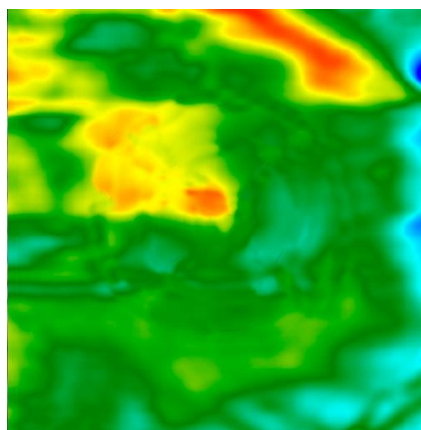
После нахождения карты толщины сетчатки T_e проводится её сравнение с эталоном T_n , представляющим собой карту толщины здоровой сетчатки, которая предоставляется врачом, и формируется карта отклонений по формуле (4.1):

$$T_d = \frac{T_e - T_n}{T_n}. \quad (4.1)$$

Зоны, получившие оценку отклонения больше 30%, считаются зонами интереса. Выделенные зоны будут использоваться для локализации зоны лазерного воздействия, необходимой для эффективного лечения ДРП. Пример построения карты толщины и карты отклонения представлен на рисунке 4.1.



Карта толщины сетчатки



Карта отклонений

Рисунок 4.1 – Результат построения карты толщины сетчатки и карты отклонения от нормы

Для выделения данной зоны отёка на снимках глазного дна необходимо совместить их с данными оптической когерентной томографии. Для этого

необходимо найти пространственную привязку. Для решения этой задачи необходимо найти матрицу гомографии, её можно построить с помощью методов поиска особых точек на изображении.

4.1.1 Совмещение снимков глазного дна и данных оптической когерентной томографии

Совмещение данных оптической когерентной томографии и изображений глазного дна можно провести с помощью поиска и сопоставления особых точек.

Алгоритм сопоставления состоит из следующих этапов:

1. Поиск особых точек, описание их дескрипторов.
2. Составление похожих пар на основе совпадения векторов дескрипторов.
3. Построение преобразования с использованием полученных пар. Формирование с помощью полученного преобразования нового изображения.

Одними из популярных методов поиска особых точек являются SIFT, SURF и KAZE [83-85].

Метод SIFT (Масштабно-инвариантная трансформация признаков) основан на поиске ключевых точек объектов на изображении. На каждом изображении из набора осуществляется поиск особых точек. Сравниваются признаки и определяются точки с минимальным евклидовым расстоянием между вектором набора признаков. Выбираются те пары точек, которые наилучшим образом согласуются по инвариантным преобразованиям, таким как масштаб, поворот, сдвиг.

Для каждого из объектов на изображении можно извлечь ключевые точки, которые могут идентифицировать конкретный объект. Подобный набор признаков может быть использован для поиска объекта на другом изображении и определения его места на нем. Для точного распознавания необходимо, чтобы эти дескрипторы были обнаружены даже с различными искажениями, такими как изменение масштаба, ориентации, освещения и шума. Обычно данные признаки определяются

экстремумами функции. Также необходимо использовать большое число признаков, чтобы нивелировать ошибку части из них.

Метод SIFT показывает хорошие результаты даже при наличии шума и частичном закрытии одного объекта другим. Используемые для описания признаки инвариантны к искажениям масштабирования, поворота, неравномерному распределению функции яркости и контраста, а также частично к аффинным искажениям.

Для построения инвариантных к масштабу признаков используется построение пирамиды разности гауссиан. Самим же гауссианом является результат свёртки исходного изображения с фильтром Гаусса. Тогда полученное изображение будет определяться как:

$$L(x, y, \sigma) = G(x, y, \sigma) * I(x, y),$$

где L — значение гауссиана в точке с координатами (x, y) , а σ — радиус размытия. G — гауссово ядро, I — значение исходного изображения, $*$ — операция свертки.

Разность гауссианов получается при поэлементном вычитании одного гауссиана из другого. Данные гауссианы различаются радиусом фильтра размытия. Результирующее изображение определяется как:

$$D(x, y, \sigma) = (G(x, y, k\sigma) - G(x, y, \sigma)) * I(x, y) = L(x, y, k\sigma) - L(x, y, \sigma).$$

Пусть масштабируемым пространством называется серия различных, сглаженных гауссовым фильтром версий исходного изображения. Известно, что гауссово масштабируемое пространство инвариантно к масштабу, сдвигу, повороту. Локальные экстремумы остаются на месте. Каждое из сглаженных изображений может считаться исходным, взятым с другим масштабом, в зависимости от того какая степень сглаживания была использована.

Для достижения инвариантности ключевых точек относительно масштаба их детектирование осуществляется на наборе масштабов. На первом этапе проводится построение пирамиды гауссианов. Разбиение на октавы производится с повышающим коэффициентом равным 2. Это значит, что каждая следующая октава занимает в два раза больше площади на исходном пространстве, при этом размеры

самого изображения уменьшаются вдвое. В общем случае рассматривается N набор октав, для определенных радиусов фильтра Гаусса. Дополнительно строятся две гауссианы. Всего получается $N+2$ октавы, при этом масштаб первого изображения в каждой октаве равен масштабу последнего изображения в предыдущей.

На втором этапе строится пирамида разности гауссиан. Для её построения высчитывается разность соседних изображений. Всего получается $N+1$ изображение.

Также строится пирамида разности гауссианов. Основное отличие которой от пирамиды гауссианов в том, что она состоит из разности соседних изображений, которые уже находятся в пирамиде гауссианов. Тогда, количество изображений в этой пирамиде будет $N+1$.

На рисунке 4.2 представлен пример полученных пирамид (слева гауссианы, справа их разность) и схема их построения.

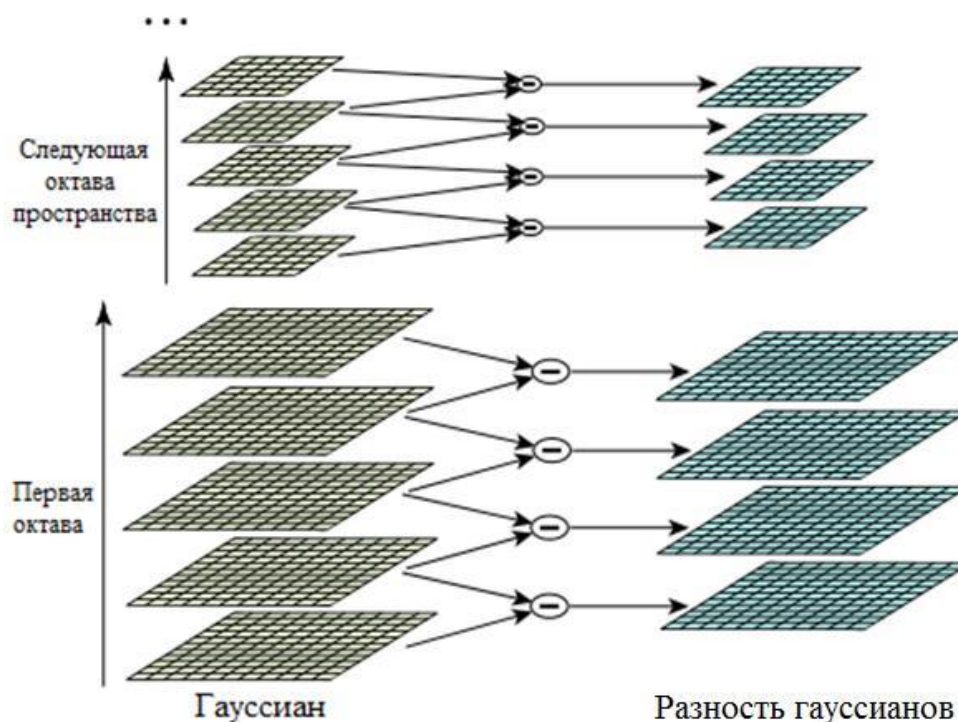


Рисунок 4.2 – Пирамида разностей гауссианов

Ключевая точка будет определяться как экстремум в пирамиде разностей гауссиан. В каждом изображении из этой пирамиды (DoG) ищутся точки локального экстремума. Каждый пиксель текущего экстремума сравнивается с его остальными 8 соседями на текущем уровне пирамиды и с 9 соседями в DoG,

находящихся на уровень выше и ниже в пирамиде. Точка принимается за экстремум, если она экстремум относительно всех соседей, что рассматривались.

Для проверки присутствия точек экстремума на изображении под номером N в построенной пирамиде, необходимо иметь следующее за ним. Для его получения необходимы изображения под номерами N+1 и N+2, но уже в пирамиде гауссианов.

Следующим этапом является проверка информативности и пригодности точки.

Для этого определяются координаты точки экстремума с помощью аппроксимации многочленом Тейлора функции пирамиды гауссиан в этой особой точке. Применяется многочлен второго порядка:

$$D(x) = D + \frac{\partial D^T}{\partial x} x + \frac{1}{2} x^T \frac{\partial^2 D}{\partial x^2} x,$$

где D — функция DoG, $X = (x, y, \sigma)$ — вектор смещения относительно точки разложения, первая производная DoG — градиент, вторая производная DoG — матрица Гессе.

Экстремум многочлена Тейлора определяется из приравнивания его производной к нулю. Результирующее смещение точки, которую мы нашли, относительно точного экстремума определяется как:

$$\hat{x} = \frac{\partial^2 D^{-1}}{\partial x^2} \frac{\partial D}{\partial x}.$$

Все производные вычисляются по формулам конечных разностей. Строится матрица 3x3 для решения СЛАУ, относительно компонент вектора $\hat{x}$

Когда положение точки экстремума вычислено, проверяется на малость само значение DoG в этой точке по формуле:

$$D(\hat{x}) = D + \frac{1}{2} \frac{\partial D^T}{\partial x} \hat{x}.$$

При несовпадении с критерием точка исключается из кандидатов на определение контрольной точки.

На последнем этапе осуществляется проверка. Исключаются точки, находящиеся на границах объектов или в области низких значений функции

яркости. Критерий нахождения данных точек является большой изгиб вдоль границы и малый в перпендикулярном направлении.

Следующим этапом является поиск ориентации ключевой точки. Он осуществляется с помощью нахождения направления градиента соседей. Поиск осуществляется в пространстве масштаба, на котором была обнаружена особая точка.

Сначала выбирается окрестность ключевой точки, которая соответствует размеру ядра гаусса, которое было использовано для размытия. Параметр размытия σ равен $1.5z$, где z - масштаб ключевой точки. Соответственно по правилу *трёх сигм* размеры ядра будут равны 3σ .

Для определения направления ключевой точки рассчитывается гистограмма направлений в выбранной окрестности. Общее количество компонент данной гистограммы равно 36. Они покрывают равномерно участок в 360 градусов, при этом рассматриваемой области (x, y) вносит вклад, равный $G(x, y, \sigma)m$, в ту компоненту гистограммы, которая покрывает промежуток, содержащий направление градиента $\theta(x, y)$.

Для расчёта направления ищется максимальная компонента гистограммы. С помощью интерполяции параболой вычисляются значения максимальной компоненты ($\max$) и двух соседних точек. Экстремум получившейся параболы принимается за значение направления особой точки. В случае, когда в гистограмме есть ещё значения не ниже $0.8\max$, то они аналогично интерполируются, их значения дополняют направление ключевой точки.

Для описания дескриптора особой точки используется информация в её окрестности, так как в таком случае эффекты искажения имеют низкое влияние, ввиду ограниченности области окрестности, а влияние изменения положения объекта не оказывает на дескриптор никакого эффекта.

В методе SIFT вектор дескриптора вычисляется по гауссиане, в которой была найдена ключевая точка. Область, содержащая ключевую точку, поворачивается по направлению этой самой точки для достижения инвариантности дескриптора

относительно поворота. На рисунке 4.3 показан пример области ключевой точки (слева) и рассчитанный дескриптор (справа).

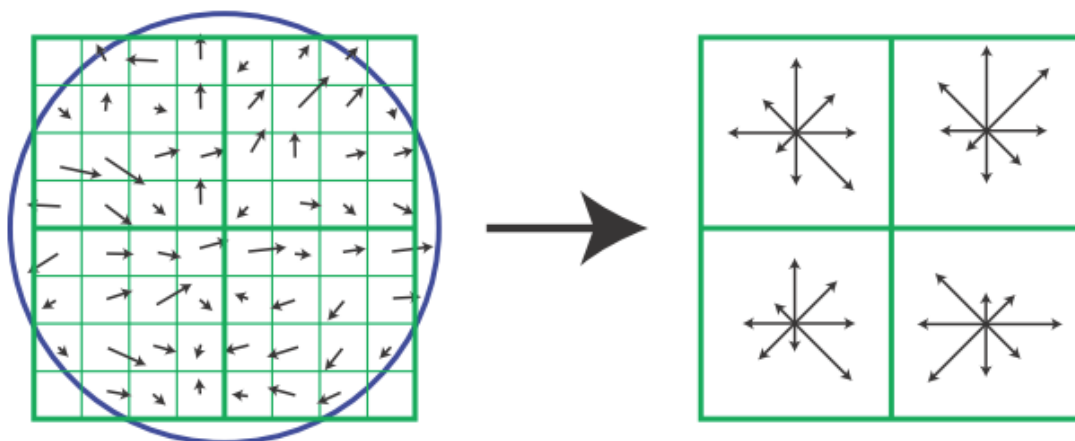


Рисунок 4.3 – Дескриптор ключевой точки

Левое изображение состоит из пикселей в окрестности особой точки. Окрестность разбита на четыре региона. Для каждого пикселя рассчитан градиент (показан стрелками на рисунке). Значения в ядре гаусса используются как весовые коэффициенты, на который будут домножаться на значения дескриптора в каждой точке рассматриваемой области.

Правое изображение демонстрирует сам дескриптор размерами $2 \times 2 \times 8$, где первые два измерения — это размеры в регионах, на которые была разбита окрестность особой точки. Третья размерность показывает количество значений в гистограмме направлений в каждом регионе. При этом расчет данных гистограмм имеет некоторые отличия в расчёте гистограммы направлений особой точки, а именно:

1. Каждая из гистограмм охватывает участок в 360° с квантованием на 8 направлений.
2. Веса определяются значением ядра гауссова смаза.
3. Недостающие веса вычисляются с помощью трилинейной интерполяции.

Каждому градиенту в окне дескриптора можно приписать три вещественные координаты (x, y, n) , где x — расстояние до градиента по горизонтали, y — расстояние по вертикали, n — расстояние до направления градиента в гистограмме (имеется ввиду соответствующая гистограмма дескриптора, в которую вносит

вклад этот градиент). За точку отсчета принимается левый нижний угол окна дескриптора и начальное значение гистограммы. За единичные отрезки берутся размеры регионов по горизонтали и вертикали для x и y соответственно, и количество градусов в компоненте гистограммы для n . Коэффициент трилинейной интерполяции определяется для каждой координаты (x, y, n) градиента как $1-d$, где d равно расстоянию от координаты градиента до середины того единичного промежутка, в который эта координата попала. Каждое вхождение градиента в гистограмму умножается на все три весовых коэффициента трилинейной интерполяции.

Дескриптор результирующей ключевой точки определяются совокупностью всех найденных гистограмм. Вектор признаков, используемый на практике, имеет размерность 128.

Метод Speeded Up Robust Features (SURF) обладает инвариантностью к изменению масштаба и поворота. Данный метод создавался для более быстрого поиска ключевых точек, чем это делает метод SIFT.

Как и в методе SIFT для нахождения инвариантных к масштабу точек используется пирамида гауссианов.

Поиск ключевых точек осуществляется с помощью матрицы Гессе, который имеет вид:

$$H(f(x, y)) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 f}{\partial x \partial y} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \end{bmatrix},$$

где $f(x, y)$ – функция яркости пикселя.

Тогда определитель гессиана $\det(H)$ достигает экстремума в точках наибольшего изменения градиента $f(x, y)$ и равен:

$$\det(H) = \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} - \left(\frac{\partial^2 f}{\partial x \partial y} \right)^2.$$

Из-за того, что гессиан не инвариантен к масштабу, то используется пирамида гауссианов для достижения инвариантности точки.

С помощью фильтров Хаара разного размера можно найти градиент. Пусть σ – масштаб ключевой точки в пирамиде. Тогда для вычисления градиента используются фильтры Хаара размера 4σ . Пример таких фильтров показан на рисунке 4.4.



Рисунок 4.4 – Фильтры Хаара

Следующим этапом является построение дескриптора найденных точек. Дескриптор имеет размерность 128. Они описывают изменения градиента в окрестности особой точки. Из-за того, что ключевая точка принимает значение в экстремуме гессиана, градиент вокруг имеет разное значение. Благодаря этому дескрипторы различных точек будут отличаться друг от друга, а из-за инвариантности матрицы Гессе относительно поворота достигается инвариантность самого дескриптора. Размер окрестности соответствует размеру масштаба σ в пирамиде гауссианов.

Среди недостатков данного метода стоит отметить, что SURF основывается на изменении градиента изображения, то есть основные ключевые точки будут отмечены на границах перепадов, на переходе между объектом и фоном, на границах объектов. Однако если искомый объект имеет текстуру внутри, то там так же будут найдены точки, что делает данный метод плохо применимым к однородным объектам без ярко выраженных особенностей.

Метод KAZE и в случае метода SIFT используется тот же подход для определения особых точек, дискретизируя пространство масштабирования по логарифмическим шагам, расположенным в серии уровней октав и подуровней. Однако работа проводится с исходным разрешением изображения, не выполняя

никакой понижающей дискретизации в каждой новой октаве, как это делается в SIFT.

Для описания дескриптора интересующих точек вычисляется отклик нормализованного по шкале детерминанта Гессiana на нескольких уровнях масштаба. Для обнаружения многомасштабных признаков набор дифференциальных операторов необходимо нормализовать относительно масштаба, поскольку в целом амплитуда пространственных производных уменьшается с масштабом.

Для поиска пар совпадающих особых точек удобно воспользоваться методом k ближайших соседей. Вектора с наименьшим евклидовым расстоянием между ними считаются парами.

Между найденными парами точек строится матрица преобразования координат, матрица гомографии. Гомография — это проективное преобразование с взаимно-однозначным отображением одного пространства на само себя.

Каждое проективное преобразование плоскости задаётся обратимым линейным преобразованием соответствующего ей трёхмерного пространства. В однородных координатах оно представляется матричным уравнением:

$$H\bar{X} = \begin{pmatrix} h_{11} & h_{12} & h_{13} \\ h_{21} & h_{22} & h_{23} \\ h_{31} & h_{32} & h_{33} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix}.$$

Для построения матрицы гомографии достаточно четырёх пар точек, однако так как среди найденных пар имеются пары шумовой природы, то для построения матрицы гомографии, а также для её проверки используется метод RANSAC.

Суть алгоритма в том, что матрица гомографии ищется между различными парами ключевых точек. Выбираются случайно четыре точки на одном изображении и соответствующие им пары на втором, преобразование имеет вид:

$$S_i \begin{pmatrix} x_i \\ y_i \\ 1 \end{pmatrix} \approx H \begin{pmatrix} x'_i \\ y'_i \\ 1 \end{pmatrix}.$$

Проводится минимизация ошибки, ищется матрица преобразования с наименьшей ошибкой, вычисляемой как:

$$\sum_{i=1}^n \left[\left(x_i - \frac{h_{11}x'_i + h_{12}y'_i + h_{13}}{h_{31}x'_i + h_{32}y'_i + h_{33}} \right)^2 + \left(y_i - \frac{h_{21}x'_i + h_{22}y'_i + h_{23}}{h_{31}x'_i + h_{32}y'_i + h_{33}} \right)^2 \right].$$

На рисунке 4.5 представлен пример совмещения изображений на основе метода SIFT.

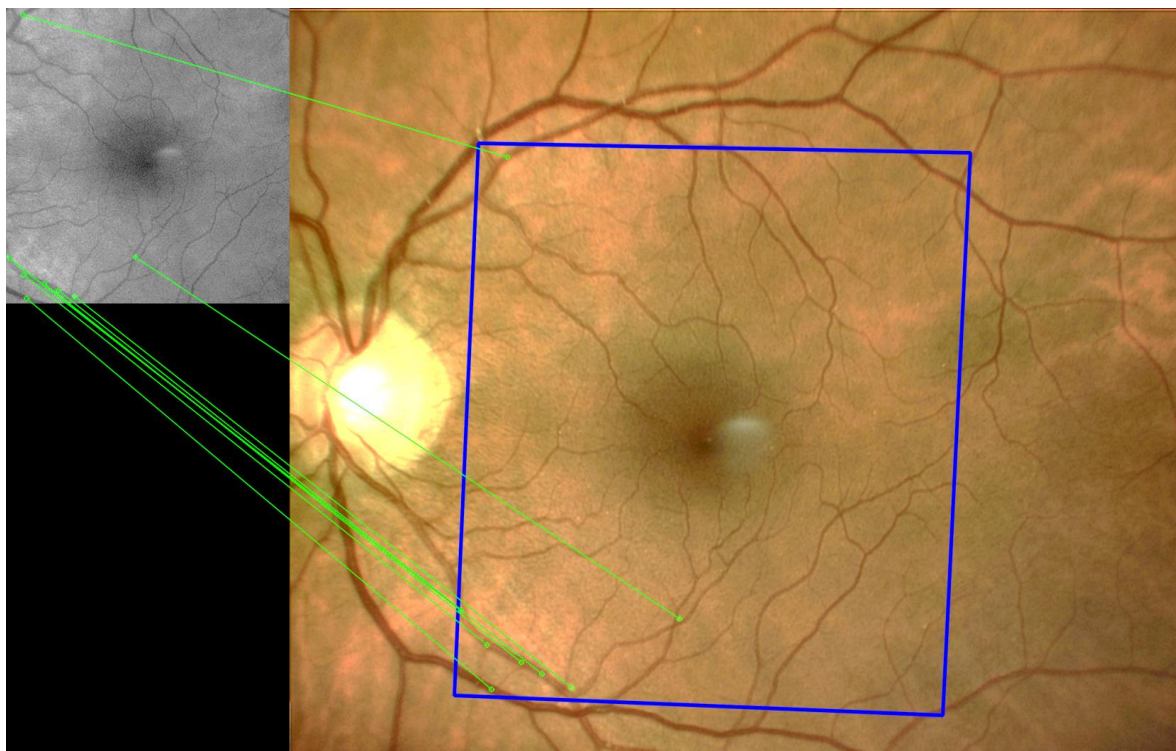


Рисунок 4.5 – Совмещение изображений на основе метода SIFF

Данный способ работает хорошо, если вместе с данными ОКТ имеется снимок с фундус-камеры, однако если по каким-то причинам изображение с фундус-камеры ОКТ отсутствует, мы можем восстановить его из снимков оптической когерентной томографии.

Для этого на определенном срезе снимка сетчатки проводится суммирование значений яркости пикселей вдоль вертикальной оси.

Срезом для снимка считаем область на изображении, которая располагается от её левой до её правой границы. Например, ранее выделенный сегмент сетчатки может считаться срезом.

Для построения восстановленного изображения глазного дна на практике применяются различные срезы. В нашем случае срез будет использовать область пигментного слоя сетчатки.

Берется срез размером в 30 пикселей. Данное значение выбрано исходя из среднего размера пигментного слоя на снимках ОКТ того типа, которые используются в качестве исходных данных. Верхняя граница среза определяется нижней границей выделенного пигментного эпителия. Нижняя граница среза определяется сдвигом верхней на 30 пикселей вниз. После суммирования проводится нормализация значений к отрезку $[0..1]$ для возможности представления данных в виде изображения.

Полученные значения заносятся построчно в матрице, где номер строки — это номер снимка. Результирующая матрица меняется в размере для достижения квадратного вида. Недостающие данные вычисляются с помощью билинейной интерполяции. Значения получившегося двумерного массива являются значениями функции яркости искомого изображения. Пример восстановленного изображения глазного дна приведен на рисунке 4.6.

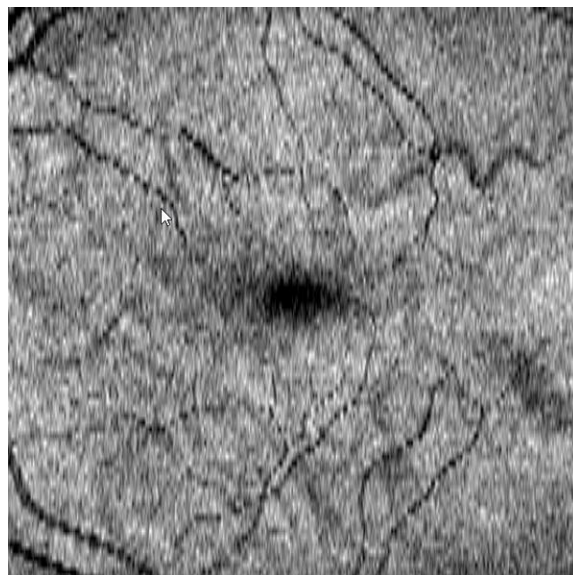


Рисунок 4.6 – Восстановленное изображение глазного дна

Однако из-за малого количества снимков на наборе изображение получается зашумленным и с различного рода артефактами на нем. В связи с этим методы совмещения на основе поиска особых точек работают плохо. Часто матрица

гомографии либо не высчитывается, либо преобразование получается нереализуемым.

Для контроля над реализуемостью и применимостью матрицы гомографии проводится разложение её на составляющие $[86^* \cdot 87^*]$. Устанавливаются такие критерии параметров преобразования, как: поворот не более 30 градусов (данный критерий был выбран в ходе статистического анализа исходного набора данных и исходя из физических условий съемки), масштаб и смещение такие, чтобы не менее 80% снимка с фундус-камеры после преобразования оказалось в пределах снимка глазного дна. Если данные критерии не выполняются, то считается что совмещение прошло не успешно.

В случаях, когда матрица преобразования строится не имеющая смысла было рассмотрено 3 способа совмещения: 1) полный перебор с изображениями выделенных кровеносных сосудов, 2) SIFT-обнаружение преобразования по выделенным ключевым точкам на изображениях с выделенными кровеносными сосудами, 3) SIFT-обнаружение на необработанных изображениях.

В качестве предобработки изображений с целью сегментации сосудов применяется фильтрация изображений. На рисунке 4.7 представлены результаты предобработки.

Общая схема фильтрации:

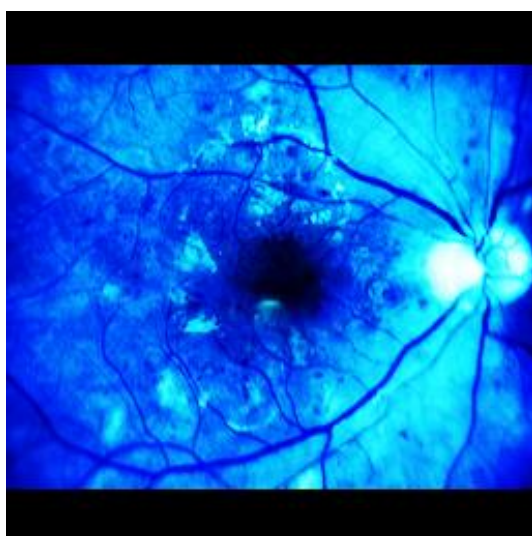
1. масштабирование до размерности 250x250 пикселей.
2. увеличение контраста путем растяжения гистограммы (рисунок 4.7а).
3. ослабление оттенков красного (рисунок 4.7б).
4. усиление оттенков зеленого (рисунок 4.7в).
5. Увеличение контраста изображения с помощью сигмоидальной передаточной функции (рисунок 4.7г).

Далее полученные изображения трансформируются с последующим выделением сосудов.

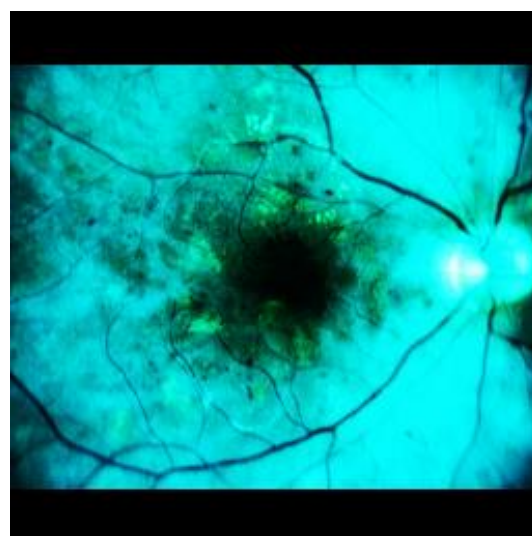
Для начала, к изображению применяется адаптивное выравнивание гистограмм с ограничением контраста. Это похоже на обычное выравнивание гистограмм:

$$f(x) = \left\lceil \frac{cdf(x) - cdf_{\min}}{n-1} \cdot 255 \right\rceil,$$

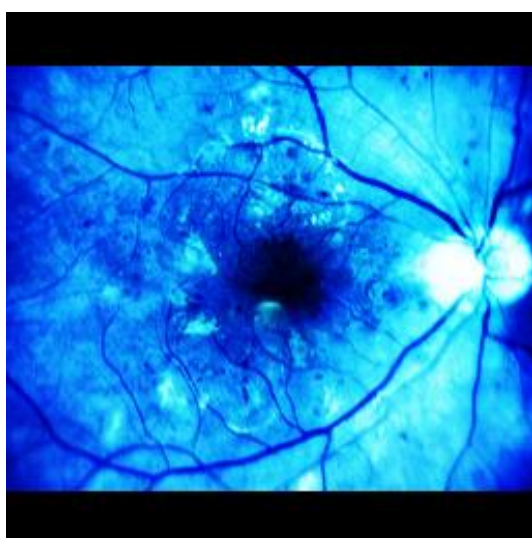
где $cdf(x)$ – функция распределения частот значений пикселей, но частоты пикселей считаются не по всему изображению, а по отдельным областям (8 на 8 пикселей) и имеют ограничение по яркости в 40.



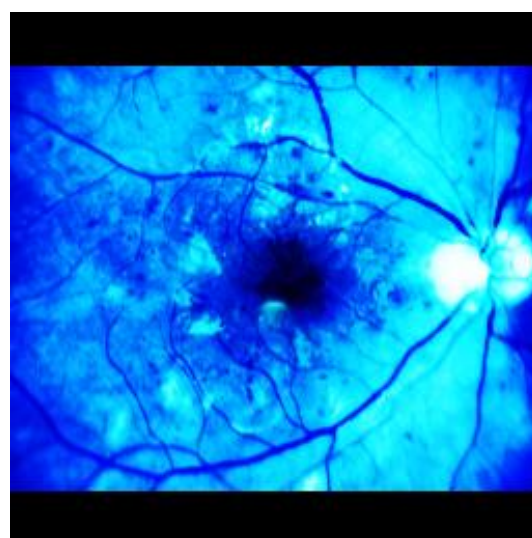
а)



б)



в)



г)

Рисунок 4.7 – Результаты предобработки: а) изображение с увеличенным контрастом, б) изображение с ослабленным оттенком красного, в) изображение с усиленным оттенком зеленого, г) изображение с усиленным контрастом сигма-функцией

Далее используется математическая морфология, которая использует механизмы объединения наборов пикселей, расширяя и сжимая множество пикселей специальным ядром:

$$A + B = \bigcup A_b,$$

для дилатации и:

$$A - B = \{z \in E \mid B_e \subseteq A\},$$

для эрозии. Здесь операции дилатации и эрозии чередуются с размерами ядер от 5 на 5 до 23 на 23.

Далее применяется пороговое значение. Оно может быть полезным для отсеивания неинформативных компонентов изображения, например, с помощью порогового значения можно отличить кровеносные сосуды от фоновой информации:

$$f(x) = \begin{cases} 0, & x < 15 \\ 255, & x \geq 15 \end{cases}.$$

Затем используется алгоритм обнаружения границ, чтобы выделить края сосудов. После этого, корректируется распределение яркостей на изображении с помощью выравнивания гистограмм, это позволяет увеличить контраст в областях с низким контрастом.

После сегментации кровеносных сосудов, получившиеся изображения подвергаются дилатации, чтобы заполнить разрывы между частями выделенных сосудов. Полученные результаты представлены на рис. 4.8.



Рисунок 4.8 – Результаты сегментирования сосудов: а) на изображении глазного дна, б) на изображении ОКТ

Для автоматического совмещения изображений необходимо рассчитать матрицу гомографии.

Гомографию можно записать как умножение евклидова преобразования, аффинного / сдвигового преобразования и проективного преобразования матриц:

$$H = H_e H_a H_p,$$

$$H_e = \begin{pmatrix} \cos a & -\sin a & T_x \\ \sin a & \cos a & T_y \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

$$H_a = \begin{pmatrix} sc_x & s_x & 0 \\ s_y & sc_y & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

$$H_p = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

где a – угол поворота, T_x , T_y – осевое смещение, sc_x , sc_y – осевое масштабирование. Эти параметры и будут определять алгоритм.

4.2 Выделение области макулярного отёка с помощью нейронных сетей

Так как ранее было упомянуто, что при отсутствии снимка с фундус-камеры в данных оптической когерентной томографии совмещение часто проходит неуспешно, то необходимо разработать метод выделения области отёка в таких случаях.

Во время осмотра пациента и при проведении операции врач-офтальмолог видит глазное дно бинокулярным зрением и способен заметить область утолщения, однако на снимке глазного дна эта область может быть трудно различима для человека. В рамках разработки метода выделения отёка была выдвинута гипотеза, что нейронная сеть может обнаружить отёк даже тогда, когда врач не может это сделать по снимку глазного дна.

Для проверки гипотезы были исследованы наиболее популярные архитектуры сетей для семантической сегментации [88]. Все используемые архитектуры нейронных сетей являются полносвёрточными нейронными сетями.

Данный тип нейронных сетей лучше всего подходит для решения задач семантической сегментации, так как учитывается весь контекст изображения, а сегментация выполняется за один проход.

Для поиска подходящей архитектуры нейронной сети для выделения области отёка были исследованы такие нейронные сети, как: Unet, Unet++, MAnet, Linknet, FPN, PSPNet, PAN, DeepLabV3.

Следует отметить, что все нейронные сети были основаны на сети resnet-34, предобученной на изображениях из набора данных ImageNet. Использование предобученной нейронной сети позволяет быстрее обучать собственные сети, т.к. такие сети уже способны извлекать огромное число признаков из изображений.

Unet – одна из первых полносвёрточных архитектур нейронных сетей, успешно применённых для решения задачи семантической сегментации биомедицинских изображений [89]. Архитектура Unet может быть представлена схематично в виде буквы U. Данная архитектура состоит из двух частей, из энкодера – выполняющего роль классификатора или экстрактора признаков, и декодера, который составляет карту сегментации изображения из признаков, выделенных энкодером. Данная сеть является классической в задачах сегментации биомедицинских изображений.

Unet++ – улучшенная версия архитектуры Unet, основным изменением в данной архитектуре является замена связующих между энкодером и декодером на небольшие промежуточные сети [90]. Данное изменение позволяет улучшить внутреннее представление признаков, что может повысить качество сегментации глазного дна.

Архитектура MAnet нейронной сети была разработана для решения задачи семантической сегментации изображений, полученных в результате сканирования органов печени и головного мозга [91]. Особенностью данной нейронной сети является применение механизма внимания. Данный механизм моделирует человеческую способность фокусироваться на объекте или области интереса. Таким образом, данная особенность позволяет нейронной сети обращать внимание

на определённые области, признаки, каналы в зависимости от рассматриваемой области, что может повысить точность выделения макулярного отёка.

Архитектура Linknet является аналогом архитектуры Unet, за исключением некоторых изменений [92]. Так в оригинальной Unet декодер и энкодер связаны между собой простыми связями. В архитектуре Linknet предлагается использовать residual connection, предложенные авторами архитектуры Resnet. Таким образом, выходы декодера складываются с выходами энкодера. Данное изменение позволяет бороться с затухающим градиентом, а также добавлять информацию к декодеру, что повышает качество сегментации.

Архитектура FPN также схожа с архитектурой Unet [93]. Её особенностью является то, как используются выходы каждого блока декодера. В Unet итоговой картой сегментации является выход из последнего слоя нейронной сети. В то время как в FPN итоговая карта сегментации составляется взвешенным суммированием выхода каждого блока декодера. Данная особенность позволяет лучше учитывать общий контекст изображения на разных масштабах, а также бороться с переобучением нейронной сети. Что полезно при малом количестве исходных данных.

Архитектура PSPNet кардинально отличается от рассмотренных ранее [94]. Здесь не применяется типичная U-образная архитектура. Так PSPNet состоит из CNN которая выполняет также роль энкодера признаков. Далее признаки с последнего слоя CNN попадают в специальный модуль, в котором к признакам применяются свёртки разных размеров. Данные свёртки выполняют локализацию признаков. Далее каждый выход свёртки увеличивается в размерах до размера исходного изображения с помощью слоя upsampling. После все слои конкатенируются вместе с картой признаков энкодера. По данному тензору применяют заключительный свёрточный слой, который формирует карту сегментации.

Архитектура PAN аналогично MAnet применяет механизм внимания для улучшения точности нейронной сети [95]. В то время как в MAnet применяют PAB (Position-wise Attention Block) и MFAB (Multi-scale Fusion Attention Block), в

архитектуре PAN применяют FPA (Feature Pyramid Attention). Данный блок призван улучшить восприятие непосредственно блока внимания за счёт построения внутри FPA структуры похожей на ту, что реализована в архитектуре сети FPN. Таким образом, блок FPA позволяет выделять признаки с разных масштабов, тем самым восполняя недостаток классических механизмов внимания.

Архитектура DeepLabV3 также состоит из энкодера и декодера [96]. Однако в отличие от всех предыдущих архитектур, основная идея данной архитектуры заключается в замене обычных свёрточных слоёв на слои разряженной свёртки (atrous convolution). Данные слои призваны помочь обучить нейронную сеть лучше понимать контекст изображения, что важно, так как область отека расположена в разных участках сетчатки на разных анатомических объектах.

4.3 Экспериментальные исследования методов выделения области лазерного воздействия

Для исследования совмещения было исследовано построение матрицы гомографии с помощью перебора по сетке. Матрица гомографии определяет преобразование изображения. Для поиска оптимальной матрицы используется полный перебор параметров матрицы преобразования (поворот, осевое масштабирование и осевой сдвиг), чтобы определить, насколько матрица хорошо отображает ОКТ-изображение, рассчитывается полное перекрытие отображенного ОКТ-изображения, и фрагмента цветного изображения глазного дна, полученного с помощью данной гомографии. Этот фрагмент задается двумя точками – левый верхний и правый нижний углы прямоугольника, углы, в свою очередь, получаются в результате отображения соответствующих углов на ОКТ-изображении матрицей гомографии.

Был сформирован набор из 50 снимков глазного дна и соответствующих им данных ОКТ. Для проведения исследований по формированию матрицы гомографии были вручную совмещены данных ОКТ и изображения глазного дна. Полученная таким образом матрица совмещения использовалась как эталон.

Так как полученные после предварительной обработки изображения являются бинарными изображениями (то есть все пиксели могут принимать

значение либо 0, либо 255), то полное перекрытие можно рассчитать, как просуммированную по всем координатам маску, получившуюся при применении логической функции И между двумя изображениями:

$$\sum_i A_i \wedge B_i.$$

Очевидно, что для идеально совпадающих изображений, максимально возможное значение перекрытия будет равно $640 \cdot 640 = 409600$. Гомография, при которой достигается наибольшее значение перекрытия считается оптимальной.

Для определения качества матрицы гомографии также используется евклидово расстояние между всеми точками изображения, отображенными истинной гомографией и точками, отображенными предсказанной гомографией, далее сумма всех расстояний усредняется на количество пикселей в изображении и приводится к пространственным размерам с учётом пространственного разрешения изображений:

$$l(H, \hat{H}) = |HL - \hat{H}L| = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sqrt{h_i^2 - \hat{h}_i^2},$$

где L – координаты пикселей изображения ОКТ, $h_i, \hat{h}_i$ – отображенные пиксели с помощью истинной и предсказанной матрицы соответственно.

В таблице 4.1 приведены результаты для первых 10 наборов данных, а также среднее значение для каждого из методов.

Таблица 4.1 – Величина смещения, мм

№	Перебор, мм	SIFT с предобр., мм	SIFT без предобр., мм
1	0,56	9,41	11,55
2	0,69	13,16	27,37
3	0,24	13,06	12,57
4	0,46	10,63	12,01
5	1,02	7,99	11,39
6	0,24	14,83	12,74
7	0,89	11,40	11,86
8	0,33	11,28	23,15
9	1,24	11,24	15,64
10	0,81	12,46	12,37
Сред.	0,62	11,55	15,15
Станд. откл.	0,32	1,78	5,07

Как видно по таблице метод SIFT показал смещение больше 11 мм, что при размерах изображения ОКТ 7×7 мм означает полное несовпадение совмещения. В то же время метод перебора параметров показал смещение около половины мм.

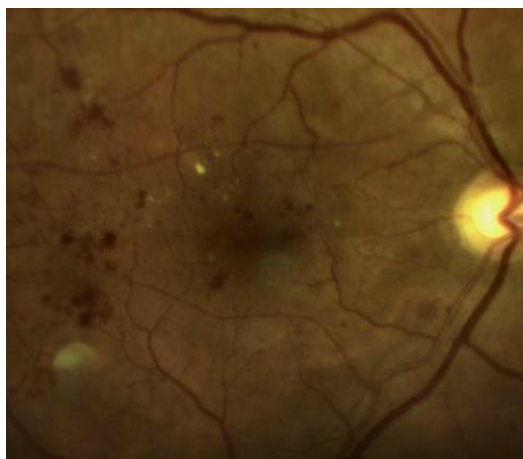
Для исследования возможности выделения области отёка с помощью нейронной сети были проведены эксперименты с различными архитектурами.

Для проведения экспериментов указанный ранее набор из 50 изображений глазного дна был размеченных врачом-офтальмологом. На рисунке 4.9 представлен пример изображения глазного дна и его разметка. Для компенсации неточности разметки была сформирована дополнительная маска. Алгоритм формирования этой маски заключается в следующих шагах:

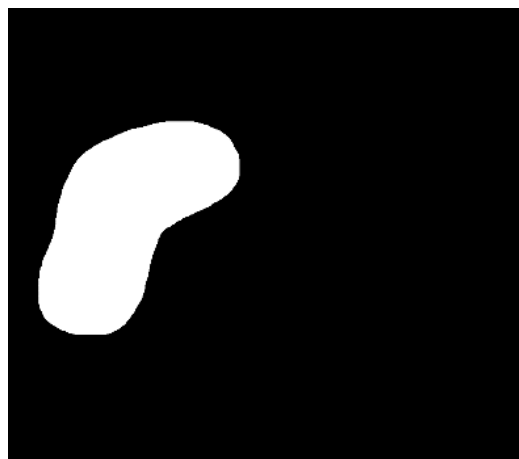
- 1) На основе данных ОКТ формируется карта отклонения толщины сетчатки от нормы.
- 2) Для совмещения используются эталонные матрицы гомографии, полученные на основе ручного совмещения.
- 3) Для выбора порога отклонения, который соответствует отёку, методом перебора выбирается тот, с использованием которого полученная маска будет наиболее близка к маске, сформированной врачом-офтальмологом.

В силу малого размера исходного набора было необходимо существенно его расширить за счет применения различных техник аугментации.

Были применены следующие техники аугментации изображений: отражение, поворот на случайный угол (от -30° до 30°), случайный сдвиг, эластичная трансформация [97]. Применение аугментации позволяет успешно обучить нейронную сеть выполнять семантическую сегментацию, а также бороться с переобучением сети при использовании небольших наборов данных.



а)



б)

Рисунок 4.9 – а) исходное изображение, б) бинарная маска разметки для макулярного отёка

Исходный набор данных был разбит на тренировочную и тестовую выборки в отношении 4 к 1. Таким образом, 40 изображений глазного дна составляли тренировочную выборку, а 10 изображений тестовую. Все нейронные сети обучались при одинаковых параметрах:

- размер входа: 512x512x3;
- количество эпох: 150 с ранней остановкой;
- функция ошибки: Cross Entropy;
- оптимизатор: Adam;
- скорость обучения: 0,001.

В ходе экспериментов были отобраны четыре нейронных сети, имеющие наибольшую точность согласно метрике f1. В таблице 4.2 представлены результаты данного эксперимента.

Лучшими по метрике стали сети: Unet, Unet++, Linknet, PAN. Дальнейшие исследования проводились с ними.

В ходе исследований было выявлено, что если на вход нейронной сети подать кроме изображения глазного дна также карту объектов (оптический диск, макула, сосуды и т.д.) – это позволит повысить точность модели при выделении области отёка. Способ выделения объектов был описан в главе 2. Результаты соответствующего эксперимента представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.2 – Результаты обучения различных архитектур нейронных сетей

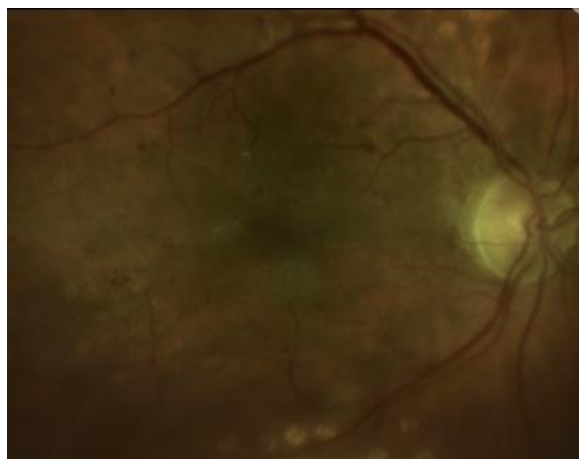
Архитектура	Значение метрики f1
Unet	0,584
Unet++	0,562
MAnet	0,508
Linknet	0,575
FPN	0,438
PSPNet	0,399
PAN	0,512
DeepLabV3	0,478

Таблица 4.3 – Результаты эксперимента по проверке влияния добавления карты объектов

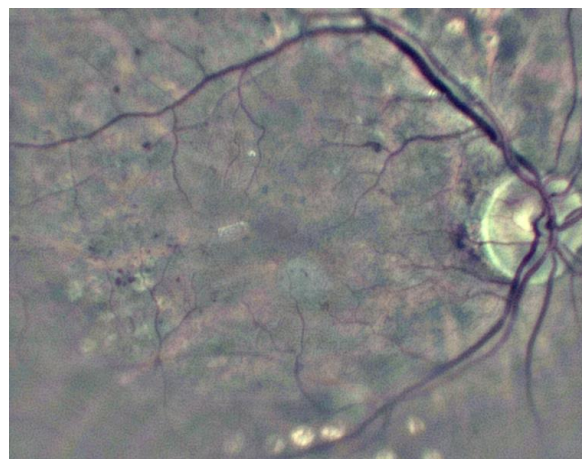
Архитектура	Без карты объектов	С картой объектов
Unet	0,584	0,620
Unet++	0,562	0,632
Linknet	0,575	0,608
PAN	0,512	0,446

Как можно увидеть по результатам из таблицы, для трёх нейронных сетей повышается точность выделения области отёка. Дальнейшие исследования проводились с обучением нейронных сетей на изображениях глазного дна, совмещённых с картой объектов.

Для изображений глазного дна на практике часто применяют особый вид предварительной обработки, при котором к исходному изображению глазного дна добавляется (взвешенная сумма) это же изображение, обработанное с помощью Гауссова фильтра с большим ядром. На рисунке 4.10 представлен пример подобной предобработки.



а)



б)

Рисунок 4.10 – а) исходное изображение, б) предобработанное изображение

В таблице 4.4 представлены результаты эксперимента, проверяющего влияние данной предобработки на обучение нейронной сети в терминах метрики f1.

Таблица 4.4 – Результаты эксперимента по проверке влияния предобработки изображений глазного дна

Архитектура	Без предобработки	С предобработкой
Unet	0,620	0,609
Unet++	0,632	0,626
Linknet	0,608	0,594
PAN	0,446	0,468

Результаты проведённых исследований показали, что применение такой предварительной обработки не оказывает явного положительного эффекта на точность работы нейронной сети.

Для того, чтобы получить достоверные результаты эксперимента, была проведена k-fold кросс-валидация. В таблице 4.5 представлен усреднённый результат проведённого эксперимента в терминах метрик precision, recall, f1. Для оценки каждой группы бралась лучшая эпоха по метрике f1.

Таблица 4.5 – Результаты кросс-валидации

Архитектура	precision	recall	f1
Unet	0,64±0,05	0,47±0,03	0,54±0,05
Unet++	0,71±0,03	0,59±0,03	0,64±0,03
Linknet	0,72±0,04	0,56±0,06	0,63±0,04
PAN	0,67±0,04	0,53±0,04	0,59±0,04

Таким образом, по полученным результатам, наиболее точной моделью оказалась Unet++. На рисунке 4.11 представлен пример результатов семантической сегментации изображений.

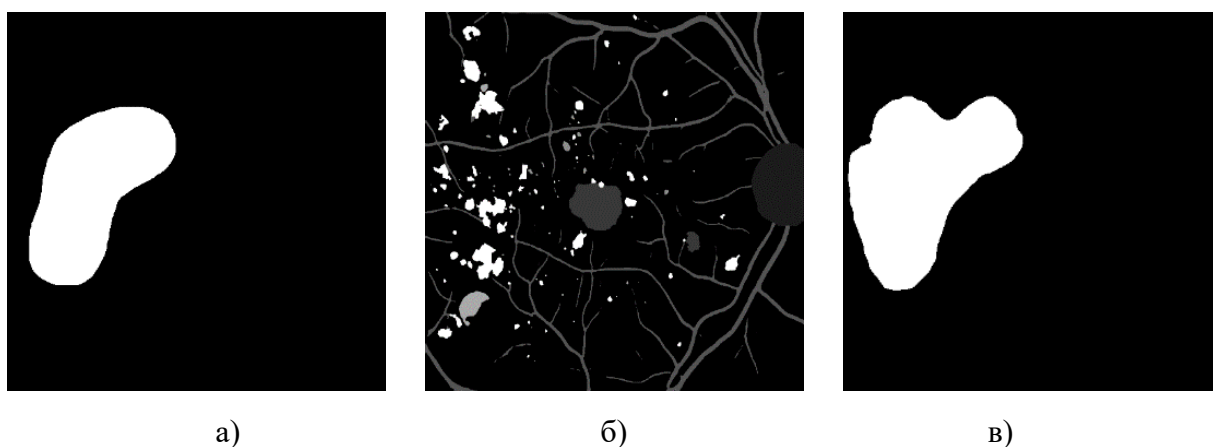
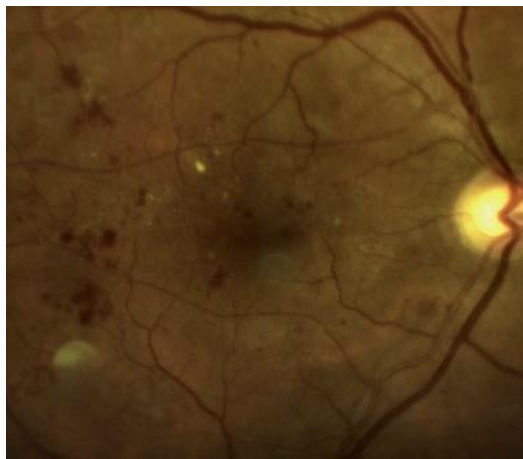


Рисунок 4.11 – Результаты предсказаний области макулярного отёка нейронной сетью: а) – экспертная разметка, б) – предсказание нейронной сети карты объектов, в) – результаты предсказаний нейронной сети области отёка

Стоит отметить, что итоговые карты сегментации нейронной сети представляют собой вероятностное распределение, требующее постобработки. Экспертная разметка проводилась врачом офтальмологом, который руководствовался данными оптической когерентной томографии, в связи с чем исходная разметка не является полностью точной. Для уменьшения влияния данного фактора для обучения совместно с экспертной разметкой использовались карты отклонения толщины сетчатки, которые вручную были совмещены со снимками глазного дна.

На рисунке 4.12 представлен пример выделения области лазерного воздействия.



а)



б)

Рисунок 4.12 – а) исходное изображение, б) бинарная маска области лазерного воздействия

Выводы по Главе 4.

1. Для выделения области отёка на изображении глазного дна необходимо совместить результат обработки данных ОКТ и снимка глазного дна. Был рассмотрен метод выделения области отёка на изображениях глазного дна на основе совмещения снимка глазного дна и снимка с фундус камеры томографа. В ходе исследования было выявлено, что использование метода SIFT позволяет добиться хорошего совмещения при условии наличия снимка с фундус камеры.

2. В случаях отсутствия снимка с фундус камеры совмещение стандартными методами работает плохо, поэтому необходимо оценивать матрицу преобразования. В работе предложен метод оценки адекватности полученной матрицы пространственного преобразования на основе оценок её составляющих. С помощью метода поиска по сетке была вычислена матрица преобразования, которую можно использовать как общую матрицу в случаях, когда вычисленная гомография не реализуема.

3. Экспериментально было выявлено, что совмещение работает не во всех случаях. И даже в тех случаях, когда совмещение позволяет хорошего результата, выделенная область ограничена четырёхугольной областью данных ОКТ и не охватывает весь снимок глазного дна. Была обучена нейронная сеть для выделения области отёка без использования данных ОКТ. В ходе эксперимента было выявлено, что наилучшей сетью по метрике f1 является Unet++.

ГЛАВА 5 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОТЁКА СЕТЧАТКИ

Помимо формирования области лазерного воздействия необходимо выявлять противопоказания к лазерной коагуляции. ВМД и ДМО являются заболеваниями, которые влияют на сетчатку глаза, вызывают разнообразные изменения профиля [98*]. Проявлениями возрастной макулярной дегенерации являются: образование друз, изменения в пигментном эпителии (ПЭ) сетчатки, географическая атрофия ПЭ и хориокапилляров в макулярной области, развитие хориоидальной неоваскуляризации [99*-101*]. Для диабетического макулярного отёка характерны: появление микроаневризм и микрогеморрагий, интравитреальные микрососудистые аномалии в одном или более квадрантах, четкообразность венул в одном или более квадрантах, фиброз на диске зрительного нерва, неоваскуляризация сетчатки. Оба заболевания проявляются в виде отёка. Необходимо различать эти 2 диагноза, а также их лечение. Для дифференциальной диагностики отёка сетчатки был разработан алгоритм анализа изображений оптической когерентной томографии, этапы которого представлены на рисунке 5.1 [102*-103*].

Макулярный отёк при ДМО в свою очередь имеет 2 направления лечения: уколы если поражена макула и лазерная коагуляция в ином случае.

Предложенный алгоритм состоит из следующих основных этапов:

- 1) предварительная обработка и подготовка исходных данных;
- 2) семантическая сегментация исходного изображения оптической когерентной томографии слоя сетчатки и пигментного эпителия с помощью сверточной нейронной сети;
- 3) обработка сегментированного слоя пигментного эпителия: построение аппроксимирующей кривой и вычисление признаков кривизны контура ПЭ;
- 4) классификация пациентов по найденным согласно 2 пункту признакам по двум типам патологии: возрастная макулярная дегенерация и диабетический макулярный отёк;
- 5) при выявлении ДМО формирование карты высот слоя сетчатки и определение наличия повреждений макулы;

б) классификация пациентов с ДМО по типу лечения согласно результатам 4 пункта: определение возможности применения лазерной коагуляции на основании отсутствия повреждений макулы.

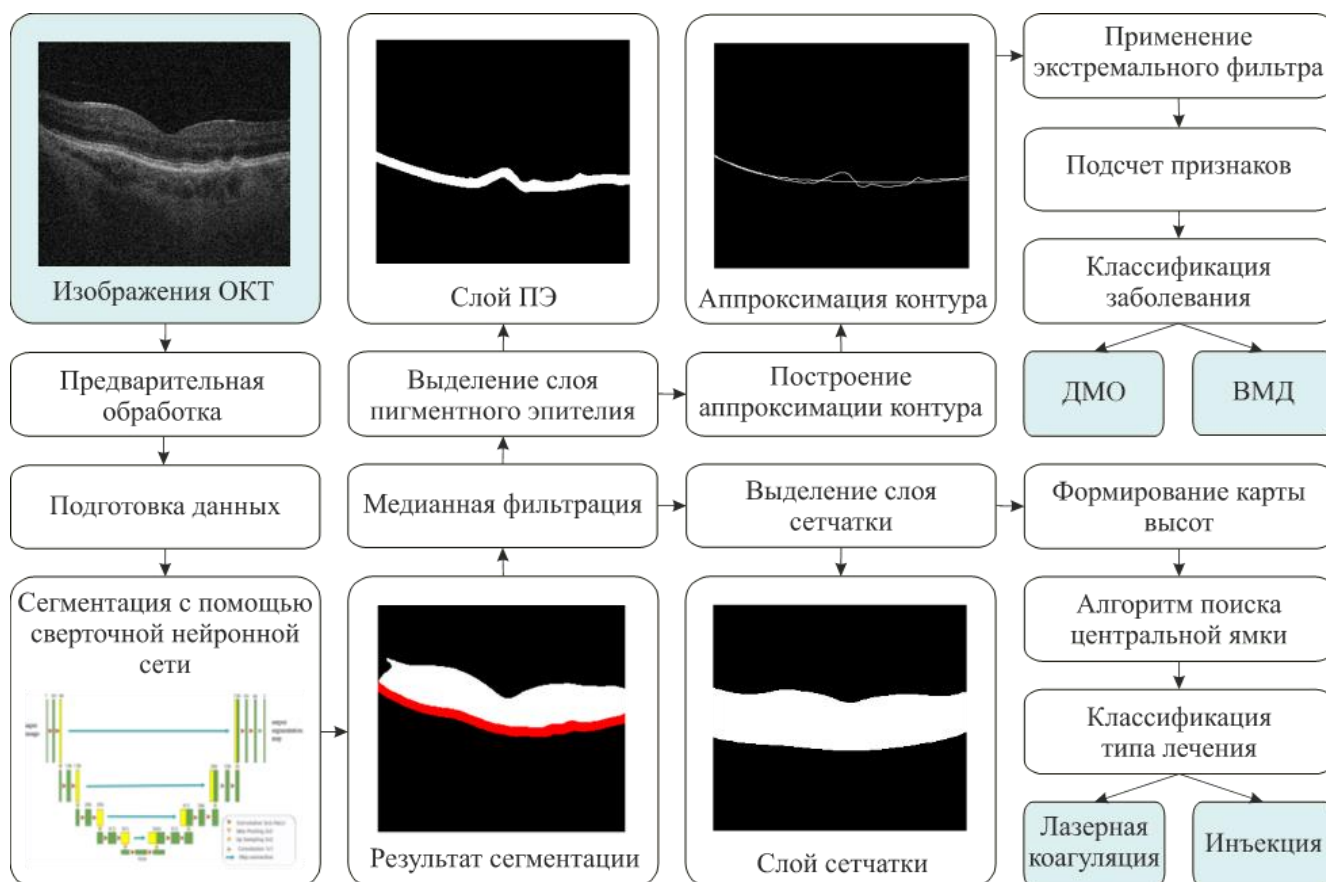


Рисунок 5.1 – Алгоритм анализа изображений ОКТ для дифференциальной диагностики отёка сетчатки

5.1 Количественный анализ хориоидеи на изображениях ОКТ

Для дифференциации заболевания в мировых публикациях применяются различно рода биомаркеры. Изучение анатомических особенностей хориоидеи является основополагающей ролью во многих процессах функционирования и развития глаза и зрения. Хориоидея представляет собой капиллярный слой, расположенный вдоль внутренней сосудистой оболочки, прилегающей к мембране Бруха. Она играет важную роль в обеспечении сосудистой поддержки пигментного эпителия сетчатки и внешней части сетчатки.

Изменения хориоидальной структуры были предложены в качестве биомаркеров различных глазных патологий. В 2015 году Agrawal R. и соавторы предложили новый количественный параметр, называемый индексом сосудистой

оболочки (CVI), он использовался в качестве нового параметра ангио-ОКТ для измерения состояния сосудистой сети сосудистой оболочки в здоровых глазах [45]. Как отношение площади просвета сосудов (LCA) к общей площади поперечного сечения (TCA) рассчитывается хориоидальный сосудистый индекс (CVI).

Для автоматизации выделения области хориоидеи и ее количественного анализа на ОКТ изображениях была разработана технология выделения зоны интереса и подсчета хориоидального сосудистого индекса, основными этапами которой являются:

Для автоматизации выделения области хориоидеи и ее количественного анализа на ОКТ изображениях была разработана технология выделения зоны интереса и подсчета хориоидального сосудистого индекса, основными этапами которой являются [104*]:

- 1) Теневая компенсация.
- 2) Бинаризация снимка.
- 3) Фильтрация бинаризованного изображения.
- 4) Подсчет хориоидального индекса.

Количественный анализ сосудистой оболочки затруднен из-за теней, отбрасываемых передними структурами, такими как сосуды сетчатки. Поэтому компенсация теней важна для успешного и надежного количественного ОКТ – анализа, особенно сосудистой оболочки и других субретинальных структур пигментного эпителия.

Теоретическое физическое ограничение, накладываемое тенями ОКТ, заключается в сокращении динамического диапазона более глубоких значений отражательной способности. Доступные нам изображения были закодированы в 8-битной шкале серого, где каждый пиксель или воксель представлен целым числом от 0 до 255. Тени накладывают еще меньший диапазон на более глубокие ткани, что может запутать определенные типы анализа.

На практике, однако, включение компенсации теней производителями устройств выше по цепочке инструментов позволило бы им использовать необработанные данные отражательной способности, которые обычно собираются с гораздо большей точностью. Компенсация теней выполнялась с использованием алгоритма Жирара.

Каждое В – сканирование преобразуется в область необработанной интенсивности, а интенсивность каждого пикселя умножается на уникальный коэффициент компенсации, полученный на основе особенностей получения сигнала ОКТ. Этот метод также повышает контрастность изображения кровеносных сосудов.

Бинаризация ОКТ-изображения облегчает количественную оценку люминальной и стромальной областей. Для выделения области просвета сосудов использовалась бинарная обработка. Первым шагом выполнялось адаптивное выравнивание гистограмм на уровне отдельных В-сканов для увеличения контраста сосудов сосудистой оболочки. Далее осуществлялась бинаризация изображения. Из-за разности распределения яркостей между отдельными снимками применение глобального порога проблематично. В связи с этим для бинаризации использовался метод адаптивной пороговой обработки Ниблэка. Изображение разбивается на участки. Для каждого участка считается свой порог.

Для избавления от шумов на бинаризованном изображении использовались методы морфологической обработки изображений. Проводилось вскрытие (последовательное применение операций эрозии и дилатации) изображения с структурным элементом вида эллипс размером 5x5. На рисунке 5.2 представлен результат обработки изображений.

Хориоидальный сосудистый индекс определяется как отношение площади просвета сосудов к общей площади сосудистого слоя. Расчеты проводились для изображений ОКТ с патологией и без патологии. Индекс рассчитывался на ограниченной области по 1000 нм влево и вправо от фовы. Значения считались для всего набора данных для каждого класса, определялось среднее значение индекса для класса и стандартное отклонение.



Рисунок 5.2 – (а) изображение с компенсацией теней, (б) бинаризованный слой хориоидеи, (с) отфильтрованное изображение

В ходе исследований было выяснено, что в исследуемом наборе данных разделение на класс ВМД и ДМО не представляется возможным с помощью хориоидального индекса, поэтому в качестве биомаркера ВМД в дальнейшем рассматриваются друзы.

5.2 Детекция друз на снимках оптической когерентной томографии

В рамках решения задачи разделения заболеваний ДМО и ВМД были проведены исследования по детекции кривизны профиля пигментного эпителия.

Для решения данной задачи был предложен метод на основе построения аппроксимации верхнего контура слоя пигментного эпителия и проведения статистической оценки различия кривых у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией и диабетическим макулярным отёком. Так как у пациента без ВМД слой пигментного эпителия не содержит искривлений, аппроксимирующая кривая должна практически совпасть с контуром слоя пигмента, а значение отклонения должно быть мало.

Отклонение контура слоя пигментного эпителия от аппроксимирующей кривой относительно длины контура будет определяться следующим образом:

$$\delta(k, p) = \frac{\sum_{i=0}^n (k_i - p_i)^2}{L}, \quad (5.1)$$

где L – длина контура слоя ПЭ,

k_i – пиксель из массива значений контура,

p_i – соответствующий пиксель аппроксимирующей кривой.

Для количественного сравнения величин отклонения в норме и патологии были посчитаны такие статистические величины, как математическое ожидание и дисперсия.

Для проведения экспериментального исследования были обработаны сканы оптической когерентной томографии 90 больных (30 – с ДМО с показанием лечения лазерокоагуляцией, 30 – с ДМО с показанием лечения инъекциями, 30 – с ВМД). Для каждого пациента данные ОКТ содержали 85 снимков, вместе составляющих трехмерную визуализацию глазного дна. Все сканы были предварительно сегментированы с помощью, описанной в главе 3 сверточной нейронной сети. На рисунке 5.3 представлен результат выделения слоя пигментного эпителия, а на рисунке 5.4 показан верхний контур и аппроксимирующая его кривая 3 порядка.



Рисунок 5.3 – Сегментированный слой ПЭ больного с возрастной макулярной дегенерацией

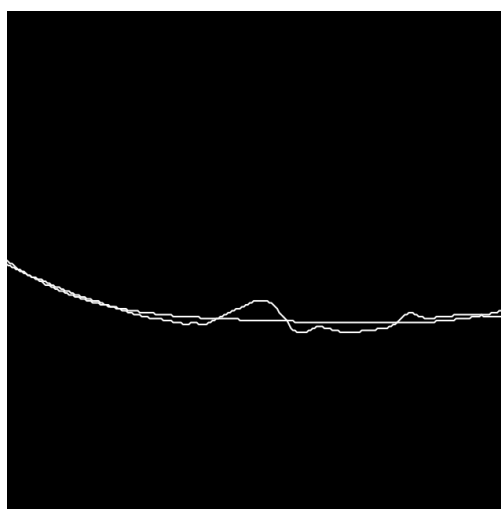


Рисунок 5.4 – Контур сегментированного слоя пигментного эпителия и аппроксимирующая его кривая

График зависимости величины отклонения кривых от номера скана для больного с возрастной макулярной дегенерацией и без нее представлен на рисунке 5.5. Можно заметить, что отклонение от аппроксимирующей кривой у пациента с ДМО намного меньше, чем у пациента с ВМД на центральных сканах.

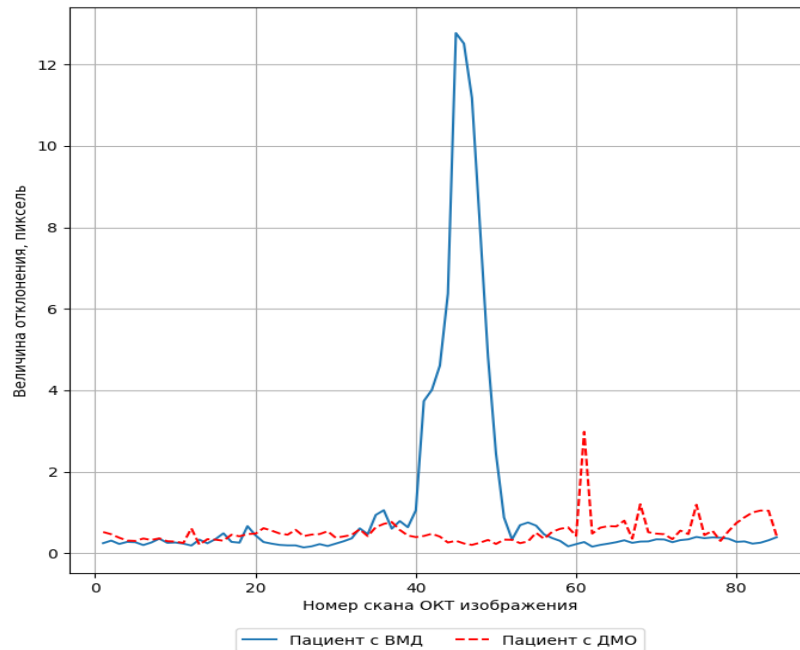


Рисунок 5.5 – Графики зависимости отклонения контура от номера скана

Также стоит обратить внимание на наличие острых пиков – резких повышений значений отклонения. Данные пики могут быть следствием шумов при сегментации, поэтому было принято решение провести сглаживание полученного сигнала – отклонения контура от аппроксимирующей кривой.

Простой усредняющий фильтр заключается в замене значения яркости в текущем пикселе на среднюю яркость, вычисленную по его окрестности, состоящей из N элементов. Фильтр относится к наиболее простым алгоритмам фильтрации и вычисляется по следующей формуле:

$$g = \frac{1}{N} \sum_i f_i,$$

где f_i – пиксели окрестности,

N – размер окна фильтра,

g – результирующее значение.

Медианный фильтр реализуется как процедура локальной обработки скользящим окном различной формы, которое включает некоторое нечетное число отсчетов изображения. Процедура обработки заключается в том, что для каждого положения окна попавшие в него отсчеты упорядочиваются по возрастанию (или убыванию) значений - строится так называемый вариационный ряд значений. Средний отсчет в этом упорядоченном списке называется медианой рассматриваемой группы. Эта медиана заменяет центральный отсчет в окне для обработанного сигнала. В терминах ранговой обработки медианный фильтр можно так:

$$g = f_{\frac{N+1}{2}},$$

где f – это отсортированный вариационный ряд из совокупности чисел,
 N – это количество чисел в скользящем окне,
 g – выходное значение.

Экстремальный фильтр принадлежит к ранговым фильтрам. Принцип его действия заключается в том, что для каждого положения окна строится и анализируется вариационный ряд по отсчетам, попадающим в окно. Вариационным рядом совокупности из N чисел $\{f\}$ называется последовательность $\{f_r\}$, в которой эти числа упорядочены по неубыванию. Порядковый номер числа – r – в вариационном ряду называется рангом. Таким образом, для ранговых алгоритмов нелинейный оператор преобразования строится через вариационный ряд отсчетов в окне:

$$g(n_1, n_2) = \Phi[\{f_r(n_1, n_2)\}_{r=1}^N],$$

где $\{f_r(n_1, n_2)\}_{r=1}^N$ – вариационный ряд для положения окна с центром в точке (n_1, n_2) ,
 $g(n_1, n_2)$ – выходное значение,
 N – число отсчетов в окне.

Формула экстремального фильтра выглядит следующим образом:

$$g = \begin{cases} f_1, & f_0 - f_1 < f_N - f_0 \\ f_N, & f_0 - f_1 \geq f_N - f_0 \end{cases},$$

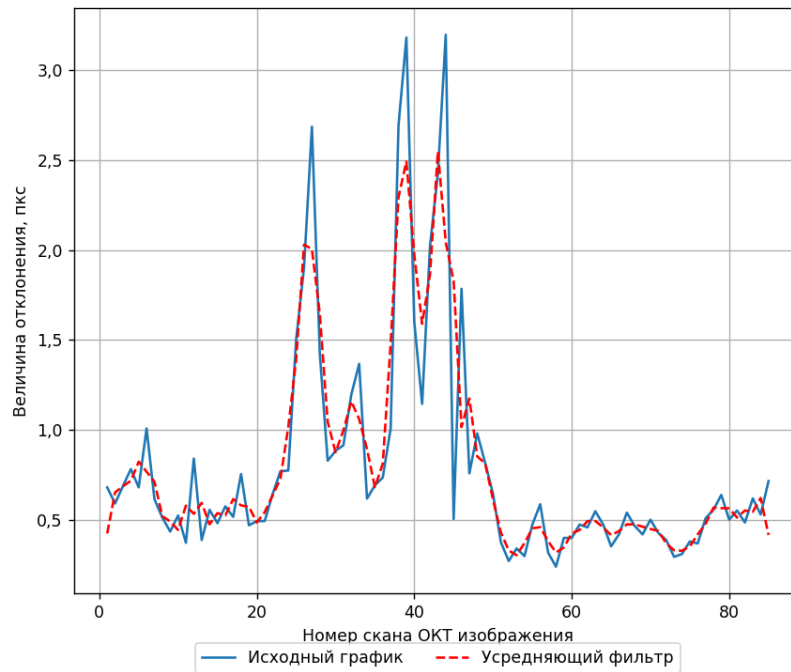
где g – выходное значение,

f_0 – центральный отсчет вариационного ряда,

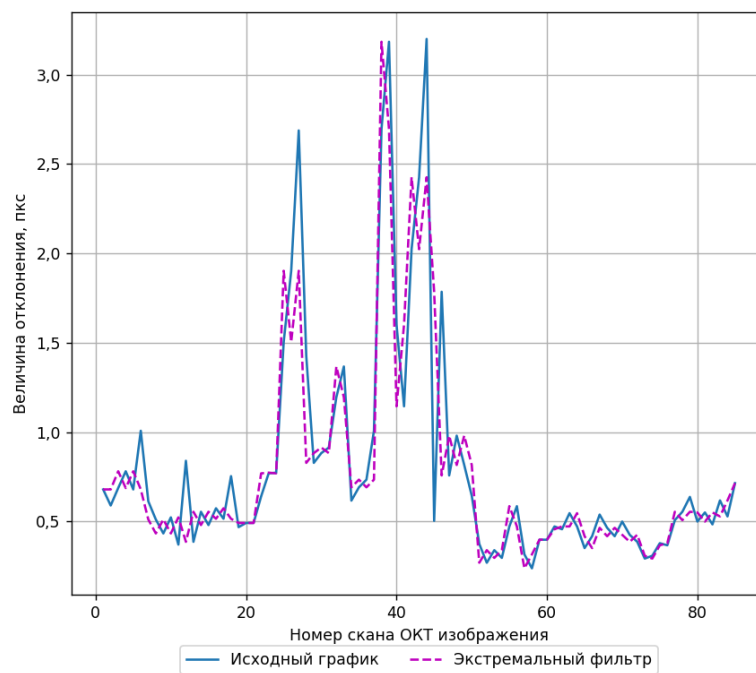
f_1 – первый отсчет вариационного ряда,

f_N – последний отсчет вариационного ряда.

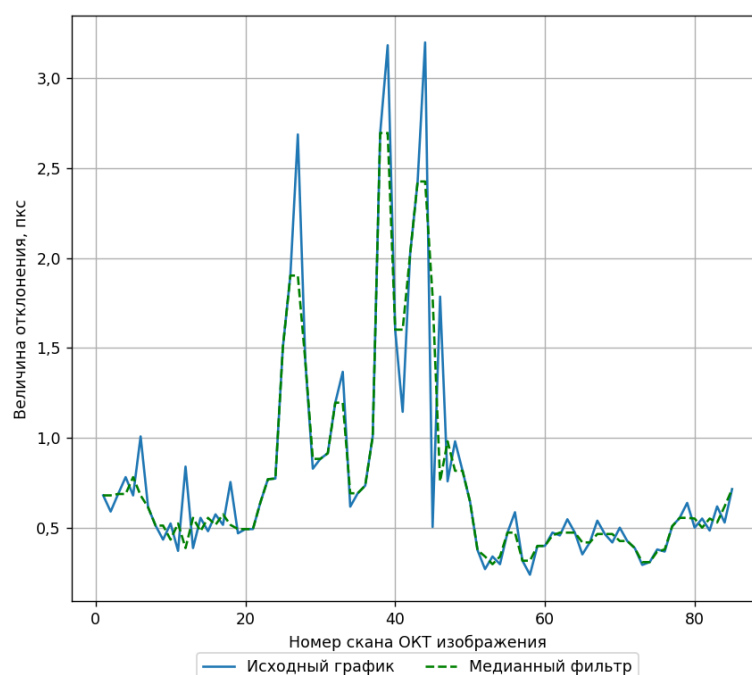
Результаты применения данных фильтров представлены на рисунке 5.6.



а)



б)



в)

Рисунок 5.6 – Применение различных алгоритмов фильтрации к графику отклонения контура ПЭ: а) усредняющий фильтр, б) экстремальный фильтр, в) медианный фильтр.

В результате был выбран экстремальный фильтр из-за более точного сохранения полезной информации. Применение экстремального фильтра позволило убрать одиночные пики, что доказывает эффективность его применения в данной задаче. Результат применения фильтра к графикам, представленным на рисунке 5.5, можно увидеть на рисунке 5.7.

Из графика видно, что наибольшее отклонение контура у пациента с ВМД достигается в районе 40-46 сканов, а на первых и последних сканах оно не так существенно. Были построены графики для нескольких больных для подтверждения гипотезы. Данная закономерность позволяет сократить количество сканов для дифференциации заболевания. На рисунке 5.8 представлены графики девяти пациентов из исходного набора с возрастной макулярной дегенерацией. Красной линией на графиках изображено математическое ожидание сигнала.

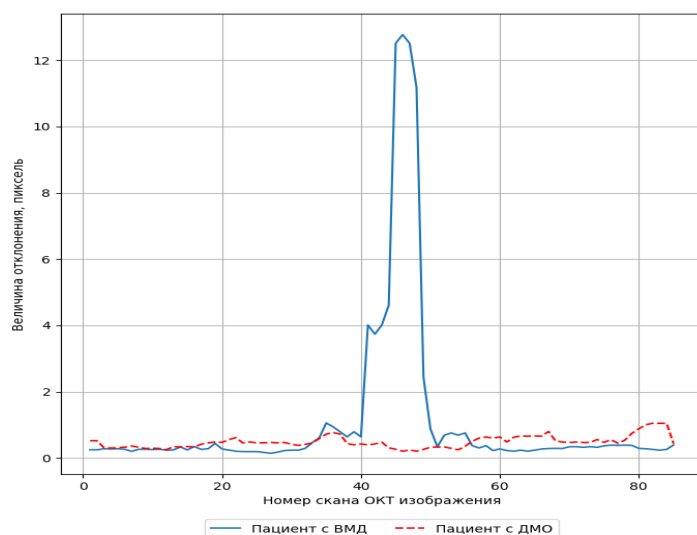


Рисунок 5.7 – Графики зависимости отклонения контура от номера скана после применения экстремального фильтра

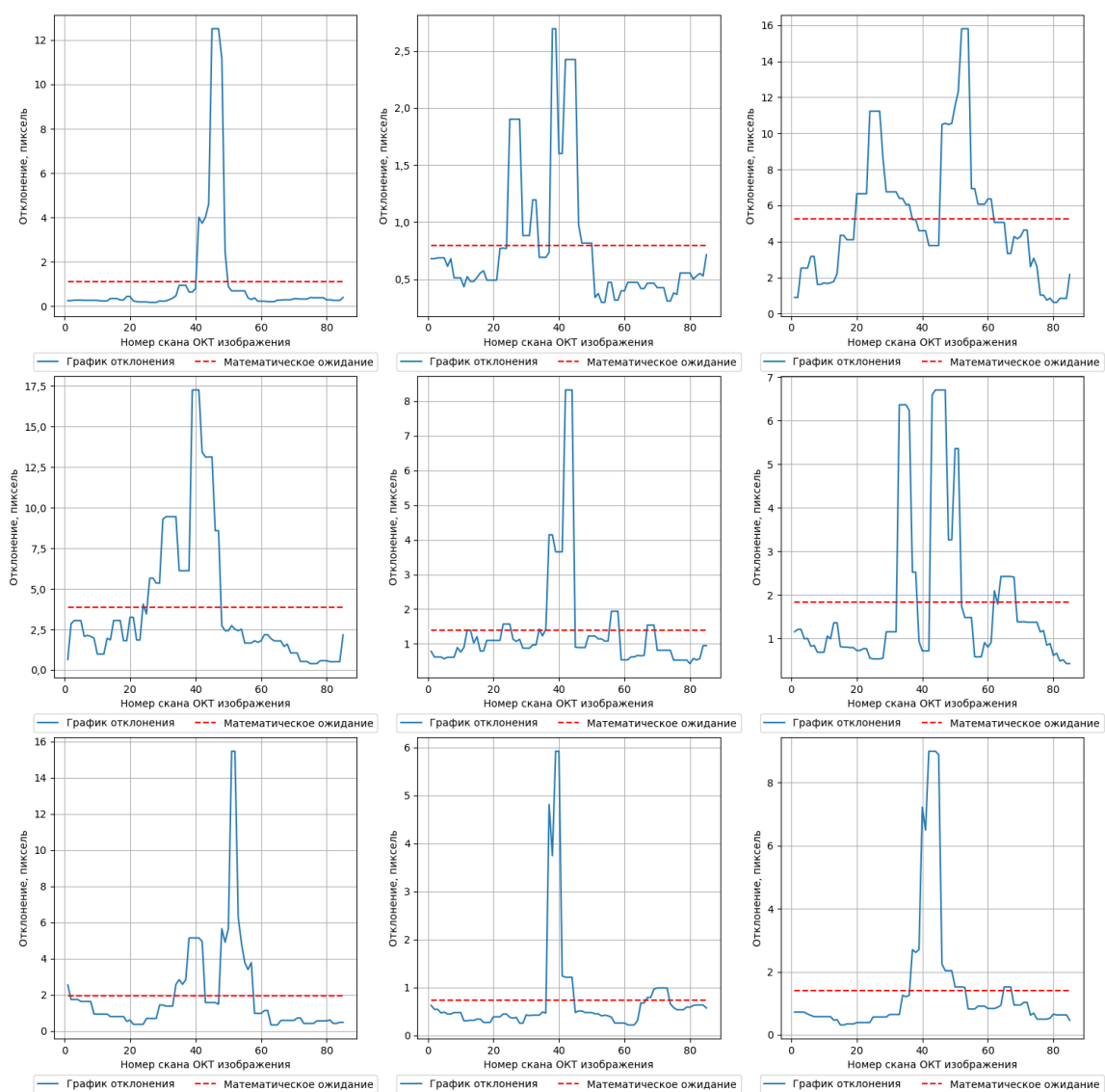


Рисунок 5.8 – Графики зависимостей отклонения для нескольких пациентов

После усреднения результатов по всему набору данных было выявлено, что интервал сканов, в которых наблюдается ярко выраженные отклонения, находится с 20 по 60 сканы. В ходе исследований также было выявлено, что значение математического ожидания отклонения контура от аппроксимирующей кривой для пациентов с ДМО намного меньше, чем для пациентов с ВМД. На основе вектора, состоящего из значений отклонений на снимках 20-60, был обучен классификатор логистической регрессии для разделения ВМД и ДМО

5.3 Обнаружение области макулы

Для классификации необходимого лечения: укол или лазерная коагуляция необходимо определить, имеется ли поражение макулы. Данная задача сводится к поиску центральной ямки или фовеолы – небольшого углубления, которое находится в центре сетчатки на скане оптической когерентной томографии. Сканы, характеризующиеся отсутствием ямки, соответствуют больным с поврежденной макулой. Для них проведение лазерной коагуляции недопустимо.

Для обнаружения центральной ямки сначала проводился подсчет карты высоты сетчатки. Далее полученная карта аппроксимировалась поверхностью 2 порядка, в соответствии с формой сетчатки эта поверхность была выбрана в виде параболоида. В ходе эксперимента было выяснено, что аппроксимирующие коэффициенты довольно малы, а значит для упрощения вычислений можно в качестве аппроксимирующей поверхности взять поверхность первого порядка.

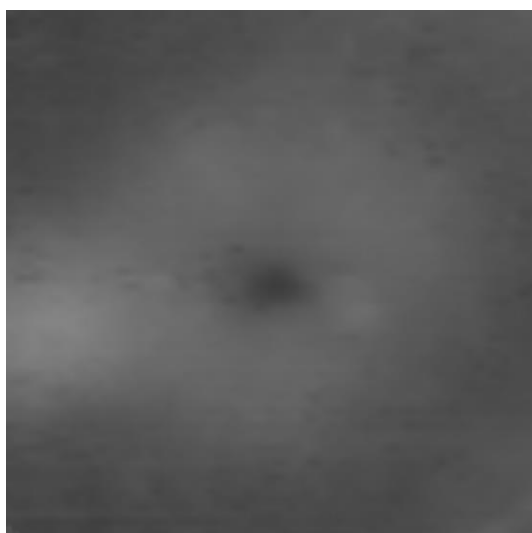
После аппроксимации проводилась бинарная обработка карты отклонения высоты сетчатки от нормы, где в качестве порога использовалась рассчитанная плоскость. С помощью полученного бинарного изображения осуществлялся поиск центральной ямки. В ходе анализа полученных бинарных изображений было выявлено, что центральная ямка имеет характерные признаки: эллипсоидная область с отрицательным отклонением от аппроксимирующей поверхности, окруженная эллипсоидной областью с положительным отклонением. Для детектирования центральной ямки был разработан критерий: центр масс региона с положительным отклонением находится в области региона с отрицательным отклонением. На рисунке 5.9 показан пример полученных результатов.



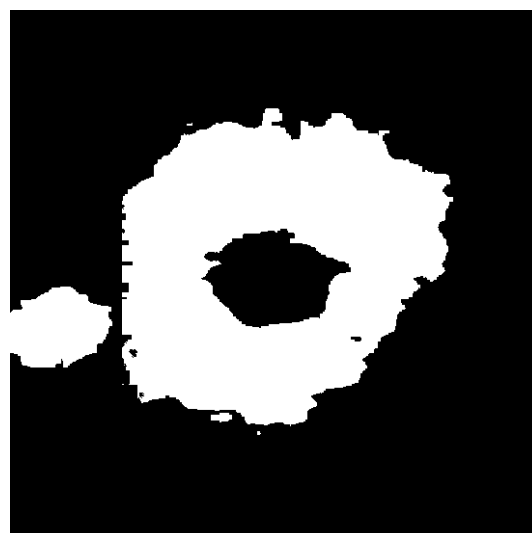
а)



б)



в)



г)

Рисунок 5.9 – Результаты бинаризации карты высот сетчатки с использованием аппроксимирующей плоскости в качестве порога: (а) – карта высот без центральной ямки, (б) – результат бинаризации карты высот без центральной ямки, (в) – карта высот с центральной ямкой, (г) – результат бинаризации карты высот с центральной ямкой

Была проведена оценка точности алгоритма дифференциальной диагностики отёка сетчатки по трем классам: пациенты с возрастной макулярной дегенерацией, пациенты с диабетическим макулярным отёком с возможностью применения лазерной коагуляции и пациенты с ДМО с типом лечения инъекция. Оценка точности проводилась по метрикам Precision, Recall и F1-score. Результаты подсчитанных метрик представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Результирующие значения метрик классификации

Метрика	ВМД	ДМО (лазерная коагуляция)	ДМО (инъекция)
Precision	0.95 ± 0.03	0.84 ± 0.02	0.77 ± 0.02
Recall	0.80 ± 0.02	0.87 ± 0.02	0.96 ± 0.03
F1	0.86 ± 0.03	0.85 ± 0.02	0.86 ± 0.02

Так как количество пациентов мало, для оценки точности модели был использован метод перекрестной проверки с количеством разбиений, равным 5. Значение точности классификатора составило 0,85 по метрике f1-score.

Выводы по Главе 5

1. Был разработан алгоритм для дифференциальной диагностики отёка сетчатки глаза. В ходе проведенных исследований было выявлено, что использование хориоидального индекса на исследуемом наборе данных не позволяет построить классификатор для разделения заболеваний ДМО и ВМД.

2. Был представлен метод разделения отёка сетчатки на ДМО и ВМД на основе анализа контура пигментного эпителия. Проведенные исследования показали, что отклонение от аппроксимирующего контура у пациентов с ВМД больше, чем у пациентов с ДМО, что соответствует проявлению друзов на снимках ОКТ.

3. Был представлен метод разделения предполагаемого лечения на укол или лазерную коагуляцию на основе поиска области центральной ямки и детектирования её поражения отёком. Была построена аппроксимация поверхностью. В ходе эксперимента было выяснено, что аппроксимирующие коэффициенты довольно малы, а значит для упрощения вычислений можно в качестве аппроксимирующей поверхности взять поверхность первого порядка. После аппроксимации строилась бинарная карта отклонения подсчитанной высоты от аппроксимирующей плоскости. Ямка имеет эллипсоидный вид с отрицательным отклонением от аппроксимирующей плоскости, которая окружена эллипсоидной областью с положительным отклонением

4. Произведены экспериментальные исследования точности классификации разработанного алгоритма по метрикам Precision, Recall и F1-score. Было показано, что с точностью 0.85 по метрике f1 предложенный алгоритм позволяет определять траекторию лечения отёка сетчатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе решена задача создания интеллектуальной системы анализа биомедицинских данных для поддержки врачебных решений при лазерокоагуляции сетчатки глаза. Основные полученные результаты работы заключаются в следующем:

1. Предложен и исследован метод выделения зоны лазерного воздействия на основе совмещения данных ОКТ и снимков глазного дна. Для случаев, когда совмещение невозможно была обучена нейронная сеть для выделения зоны отёка. Архитектура Unet++ позволила достичь точность выделения отёка 0,65 по метрике f1. Экспериментально была подтверждена гипотеза возможности выделения области отёка сетчатки только по изображению глазного дна без использования данных ОКТ.

2. Разработан способ интерпретации областей на изображениях, учитывающий патологические и анатомические особенности глазного дна, на основе сегментации снимков с помощью искусственного интеллекта на 8 классов. Архитектура XceptionUnet позволила достичь среднюю точность 0,55 по метрике f1, и повысить точность относительно текстурных признаков на 0,22. Отличительной особенностью представленного способа является сегментация глазного дна на 8 классов, в то время как в опубликованных работах других авторов в основном сегментируется на 4 класса (сосуды, экссудаты, область макулы и область зрительного диска).

3. Разработан способ сегментации снимков оптической когерентной томографии с целью нахождения области отёка сетчатки. Была разработана и обучена нейронная сеть для сегментации снимков ОКТ. Полученная нейронная сеть позволила повысить точность по метрике f1 с 0,93 до 0,98 относительно сегментации на основе разреза графа, а также выделить область пигментного эпителия с точностью 0,97 по метрике f1.

4. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики отёка сетчатки. Разработаны методы для классификации типа заболевания и предполагаемого метода лечения. Тип заболевания классифицировался на основе построения

аппроксимации верхнего контура слоя пигментного эпителия и проведения статистической оценки различия кривых у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией и диабетическим макулярным отёком. Способ лечения выбирался на основе поиска области макулы на данных ОКТ. Разработанный алгоритм позволил достигнуть точности 0,85 по метрике f1.

5. Создана система поддержки принятия решений для проведения лазерной коагуляции и формирования диагностической информации на основе интеллектуального анализа совместных данных оптической когерентной томографии и изображений глазного дна.

Разработанные в рамках диссертационных исследований методы и алгоритмы интеллектуального анализа биомедицинских данных могут в перспективе применяться для диагностики глазных заболеваний, в частности, к выявлению показателей к 2RT-операции. Поэтому дальнейшее направление работы заключается в развитии цифровых технологий дифференциальной диагностики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jung, J.J. NAVILAS Laser System Focal Laser Treatment for Diabetic Macular Edema - One Year Results of a Case Series / J.J. Jung, R. Gallego-Pinazo, A. Lleó-Pérez, J.I. Huz, I.A. Barbazetto // *Open Ophthalmology Journal*. – 2013. – Vol. 7. – P. 48–53.
2. Замыцкий, Е.А. Анализ интенсивности коагулятов при лазерном лечении диабетического макулярного отека на роботизированной лазерной установке NAVILAS / Е.А. Замыцкий, А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, П.А. Замыцкий // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 375–378.
3. Величко, П.Б. Комплексное лечение диабетического макулярного отека / П.Б. Величко // *Вестник российских университетов. Математика*. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 1097–1101.
4. Завгородняя, Н.Г. Применение лазеров в офтальмологии: учебное пособие для врачей-интернов специальности «Офтальмология» / Н.Г. Завгородняя, М.Б. Безуглый, Б.С. Безуглый, Л.Э. Саржевская. – Запорожье: ЗГМУ, – 2015. – 79 с.
5. Гойдин, А.П. Эффективность применения классической и паттерн-лазерокоагуляции при диабетической ретинопатии / А.П. Гойдин, О.Л. Фабрикантов, Е.В. Сухорукова // *Вестник российских университетов. Математика*. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 1105–1107.
6. Дашенко, К.Н. Морфометрические показатели сетчатки в ближайшие сроки после лазеркоагуляции у больных непролиферативной диабетической ретинопатией при 2 типе сахарного диабета / К.Н. Дашенко, В.Ф. Экгардт, О.Н. Авдеева, И.В. Пономарева // *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. – 2014. – № 1 (5). – С. 22–24.
7. Ilyasova, N.Yu. Identification of Prognostic Factors and Predicting the Therapeutic Effect of Laser Photocoagulation for DME Treatment / N.Yu. Ilyasova, A.S. Shirokanev, D. Kirsh, N. Demin, Ev. Zamytskiy, R. Paringer, A. Antonov // *Electronics*. – 2021. – Vol. 10, Iss. 12. – P. 1420. DOI: 10.3390/electronics10121420.
8. Tian, C. Multi-path convolutional neural network in fundus segmentation of blood vessels / C. Tian, T. Fang, Y. Fan, W. Wu // *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 583–595.
9. Kaur, J. A generalized method for the segmentation of exudates from pathological retinal fundus images / J. Kaur, D. Mittal // *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. – 2018. – Vol. 38, № 1. – P. 27–53.
10. Ilyasova, N.Yu. Development of a Computer System for Automatically Generating a Laser Photocoagulation Plan to Improve the Retinal Coagulation Quality in the Treatment of Diabetic Retinopathy / N.Yu. Ilyasova, N.S. Demin, N.A. Andriyanov // *Symmetry*. – 2023. – № 15. – P. 287.

11. Ilyasova, N.Yu. Decision-making support system for the personalization of retinal laser treatment in diabetic retinopathy / N.Yu. Ilyasova, D.V. Kirsh, N.S. Demin // *Computer Optics*. – 2022. – Vol. 46, Iss. 5. – P. 774–782. DOI: 10.18287/2412-6179-CO-1129.
12. Ilyasova, N. Automated System for the Personalization of Retinal Laser Treatment in Diabetic Retinopathy Based on the Intelligent Analysis of OCT Data and Fundus Images / N. Ilyasova, N. Demin, A. Shirokanev, N. Andriyanov // *Intelligent Decision Technologies: Proceedings of the 14th KES-IDT 2022, Smart Innovation, Systems and Technologies*. – 2022. – Vol. 309. – P. 171–181. DOI: 10.1007/978-981-19-3444-5_15.
13. Ilyasova, N.Yu. Systems for recognition and intelligent analysis of biomedical images / N.Yu. Ilyasova, N.S. Demin // *Pattern Recognition and Image Analysis*. – 2023. – Vol. 33, № 4. – P. 1142–1167.
14. Ilyasova, N.Yu. Application of Artificial Intelligence in Ophthalmology for Coagulate Map Formation to Carry Out Laser Eye Treatment / N.Yu. Ilyasova, N.S. Demin // *ICPR 2022 International Workshops and Challenges. ICPR 2022. Lecture Notes in Computer Science*. – 2023. – vol 13644. DOI: 10.1007/978-3-031-37742-6_29
15. Дога, А.В. Современные аспекты диагностики и лечения диабетического макулярного отека / А.В. Дога, Г.Ф. Качалина, Е.К. Педанова, Д.А. Бирюков // *Офтальмология, Диабет*. – 2014. – № 4. – С. 51–59.
16. Дога, А.В. Современные аспекты диагностики и лечения полипоидной хориоидальной васкулопатии / А.В. Дога, Е.К. Педанова, П.Л. Володин, А.М. Майорова // *Офтальмохирургия*. – 2017. – № 1. – С. 88–92.
17. Дедов, И.И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18, № 3. – С. 5–23.
18. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // *Сахарный диабет*. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112.
19. Астахов, Ю.С. Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека / Ф.Е. Шадричев, М.И. Красавина, Н.Н. Григорьева // *Офтальмологические ведомости*. – 2009. – № 4. – С. 59–69.
20. Kernt, M. Navigated focal retinal laser therapy using the NAVILAS® system for diabetic macula edema / R. Cheuteu, R.G. Liegl и др. // *Ophthalmologe*. – 2012. – Vol. 109. – P. 692–700.
21. Ilyasova, N.Yu. Regions of interest in a fundus image selection technique using the discriminative analysis methods / N.Yu. Ilyasova, R.A. Paringer, A.V. Kupriyanov // *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. – 2016. – № 9972. – P. 408–417.

22. Acharya, U.R. An integrated index for the identification of diabetic retinopathy stages using texture parameters / U.R. Acharya, E.Y. Ng, J.H. Tan, S.V. Sree, K.H. Ng // *Journal of Medical Systems*. – 2012. – № 36, Issue 3. – P. 2011–2020.
23. Wong, T.Y. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies / T.Y. Wong, G. Liew, R.J. Tapp, M.I. Schmidt, J.J. Wang, P. Mitchell, R. Klein, B.E. Klein, P. Zimmet, J. Shaw // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371, Issue 9614. – P. 736–743.
24. Sakata, K. Relationship of macular microcirculation and retinal thickness with visual acuity in diabetic macular edema / K. Sakata, H. Funatsu, S. Harino, H. Noma, S. Hori // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114, Issue 11. – P. 2061–2069.
25. Hajek, M. Texture Analysis for Magnetic Resonance Imaging / M. Hajek, M. Dezortova, A. Materka, R. Lerski // *Med4publishing*. – 2006. – P. 234.
26. HeiShun, Yu. Using texture analyses of contrast enhanced CT to assess hepatic fibrosis / Yu HeiShun, B. Tischler, M.M. Qureshi, J.A. Soto, S. Anderson, N. Dagainawala, B. Li, K. Buch // *European Journal of Radiology*. – 2016. – № 85, Issue 3. – P. 511–517.
27. Gentillon, H. Parameter set for computer-assisted texture analysis of fetal brain / H. Gentillon, L. Stefańczyk, M. Strzelecki, M. Respondek Liberska // *BMC Research Notes*. – 2016. – № 9. – P. 496.
28. Крылова, И.А. Лазерное лечение диабетического макулярного отёка / И.А. Крылова, А.П. Гойдин, О.Л. Фабрикантов // *Современные технологии в офтальмологии*. – 2017. – № 1. – С. 147–149.
29. Brehmer, M. 304 - Neodymium/YAG-laser coagulation of urinary tract haemangiomas causing macroscopic haematuria, 5 to 10-years follow-up / M. Brehmer, M. Hasan // *European Urology Supplements*. – 2019. – Vol. 18, Issue 1. – P. e392.
30. Hervella, A.S. Deep multi-instance heatmap regression for the detection of retinal vessel crossings and bifurcations in eye fundus images / A.S. Hervella, J. Rouco, J. Novo, M.G. Penedo, M. Ortega // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2020. – Vol. 186. – P. 105201.
31. Akram, M.U. Data on fundus images for vessels segmentation, detection of hypertensive retinopathy, diabetic retinopathy and papilledema / M.U. Akram, S. Akbar, T. Hassan, S.G. Khawaja, U. Yasin, I. Basit // *Data in Brief*. – 2020. – Vol. 29. – P. 105282.
32. Iliasova, N.Y. Methods for estimating geometric parameters of retinal vessels using diagnostic images of fundus / N.Y. Iliasova, A.V. Ustinov, S.L. Brantchevsky, A.B. Durasov // *Proceedings SPIE*. – 1998. – Vol. 3348. – P. 316–325.
33. Guo, S. Bin loss for hard exudates segmentation in fundus images / S. Guo, K. Wang, H. Kang, T. Liu, Y. Gao, T. Li // *Neurocomputing*. – 2020. – Vol. 392. – P. 314–324.
34. Fraz, M.M. Multiscale segmentation of exudates in retinal images using contextual cues and ensemble classification / M.M. Fraz, W. Jahangir, S. Zahid, M.M.

Hamayun, S.A. Barman // Biomedical Signal Processing and Control. – 2017. – Vol. 35. – P. 50–62.

35. Kusakunniran, W. Hard exudates segmentation based on learned initial seeds and iterative graph cut / W. Kusakunniran, Q. Wu, P. Ritthipravat, J. Zhang // Computer Methods and Programs in Biomedicine. – 2018. – Vol. 158. – P. 173–183.

36. Ramani, G.R. Macula segmentation and fovea localization employing image processing and heuristic based clustering for automated retinal screening / G.R. Ramani, L. Balasubramanian // Computer Methods and Programs in Biomedicine. – 2018. – Vol. 160. – P. 153–163.

37. Silverstein, E. The macula in pediatric glaucoma: quantifying the inner and outer layers via optical coherence tomography automatic segmentation / E. Silverstein, S. Freedman, G. Zéhil, K. Jiramongkolchai, Mays El-Dairi // Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. – 2016. – Vol. 20, Iss. 4. – P. 332–336.

38. Morales, S. Retinal layer segmentation in rodent OCT images: Local intensity profiles & fully convolutional neural networks / S. Morales, A. Colomer, J.M. Mossi, R. Amor, D. Woldbye, K. Klemp, M. Larsen, V. Naranjo // Computer Methods and Programs in Biomedicine. – 2021. – Vol. 198. – P. 105788.

39. He, Y. Structured layer surface segmentation for retina OCT using fully convolutional regression networks / Y. He, A. Carass, Y. Liu, B.M. Jedynak, S.D. Solomon, Shiv Saidha, P.A. Calabresi, J.L. Prince // Medical Image Analysis. – 2021. – Vol. 68. – P. 101856.

40. Harry DD, Sahakyan SV, Khoroshilova-Maslova IP, Tsygankov, AY, Nikitin, OI, Tarasov GY. Machine learning methods in ophthalmology. A review of the literature. // Ophthalmology. – 2020. – 17(1): 20-31. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-1-20-31.

41. Hao S, Zhou Y, Guo Y. A brief survey on semantic segmentation with deep learning. // Neurocomputing. – 2020; 406: 302–321. DOI: 10.1016/j.neucom.2019.11.118.

42. Zakharova MA, Kuroedov AV. Optical coherence tomography: a technology that has become a reality. // RMZ. Clinical Ophthalmology. – 2015; 16(4): 204-211.

43. Fursova AJ, Gamza YA, Derbeneva AS, Vasilieva MS. Anti-angiogenesis therapy of diabetic macular edema in patients with primary open-angle glaucoma. // Russian Annals of Ophthalmology. – 2020; 136(6): 185-194. DOI: 10.17116/oftalma2020136062185.

44. Gvetadze AA, Koroleva IA. Age-related macular degeneration. A modern view of the problem (literature review). // RMJ. Clinical Ophthalmology. – 2015; 16(1): 39-43.

45. Kizi BN. Age-related macular degeneration of the retina. // Academy. – 2018; 8(35): 57-62.

46. Agrawal, R. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study / R. Agrawal, P. Gupta, K-A. Tan [et al.]. // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – С. 21090.
47. Балашевич, Л.И. и др. Современные представления об этиологии и патогенезе центральной серозной хориоретинопатии / Балашевич Л.И., Гацу М.В., Касимов Э.М., Искандерова Н.Г. // *Офтальмохирургия*. – 2007. – Т. 2. – С. 63-67.
48. Нурмухамедова, А. Болезнь фогта–коянаги–харада / Нурмухамедова А., Амиржановна У.А.Р., Хвалева Н.А., Добрынин А.С. // *Ответственный редактор*. – 2021. – С. 201.
49. Абдулаева Э.А. Полипoidная хориоидальная васкулопатия // *Казанский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 98. – №. 3. – С. 403-409.
50. Аветисов С.Э. и др. Возрастная макулярная дегенерация и внутриглазная гипертензия / Аветисов С.Э., Еричев В.П., Будзинская М.В., Карпилова М.А. // *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН*. – 2013. – №. 1. – С. 62-67.
51. Breher, K. Choroidal Biomarkers: A Repeatability and Topographical Comparison of Choroidal Thickness and Choroidal Vascularity Index in Healthy Eyes / K. Breher, L. Terry, T. Bower, S. Wahl. // *Translational Vision Science & Technology*. – 2020. – Vol. 9, Number 11. – 8.
52. Russo, G. The AMD ANNALS: A continuous initiative for the improvement of type 2 diabetes care / G. Russo, P. Di Bartolo, R. Candido, G. Lucisano et al. // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2023. – Vol. 199. – P. 110672.
53. Ilyasova, N. Segmentation of Lung Images Using Textural Features / N.Yu. Ilyasova, A.S. Shirokanev, N.S. Demin // *Journal of Physics: Conference Series*. – 2020. – Vol. 1438. – P. 1–6. ISSN: 1742-6596. DOI: 10.1088/1742-6596/1438/1/012015.
54. Mashkov, D. Investigation of segmentation methods for highlighting areas of interests on lung X-rays / D. Mashkov, N. Ilyasova, N. Demin // *IEEE Xplore. VIII International Conference on Information Technology and Nanotechnology (ITNT)*. – 2022. DOI: 10.1109/ITNT55410.2022.9848562.
55. Фукунага, К. Введение в статистическую теорию распознавания образов / К. Фукунага. – М.: Наука, – 1979. – 270 с.
56. Ilyasova, N.Yu. Application of Artificial Intelligence in Ophthalmology for the Diagnosis and Treatment of Eye Diseases / N.Yu. Ilyasova, N.S. Demin // *Pattern Recognition and Image Analysis*. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 477–482. DOI: 10.1134/S1054661822030166.
57. Парингер, Р.А. Применение нейронных сетей для семантической сегментации изображений глазного дна / Р.А. Парингер, А.В. Мухин, Н.Ю. Ильясова, Н.С. Демин // *Компьютерная оптика*. – 2022. – Т. 46, № 4. – С. 596–602. DOI: 10.18287/2412-6179-CO-1010.
58. Ilyasova, N.Yu. An Approach to Semantic Segmentation of Retinal Images Using Deep Neural Networks for Mapping Laser Exposure Zones for the Treatment of Diabetic Macular Edema / N.Yu. Ilyasova, R.A. Paringer, A.S. Shirokanev, N.S. Demin

// Lecture Notes in Networks and Systems. – 2022. – Vol. 330 LNNS. – P. 106–116. DOI: 10.1007/978-3-030-87178-9_11.

59. Ilyasova, N.Yu. Analysis of Convolutional Neural Network for Fundus Image Segmentation / N.Yu. Ilyasova, A.S. Shirokaney, N.S. Demin // Journal of Physics: Conference Series. – 2020. – Vol. 1438. – P. 1–8. ISSN: 1742-6596. DOI: 10.1088/1742-6596/1438/1/012016.

60. Демин, Н.С. Применение искусственного интеллекта в офтальмологии на примере решения задачи семантической сегментации изображения глазного дна / Н.С. Демин, Н.Ю. Ильясова, Р.А. Парингер, Д.В. Кирш // Компьютерная оптика. – 2023. – Т. 47, № 5. – С. 824–831. DOI: 10.18287/2412-6179-CO-1283.

61. Castro, E. Elastic deformations for data augmentation in breast cancer mass detection / E. Castro, J.S. Cardoso, J.C. Pereira // IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI). – 2018. – P. 230–234.

62. Ishwaran, H. Commentary: The problem of class imbalance in biomedical data / H. Ishwaran, R. O'Brien // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2021. – Vol. 161, № 6. – P. 1940–1941.

63. Charte, F. MLSMOTE: Approaching imbalanced multilabel learning through synthetic instance generation / F. Charte, A.J. Rivera, M.J. del Jesus, F. Herrera // Knowledge-Based Systems. – 2015. – Vol. 89. – P. 385–397.

64. Pereira, R.M. MLTL: A multi-label approach for the Tomek link undersampling algorithm / R.M. Pereira, Y.M.G. Costa, C.N. Silla Jr. // Neurocomputing. – 2020. – Vol. 383. – P. 95–105.

65. Hao, D. Inaccurate labels in weakly-supervised deep learning: Automatic identification and correction and their impact on classification performance / D. Hao, L. Zhang, J. Sumkin, A. Mohamed, S. Wu // IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics. – 2020. – Vol. 24, № 9. – P. 2701–2710.

66. Demin, N. Semantic segmentation of lung radiographs using U-net type neural network / N.Yu. Ilyasova, N.S. Demin // IEEE Xplore. VIII International Conference on Information Technology and Nanotechnology (ITNT). – 2022. DOI: 10.1109/ITNT55410.2022.9848637.

67. Siddique, N. U-Net and its variants for medical image segmentation: A review of theory and applications / N. Siddique, S. Paheding, C.P. Elkin, V. Devabhaktuni // IEEE Access. – 2021. – Vol. 9. – P. 82031–82057. DOI: 10.1109/ACCESS.2021.3086020.

68. He, K. Deep Residual Learning for Image Recognition / K. He, X. Zhang, S. Ren, J. Sun // Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. – 2016. – P. 770–778.

69. Krizhevsky, A. Imagenet classification with deep convolutional neural networks / A. Krizhevsky, I. Sutskever, G. Hinton // Advances in Neural Information Processing Systems. – 2012. – Vol. 25. – P. 1097–1105.

70. Iandola, F. DenseNet: Implementing efficient convnet descriptor pyramids / F. Iandola, M. Moskewicz, S. Karayev, R. Girshick, T. Darrell, K. Keutzer // arXiv preprint arXiv:1404.1869. – 2014.
71. Chollet, F. Xception: Deep learning with depthwise separable convolutions / F. Chollet // IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). – 2017. – P. 1251–1258.
72. Ilyasova, N.Yu. High-Performance Algorithms Application for Retinal Image Segmentation Based on Texture Features / N.Yu. Ilyasova, A.S. Shirokaney, N.S. Demin // Lecture Notes in Computer Science. – 2021. – Vol. 12665 LNCS. – P. 198–210.
73. Ilyasova, N.Yu. Application of distributed computation of texture features to the analysis of biomedical images / N.Yu. Ilyasova, N.S. Demin, A.S. Shirokaney // Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering. – 2021. – P. 47. DOI: 10.1117/12.2593194.
74. Ilyasova, N.Yu. Development of High-Performance Algorithms for the Segmentation of Fundus Images Using a Graphics Processing Unit / N.Yu. Ilyasova, A.S. Shirokaney, N.S. Demin // Pattern Recognition and Image Analysis. – 2021. – Vol. 31, Issue 3. – P. 529–538. DOI: 10.1134/S1054661821030135.
75. Lin, T.Y. Focal loss for dense object detection / T.Y. Lin, P. Goyal, R. Girshick, K. He, P. Dollar // IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). – 2017. – P. 2980–2988.
76. Kingma, D.P. Adam: A Method for Stochastic Optimization / D.P. Kingma, J. Ba // arXiv preprint arXiv:1412.6980. – 2014.
77. Radha, K. Unfolded deep kernel estimation-attention UNet-based retinal image segmentation / K. Radha, K. Yepuganti, S. Saritha et al. // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – P. 20712.
78. Demin, N. Retinal Layers Segmentation Technology for Optical Coherence Tomography Images / N. Demin, N. Ilyasova, A. Golovin // IEEE Explore: 2021 International Conference on Information Technology and Nanotechnology (ITNT). – 2021. – P. 1–5. DOI: 10.1109/ITNT52450.2021.9649425.
79. Shirokaney, A.S. Extracting a DME area based on graph-based image segmentation and collation of OCT retinal images / A. Shirokaney, N. Ilyasova, N. Demin, E. Zamyckij // Journal of Physics: Conference Series. – 2021. – Vol. 1780. – P. 1–9. DOI: 10.1088/1742-6596/1780/1/012031.
80. Ильясова, Н.Ю. Метод выделения области макулярного отёка с использованием данных оптической когерентной томографии / Н.Ю. Ильясова, Н.С. Демин, А.С. Широканев, А.В. Куприянов, Е.А. Замыцкий // Компьютерная оптика. – 2020. – Т. 44, № 2. – С. 250–260. DOI:10.18287/2412-6179-CO-691.
81. Ilyasova, N. Graph-based segmentation for diabetic macular edema selection in OCT images / N. Ilyasova, A. Shirokaney, N. Demin, R. Paringer // 2019 5th International Conference on Frontiers of Signal Processing (ICFSP). – 2019. – P. 77–81. DOI: 10.1109/ICFSP48124.2019.8938047.

82. Roy, A.G. ReLayNet: retinal layer and fluid segmentation of macular optical coherence tomography using fully convolutional networks / A.G. Roy, S. Conjeti, S.P.K. Karri et al. // *Biomedical Optics Express*. – 2017. – Vol. 8, Issue 8. – P. 3627–3642.
83. Lowe, G. Distinctive Image Features from Scale-Invariant Keypoints / G. Lowe // *International Journal of Computer Vision*. – 2004. – Vol. 60. – P. 91–110.
84. Bay, H. SURF: Speeded Up Robust Features / H. Bay // *Computer Vision and Image Understanding*. – 2008. – Vol. 110, № 3. – P. 346–359.
85. Alcantarilla, F. KAZE features / F. Alcantarilla et al. // *European Conference on Computer Vision*. – 2012. – P. 214–227.
86. Фида, А.Д. Автоматическое совмещение изображений оптической когерентной томографии и снимков глазного дна / А.Д. Фида, А.В. Гайдель, Н.С. Демин, Н.Ю. Ильясова, Е.А. Замыцкий // *Компьютерная оптика*. – 2021. – Т. 45, № 5. – С. 721–727. DOI: 10.18287/2412-6179-CO-892.
87. Demin, N. Information technology for estimation accuracy of selection macular edema region in fundus images using OCT data / N. Demin, N. Ilyasova, A. Gaidel // *IEEE Explore: 2021 International Conference on Information Technology and Nanotechnology (ITNT)*. – 2021. – P. 1–7. DOI: 10.1109/ITNT52450.2021.
88. Demin, N.S. Automatic selection of the optimal zone for laser exposure according to the fundus images for laser coagulation / N.S. Demin, N.Yu. Ilyasova, R.A. Paringer // *Journal of Biomedical Photonics & Engineering*. – 2023. – Vol. 9, № 4. 040308. DOI: 10.18287/JBPE23.09.040308.
89. Ronneberger, O. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation / O. Ronneberger, P. Fischer, T. Brox // *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015*, N. Navab et al. (Eds.), Springer International Publishing. – 2015. – Vol. 9351. – P. 234–241.
90. Zhou, Z. UNet++: A nested U-Net Architecture for Medical Image segmentation / Z. Zhou, M.M. Rahman Siddiquee, N. Tajbakhsh, J. Liang // *Deep Learning in Medical Image Analysis and Multimodal Learning for Clinical Decision Support*, Springer International Publishing. – 2018. – Vol. 11045. – P. 3–11.
91. Fan, T. Ma-net: A multi-scale attention network for liver and tumor segmentation / T. Fan, G. Wang, Y. Li, H. Wang // *IEEE Access*. – 2020. – Vol. 8. – P. 179656–179665.
92. Chaurasia, A. LinkNet: Exploiting encoder representations for efficient semantic segmentation / A. Chaurasia, E. Culurciello // *IEEE Visual Communications and Image Processing (VCIP)*, Saint Petersburg, FL, USA. – 2017.
93. Lin, T.Y. Feature Pyramid Networks for Object Detection / T.Y. Lin, P. Dollar, R. Girshick, K. He, B. Hariharan, S. Belongie // *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. – 2017. – P. 2117–2125.

94. Zhao, H. Pyramid Scene Parsing Network / H. Zhao, J. Shi, X. Qi, X. Wang, J. Jia // Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). – 2017. – P. 2881–2890.
95. Li, H. Pyramid Attention Network for Semantic Segmentation / H. Li, P. Xiong, J. An, L. Wang // arXiv preprint arXiv:1805.10180. – 2018.
96. Chen, L.C. Rethinking Atrous Convolution for Semantic Image Segmentation / L.C. Chen, G. Papandreou, F. Schroff, H. Adam // arXiv preprint arXiv:1706.05587. – 2017.
97. Shorten, C. A survey on image data augmentation for Deep Learning / C. Shorten, T.M. Khoshgoftaar // Journal of Big Data. – 2019. – Vol. 6, Issue 1. – P. 1–48.
98. Ilyasova, N.Yu. Information Technology for Decision-making Support for Personalized Parameter Selection in Retinal Laser Treatment and Photocoagulation Outcome Prognostication / N.Yu. Ilyasova, A.S. Shirokanev, N.S. Demin, R.A. Paringer, E.A. Zamytskiy // Optical Memory and Neural Networks (Information Optics). – 2020. – Vol. 29, Iss. 4. – P. 358–367.
99. Ильясова, Н.Ю. Технология выделения и определения подтипов друз на данных оптической когерентной томографии для диагностики возрастной макулярной дегенерации / Н.Ю. Ильясова, Н.С. Демин, Д.В. Кирш // Компьютерная оптика. – 2024. – Т. 48, № 6. – С. 903–912.
100. Ilyasova, N.Yu. Recognition of drusen subtypes on OCT data for the diagnosis of age-related macular degeneration / N.Yu. Ilyasova, R.T. Samigullin, N.S. Demin // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. – 2024. – Т. 10, № 3. – С. 30307.
101. Ilyasova, N.Yu. Development of a method of feature space formation for assessment of choroidea condition from retinal angio-OCT images / N.Yu. Ilyasova, N.S. Demin, N.S. Kuritsyn // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. – 2024. – Vol. 10, № 3. – P. 30306.
102. Демин, Н.С. Разработка алгоритма анализа ОКТ-изображений для дифференциальной диагностики отёка сетчатки на основе глубокого обучения / Н.С. Демин, Н.Ю. Ильясова, Е.А. Замыцкий, А.В. Золотарев, Д.В. Кирш, А.Ю. Ионов // Компьютерная оптика. – 2025. – Т. 49, № 2. – С. 292–300. DOI: 10.18287/2412-6179-CO-1613.
103. Ionov, A.Yu. Differential Diagnosis of Retinal Edema Based on OCT Image Analysis / A.Yu. Ionov, N.Yu. Ilyasova, N.S. Demin, E.A. Zamytskiy // Optical Memory and Neural Networks. – 2024. – Т. 33, № 2. – С. 295–304.
104. Демин, Н.С. Технология количественного анализа хориоидеи на изображениях оптической когерентной томографии сетчатки // Биотехносфера. – 2023. – № 1 (69). – С. 9–13.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А: Свидетельство о государственной регистрации
программы для ЭВМ**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2023618183

**«Модуль построения карт высот сетчатки на основе
сопоставления данных ОКТ и изображения глазного
дна»**

Правообладатель: **Федеральный научно-исследовательский
центр «Кристаллография и фотоника» Российской
академии наук (ФНИЦ «Кристаллография и фотоника»
РАН) (RU)**

Авторы: **Ильясова Наталья Юрьевна (RU), Демин Никита
Сергеевич (RU)**

Заявка № **2022684588**

Дата поступления **12 декабря 2022 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **19 апреля 2023 г.**



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б: Свидетельство о государственной регистрации
программы для ЭВМ**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2023617340

**«Модуль построения зоны лазерного воздействия на
основе машинного обучения глубоких нейронных сетей»**

Правообладатель: *Федеральное государственное учреждение
«Федеральный научно-исследовательский центр
«Кристаллография и фотоника» Российской академии наук»
(ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН) (RU)*

Авторы: *Ильясова Наталья Юрьевна (RU), Демин Никита
Сергеевич (RU), Парингер Рустам Александрович (RU),
Мухин Артем Владимирович (RU)*

Заявка № **2022684587**

Дата поступления **12 декабря 2022 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **07 апреля 2023 г.**



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Ю. С. Зубов

**ПРИЛОЖЕНИЕ В: Свидетельство о государственной регистрации
программы для ЭВМ**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2023617341

**«Программный комплекс интеллектуальной поддержки
проведения лазерного лечения ДМО»**

Правообладатель: **Федеральное государственное учреждение
«Федеральный научно-исследовательский центр
«Кристаллография и фотоника» Российской академии
наук» (ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН)
(RU)**

Авторы: **Ильсова Наталья Юрьевна (RU), Демин Никита
Сергеевич (RU), Кириш Дмитрий Викторович (RU)**

Заявка № **2022684589**

Дата поступления **12 декабря 2022 г.**

Дата государственной регистрации
в Реестре программ для ЭВМ **07 апреля 2023 г.**



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

**ПРИЛОЖЕНИЕ Г: Свидетельство о государственной регистрации
программы для ЭВМ**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2025662351

**Система поддержки принятия врачебных решений у
пациентов с промежуточной формой возрастной
макулярной дегенерации**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Самарский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Понов Артем Юрьевич (RU), Доценко Камила Рахимовна
(RU), Ильясова Наталья Юрьевна (RU), Демин Никита Сергеевич
(RU), Самигуллин Равиль Тагирович (RU), Золотарев Андрей
Владимирович (RU), Карлова Елена Владимировна (RU),
Замыцкий Евгений Андреевич (RU), Зубкова Елена Юрьевна (RU)*

Заявка № **2025619841**

Дата поступления **23 апреля 2025 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **20 мая 2025 г.**



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат: 0692e7c1c6300b54f240f570bce2026

Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.07.2024 по 03.10.2025

Ю.С. Зубов

**ПРИЛОЖЕНИЕ Д: Акт о внедрении результатов диссертационной работы в
ГБУЗ «СОКОБ им Т.И. Ерошевского»**

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач

ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского»,

кандидат медицинских наук

О.В. Павлова

« 9 » апреля 2025 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов кандидатской диссертации Демина Никиты Сергеевича на тему:
«Интеллектуальная система анализа биомедицинских данных для поддержки врачебных
решений при лазерокоагуляции сетчатки глаза» по специальности 2.2.12. – Приборы,
системы и изделия медицинского назначения в офтальмоэндокринологическом отделении
ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Ерошевского».

Комиссия в составе Рудницкого И.В., Карловой Е.В., Исхаковой А.Г.
подтверждает внедрение и использование для научных исследований в
Самарской областной офтальмологической клинической больнице им. Т.И.
Ерошевского в офтальмоэндокринологическом отделении следующих
полученных в диссертационной работе Демина Н.С. «Интеллектуальная система
анализа биомедицинских данных для поддержки врачебных решений при
лазерокоагуляции сетчатки глаза» результатов исследований:

- 1) Метод выделения области лазерного воздействия на основе
интеллектуального анализа снимков глазного дна и данных ОКТ.
- 2) Алгоритм дифференциальной диагностики отёка сетчатки глаза на
основе анализа данных ОКТ.

Заместитель главного врача
по лечебной части



Рудницкий Игорь Валерьевич

Заместитель главного врача
по инновационно-технологическому
развитию



Карлова Елена Владимировна

Заведующая офтальмоэндокринологическим
отделением



Исхакова Альфия Гумяровна

443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, 159, 8(846)323-00-01

ПРИЛОЖЕНИЕ Е: Акт о внедрении результатов диссертационной работы в ФГБОУ ВО СамГМУ

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по образовательной
деятельности,
ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук
доцент

Ю.В.Мякишева

« 9 » апреля 20 5 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов кандидатской диссертации Демина Никиты Сергеевича на тему:
«Интеллектуальная система анализа биомедицинских данных для поддержки врачебных
решений при лазерокоагуляции сетчатки глаза» по специальности 2.2.12. – Приборы,
системы и изделия медицинского назначения в учебную работу кафедры глазных болезней
ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования

«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации.

Комиссия в составе заведующего кафедрой д.м.н., доцента Золотарева А.В., д.м.н., профессора Ерошевской Е.Б., заведующей учебной частью, к.м.н. доцента Синеок Е.В. подтверждает использование результатов, полученных Деминым Н.С. в ходе работы над кандидатской диссертацией «Интеллектуальная система анализа биомедицинских данных для поддержки врачебных решений при лазерокоагуляции сетчатки глаза», для проведения научных исследований и в курсе обучения студентов лечебного, стоматологического и педиатрического факультетов на кафедре глазных болезней ИПО.

Заведующий кафедрой глазных болезней ИПО,
д.м.н., доцент

д.м.н., профессор

заведующий учебной частью
К.М.Н., ДОЦЕНТ

Золотарев Андрей Владимирович

Ерошевская Елена Брониславовна

Синеок Евгения Витальевна

443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

**ПРИЛОЖЕНИЕ Ж: Акт о внедрении результатов диссертационной работы в
ФГАОУ ВО «Самарский университет»**

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной работе
_____/Гаврилов А.В.
« 27 » июня 202 5 г.



**АКТ
о внедрении (использовании) результатов
диссертационного исследования в учебный процесс**

Результаты диссертационного исследования «Интеллектуальная система анализа биомедицинских данных для поддержки врачебных решений при лазерокоагуляции сетчатки глаза», выполненного на кафедре технической кибернетики, внедрены (использованы) в учебный(ом) процесс(е) на кафедре технической кибернетики на основании решения кафедры протокол № 9 от «26» июня 2025 г.

Указанные результаты включены в курс «Машинное зрение», «Системы обработки изображений», «Методы обработки биомедицинских изображений», направления подготовки 01.03.02 – «Прикладная математика и информатика», 01.04.02 – «Прикладная математика и информатика», 12.03.04 – «Биотехнические системы и технологии».

Заведующий кафедрой
технической кибернетики
д.т.н., доцент

_____/Куприянов А.В.
« 27 » июня 202 5 г.

Начальник методического отдела
учебно-методического управления
к.т.н., доцент

_____/Вдовин Р.А.
« 27 » июня 202 5 г.

Соискатель ученой степени

_____/Демин Н.С.
« 27 » июня 202 5 г.

Начальник отдела сопровождения
научных исследований
к.т.н., доцент

_____/Родионов Л.В.
« 27 » июня 202 5 г.