



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.019>
УДК 617.735-007.23-07-08:004.85 (043.5)



Качан Т.В.^{1,2}, Марченко Л.Н.², Семенова И.И.¹ ✉, Далидович А.А.², Гудиевская И.Г.²,
Терешенко О.В.², Акимова Л.В.¹, Калинина А.И.², Котлярова Е.В.¹, Куль Е.С.²

¹ 3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Искусственный интеллект как инструмент принятия клинических решений у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией

Конфликт интересов: не заявлен

Вклад авторов: концепция, редактирование – Марченко Л.Н., Качан Т.В.; сбор и обработка материала – Семенова И.И., Гудиевская И.Г., Терешенко О.В., Акимова Л.В., Калинина А.И., Котлярова Е.В., Куль Е.С.; написание текста – Семенова И.И., Качан Т.В.

Подана: 24.04.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: irkus82@mail.ru

Резюме

В статье рассматривается возможность применения искусственного интеллекта для улучшения качества диагностики возрастной макулярной дегенерации (ВМД) на основе анализа литературы. На сегодняшний день поражения сетчатки различного генеза выходят на первое место как причина снижения остроты зрения и необратимой слепоты во всем мире. Актуальной представляется проблема раннего выявления, лечения и прогнозирования течения и исхода ВМД. Офтальмологическая служба нуждается в быстром, экономичном, автоматическом, высокочувствительном и специфичном методе выявления патологии сетчатки. Платформы на основе искусственного интеллекта (ИИ) могут стать основой принятия клинических решений в диагностике и лечении заболеваний сетчатки в практике врача-офтальмолога.

Ключевые слова: нейросетевой анализ, нейронные сети, возрастная макулярная дегенерация, оптическая когерентная томография, машинное обучение, сверточные нейронные сети

Tatiana V. Kachan^{1,2}, Liudmila N. Marchenko², Irina I. Semenova¹ ✉, Anastasiya A. Dalidovich², Irena G. Gudievskaya², Olga V. Tereshenko², Larisa V. Akimova¹, Aleksandra I. Kalinina², Ekaterina V. Kotlyarova¹, Ekaterina S. Kul²

¹ 3rd City Clinical Hospital named E.V. Klumov, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Artificial Intelligence as a Tool for Making Clinical Decisions in Patients with Age-Related Macular Degeneration

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution:

Submitted: 24.04.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: irkus82@mail.ru

Abstract

The article discusses the possibility of using artificial intelligence to improve the quality of diagnosis of age-related macular degeneration based on the analysis of the literature. To date, retinal lesions of various origins come out on top as the causes of decreased vision and blindness of the world's population. The problem of early detection, treatment and prediction of the outcome of age-related macular degeneration (AMD) seems to be relevant. The ophthalmological service needs a fast, economical, automatic, highly sensitive and specific method for detecting fundus pathology. Platforms based on artificial intelligence (AI) can become the basis for clinical decision-making in the diagnosis and treatment of retinal diseases in the practice of an ophthalmologist.

Keywords: neural network analysis, neural networks, age related macular degeneration, optical coherence tomography, machine learning, convolutional neural networks.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) – это хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание, приводящее к дегенеративным изменениям в пигментном эпителии, мембране Бруха и хориокапиллярах центральной зоны сетчатки с вторичным поражением нейроэпителия.

На долю ВМД приходится 8,7% случаев необратимой потери зрения [10]. В структуре заболеваемости ВМД около 10% всех случаев приходится на ее неоваскулярную форму, которая является причиной развития слепоты в 80–90% случаев. Ежегодно регистрируется порядка 600 000 новых случаев этого заболевания. Несмотря на успехи, достигнутые в последние десятилетия в лечении ВМД, она остается ведущей причиной слепоты среди лиц в возрасте старше 55 лет, при этом прогнозируется рост заболеваемости ВМД в связи с увеличением продолжительности жизни населения. Распространенность влажной формы ВМД может достигать 10% у лиц старше 80 лет и до 20% в возрасте 90 лет [9, 11].

В Беларуси зарегистрировано более 140 тысяч пациентов с ВМД. Из них около 15 тысяч с наиболее агрессивной влажной (неоваскулярной) формой, в ряде случаев



приводящей к необратимым рубцовым изменениям и потере центрального зрения. Заболеваемость этой формой ВМД в нашей стране составляет около 11 случаев на 1000 населения [10]. В последнее время данное заболевание все чаще диагностируется у лиц трудоспособного возраста (11% случаев ВМД), что приводит к ранней инвалидизации [10].

Согласно имеющейся статистике по публикациям за последние десятилетия, подавляющее большинство клинических исследований в офтальмологии проводятся именно в области ретиальной патологии [11]. На сегодняшний день по-прежнему актуальны вопросы этиологии и патогенеза ВМД. В развитии заболевания имеют значение следующие факторы риска: 1) старение населения (увеличение доли соматической патологии); 2) этнический фактор (ВМД чаще встречается у европейцев); 3) генетические факторы (идентифицировано около 20 генов, участвующих в патогенезе заболевания); 4) поведенческие факторы (курение удваивает риск возникновения ВМД, диета с низким уровнем антиоксидантов, недостаток витаминов и минералов в организме усиливают окислительный стресс); 5) факторы окружающей среды (избыточная инсоляция индуцирует окислительный стресс и повреждение ДНК клеток ретиального пигментного эпителия (РПЭ)) [6].

Истинные механизмы патогенеза ВМД до сих пор не определены. По данным литературы, одним из наиболее важных факторов возникновения ВМД, связанных с процессом старения, является очаговое отложение бесклеточного детрита между РПЭ и мембраной Бруха. Известно, что для нормального функционирования сетчатки крайне важны процессы фагоцитоза отделенных наружных сегментов фоторецепторов клетками РПЭ. С возрастом его функция угасает и становится менее эффективной, в основном из-за прогрессирующего накопления липофусцина, основным источником которого являются непереработанные в результате фагоцитоза наружные сегменты фоторецепторов. Изменения толщины и состава мембраны Бруха влияют на снижение транспорта жидкости и питательных веществ, которые крайне необходимы для нормального функционирования фоторецепторов. Увеличение жесткости склеры, наличие дислипидемии могут повлиять на концентрацию липопротеидов, которые накапливаются в форме друз в субретиальном пространстве, способствуя атрофии фоторецепторов. Кроме того, у возрастных пациентов выявляют снижение толщины сосудов хориоидеи, которое коррелирует с увеличением толщины мембраны Бруха, и, как следствие, развитие гипоксии, приводящей к секреции факторов роста эндотелия сосудов (ФРЭС, VEGF). Гипоксия индуцирует экспрессию фактора VEGF-A и других проангиогенных факторов, способствующих образованию новых неполноценных сосудов. В целом неоангиогенез можно рассматривать как вторичную реакцию, вызванную либо стрессорным повреждением РПЭ, либо иммунным ответом, который может приводить к усилению регуляции ангиогенных факторов. Все эти изменения отражаются в увеличивающейся распространенности ВМД по мере старения пациентов [8].

Стандартом диагностики заболеваний сетчатки считается оптическая когерентная томография (ОКТ). Оптическая когерентная томография (ОКТ) – неинвазивный метод исследования, позволяющий быстро и бесконтактно оценивать толщину и структуру сетчатки в макулярной зоне, контур центральной ямки, а также осуществлять мониторинг эффективности проводимого лечения [6]. Получение и анализ изображений – важнейший этап диагностики и определения подходов к лечению

ретиальной патологии. С помощью ОКТ можно получать послойную картину сетчатки *in vivo* с разрешением 5–7 микрон и идентифицировать даже небольшие изменения, характерные для начальных стадий заболевания [8]. Очевидно, что внедрение ОКТ в офтальмологическую практику вывело клиницистов на новый уровень исследования сетчатки при различной ретиальной патологии, в частности при ВМД. Однако большие достижения, как правило, влекут за собой необходимость решать новые задачи. Для оценки ретиальной структуры при ВМД среди таких задач можно выделить следующие: качественный и количественный анализ интра- и субретиальных изменений, определяемых на ОКТ-изображениях, корректная морфометрическая оценка сохранности различных слоев сетчатки, точная идентификация ретиальных изменений на фоне проводимого лечения, включающая как качественный, так и количественный анализ основных клинических маркеров ВМД, и многие другие. Не вызывает сомнений, что высокие технологии в получении изображений сетчатки требуют нового уровня обработки данных изображений, намного превышающих возможности глаза человека.

Искусственный интеллект (ИИ) – научное направление, в рамках которого ставятся и решаются задачи аппаратного или программного моделирования тех видов человеческой деятельности, которые ранее считались интеллектуальными. На сегодняшний день ИИ – одна из важнейших сфер IT-исследований [5]. Постепенно понимание термина «искусственный интеллект» уточнялось и изменялось. В настоящее время на базе методов ИИ создаются и развиваются различные программные продукты, главной особенностью которых является способность решать интеллектуальные задачи [1, 5]. Проводится большое количество исследований, которые посвящены разработке и тестированию в клинических условиях алгоритмов ИИ для диагностики ВМД [8]. Современные алгоритмы ИИ анализируют изображения, полученные при помощи цифровых ретиальных фундус-камер, спектральных ОКТ, систем для ОКТ-ангиографии (ОКТА) [12].

Машинное обучение (МО) – класс методов ИИ, которые используются для анализа сложных данных и нахождения паттернов и взаимозависимостей без их явного программирования [2]. Термин «машинное обучение» был впервые введен в 1959 г. инженером Артуром Сэмюэлем. Он определил этот термин как способность машин усваивать результаты, которые явно не запрограммированы. В технологии МО цель состоит в том, чтобы сгенерировать алгоритм, основанный на определенном объеме данных, введенных в компьютер, и чтобы компьютер затем использовал этот алгоритм для улучшения своих прогнозов. Методы машинного обучения подразделяются на 2 основные категории: 1) обучение с учителем (*supervised learning*) – компьютеру предоставляются пары «входящие данные – исход», цель – вывести правило, связывающее эти 2 параметра; 2) обучение без учителя (*unsupervised learning*) – компьютеру предоставляются только входящие данные, а исход неизвестен [14]. Существуют также комбинированные виды обучения, которые применяют различные сочетания обоих типов обучения в одной программе. К примеру, обучение с частичным привлечением учителя, обучение с подкреплением и некоторые другие [15]. По типам решаемых задач методы МО разделяются: классификация, кластеризация, регрессия, прогнозирование, идентификация, восстановление плотности распределения вероятности по набору данных, понижение размерности, одноклассовая классификация и выявление новизны, построение ранговых зависимостей и т. д.



Классификация – разделение множества объектов или ситуаций на классы с помощью обучения с учителем. Классифицировать объект – значит указать номер, имя или метку класса, к которому относится данный объект. Иногда требуется указать вероятность отношения объекта к классу.

Кластеризация (сегментация) – разделение множества объектов или ситуаций на кластеры с помощью обучения без учителя. Кластеризация (обучение без учителя) отличается от классификации (обучения с учителем) тем, что перечень групп четко не задан и определяется в процессе работы алгоритма, т. е. нет заранее определенных правильных ответов. Иногда указывается общее количество кластеров, но часто алгоритм сам выбирает оптимальное количество кластеров. Схожесть или близость объектов в кластере рассчитываются через расстояние в многомерном пространстве признаков. Для этого нужно определить само пространство признаков (какие свойства измеряются) и метрику близости (как считается расстояние). Результаты кластеризации применяются при нахождении новых, ранее неизвестных знаний и зависимостей в данных (добыча данных, или data mining).

Регрессия – нахождение зависимости выходной переменной от одной или нескольких независимых входных переменных с помощью обучения с учителем. В отличие от задач классификации, которые разделяют объекты на дискретное количество классов, задачи регрессии находят зависимости между непрерывными величинами.

Прогнозирование – это предсказание во времени. Прогнозирование похоже либо на регрессию, либо на классификацию в зависимости от данных задачи (непрерывные или дискретные данные), но в отличие от регрессии и классификации всегда направлено в будущее. В прогнозировании данные упорядочиваются по времени, которое является явным и ключевым параметром, а найденная зависимость экстраполируется в будущее. В прогнозировании применяются модели временных рядов.

Идентификация и классификация многими ошибочно понимаются как синонимы. Задача идентификации исторически возникла из задачи классификации, когда вместо определения класса объекта потребовалось уметь определять, обладает объект требуемым свойством или нет. Особенностью задачи идентификации является то, что все объекты принадлежат одному классу и не существует возможности разделить класс на подклассы, т. е. сделать состоятельную выборку из класса, которая не будет обладать требуемым свойством.

Восстановление плотности распределения признаков по их вероятности в наборе данных является центральной проблемой математической статистики. Математическая статистика решает обратные задачи: по результату эксперимента определяет свойства закона распределения. Исчерпывающей характеристикой закона распределения является плотность распределения вероятностей событий.

Понижение размерности данных и их визуализация являются частным случаем кластеризации. Каждый объект может быть представлен в виде многомерного вектора признаков $(x_1, x_2, \dots, x_n)$; нужно получить более компактное признаковое описание объекта $(x_1, x_2, \dots, x_k)$, где $k < n$. Понижение размерности может помочь другим методам путем устранения избыточных данных. Используется при разведочном анализе и для устранения «проклятия размерности», когда данные быстро становятся разреженными при увеличении размерности пространства признаков.

Одноклассовая классификация и выявление новизны – это задача поиска аномалий, выбросов, которые не относятся ни к одному кластеру, нахождение объектов, которые отличаются по своим свойствам от объектов обучающей выборки. Является задачей обучения без учителя.

Построение ранговых зависимостей. Ранжирование – это процедура упорядочения объектов по степени выраженности какого-либо качества в порядке убывания этого качества. Примерами задач ранжирования являются: сортировка ОКТ сканов ретины по уменьшению выраженности патологического признака в процессе лечения, сортировка веб-страниц согласно заданному поисковому запросу, персонализация новостной ленты и т. п.

Добыча данных (data mining), или интеллектуальный анализ данных, – совокупность методов обнаружения в данных ранее неизвестных, нетривиальных, практически полезных и доступных интерпретации знаний, необходимых для принятия решений в различных сферах человеческой деятельности. В данный момент получение данных отделяется от машинного обучения в отдельную дисциплину. Интеллектуальный анализ данных и машинное обучение имеют различные цели: машинное обучение прогнозирует на основе известных свойств, полученных от обучающей выборки, а интеллектуальный анализ данных фокусируется на поиске новых, ранее неизвестных зависимостей в данных. Однако обе дисциплины используют одинаковые методы [15].

На сегодняшний день выделяют множество методов МО, включая дерево решений, случайный лес, обучение ассоциативным правилам, искусственные нейронные сети (ИНС), индуктивное логическое программирование, метод опорных векторов, метод ближайших соседей и многие другие [13]. Искусственные нейронные сети – наиболее широко применяемый метод машинного обучения. Идею нейронных сетей впервые предложили исследователи из Чикагского университета Уоррен Маккалоу и Уолтер Питтс в 1944 г. Первую обучаемую нейросеть в 1957 г. продемонстрировал психолог Корнельского университета Фрэнк Розенблатт. Она была одноуровневой. В 1980-х гг., когда появились более мощные компьютеры для вычислений, исследователи смогли разработать нейросети с 2 и 3 уровнями обучения. Однако возрождение интереса к нейронным сетям и революция в глубоком обучении произошли лишь в последние годы благодаря индустрии компьютерных игр. Современные игры требуют сложных вычислений, поэтому для обработки большого числа операций начали выпускать графические процессоры (GPU), которые объединяют тысячи относительно простых вычислительных ядер на 1 чипе. Исследователи вскоре поняли, что архитектура графического процессора очень похожа на архитектуру нейросети. Современные GPU позволили развивать «глубокое обучение». Благодаря этому, появились самообучаемые нейросети, которые не требуют специальной настройки, а самостоятельно обрабатывают входящую информацию. Искусственная нейронная сеть – математическая модель, а также ее программное или аппаратное воплощение, построенные по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей – нервных клеток живого организма. С математической точки зрения искусственный нейрон – это сумматор всех входящих сигналов, применяющий к полученной взвешенной сумме некоторую простую, в общем случае нелинейную функцию, непрерывную на всей области определения. Обычно данная функция монотонно возрастает. Полученный результат посылается на единственный выход.

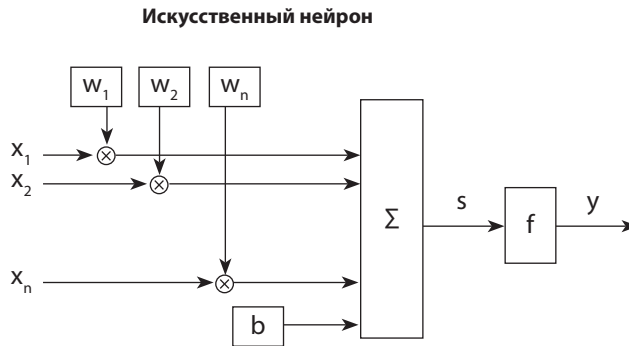


Рис. 1. Модель искусственного нейрона
Fig. 1. Artificial neuron model

Искусственные нейроны объединяются между собой определенным образом, образуя искусственную нейронную сеть. Каждый нейрон характеризуется своим текущим состоянием по аналогии с нервными клетками головного мозга, которые могут быть возбуждены или заторможены. Он обладает группой синапсов – однонаправленных входных связей, соединенных с выходами других нейронов, а также имеет аксон – выходную связь данного нейрона, с которой сигнал поступает на синапсы следующих нейронов. На рис. 1 отображена модель искусственного нейрона.

Нейронная сеть представляет собой слои из связанных между собой нейронов (узлов). Узел содержит весовую сумму, которая по выходной связи передается на функцию активации и впоследствии на следующий узел. Значения весовой суммы динамически изменяются в ходе фазы обучения. Базовая нейронная сеть содержит 3 слоя искусственных нейронов:

- входной – обрабатывает информацию извне, анализирует или классифицирует ее и передает на следующий слой;
- скрытый (их может быть несколько) – анализирует выходные данные предыдущего слоя, обрабатывает их и передает на следующий;
- выходной – выдает окончательный результат после обработки всех данных.

Классификация нейронных сетей

Каждая нейронная сеть включает в себя первый слой нейронов – входной. Этот слой не выполняет каких-либо преобразований и вычислений, его задача состоит в том, чтобы принимать и распределять входные сигналы по остальным нейронам. И этот слой единственный, являющийся общим для всех типов нейросетей. По количеству слоев нейронные сети разделяют на однослойные и многослойные. Однослойные нейронные сети представляют собой структуру взаимодействия нейронов, когда сигналы с входного слоя сразу направляются на выходной слой, который не только преобразует сигнал, но и сразу же выдает ответ. Входные нейроны являются объединенными с основным слоем с помощью синапсов с разными весами, обеспечивающими качество связей. Многослойная нейронная сеть помимо выходного и входного слоев имеет еще несколько скрытых промежуточных слоев. Число этих

слоев зависит от степени сложности нейронной сети. Многослойная нейронная сеть в большей степени напоминает структуру биологической нейронной сети. По направлению распределения информации по синапсам между нейронами нейронные сети классифицируют на нейросети прямого распространения (feedforward neural networks, однонаправленные) и рекуррентные нейронные сети (recurrent neural networks, с обратными связями, возможны циклы). В нейросети прямого распространения сигнал перемещается строго по направлению от входного слоя к выходному. Движение сигнала в обратном направлении не осуществляется и в принципе невозможно. На сегодняшний день они широко распространены и успешно решают задачи распознавания образов, прогнозирования и кластеризации. В рекуррентных нейронных сетях сигнал движется и в прямом, и в обратном направлении. В итоге результат выхода способен возвращаться на вход. Выход нейрона определяется весовыми характеристиками и входными сигналами, кроме этого, дополняется предыдущими выходами, снова вернувшись на вход. Этим нейросетям присуща функция кратковременной памяти, на основании чего сигналы восстанавливаются и дополняются во время их обработки. По типам выполняемых задач нейронные сети подразделяют на сверточные нейронные сети, сети с долгой краткосрочной памятью, автокодировщики, глубокие вероятностные модели, генеративно-сопоставительные сети. Сверточные нейронные сети (convolutional neural networks) применяются для обработки входных данных с пространственной структурой, таких как изображения. Они используют свертку для извлечения признаков из изображения и пулинг для уменьшения размерности извлеченных признаков. Затем извлеченные признаки передаются через полносвязные слои для классификации. Эти сети решают 3 вида задач: классификацию изображений (требуется отнести входное изображение к одному из классов); семантическую сегментацию (требуется обозначить все пиксели входного изображения, относящиеся к искомому классу объектов); детекцию объектов на изображениях (требуется получить прямоугольник, описывающий искомый объект на изображении). Сети с долгой краткосрочной памятью (Long short-term memory networks) являются разновидностью рекуррентных нейронных сетей, которые способны удерживать информацию о предыдущих входах на длительное время. Они используют блоки памяти, которые позволяют им запоминать и забывать информацию в зависимости от текущих входов. Благодаря этому они могут обрабатывать данные с длинными зависимостями во времени, что делает их особенно полезными для обработки последовательных данных, таких как речь или текст. Данные сети нашли свое применение в генерации текстов, предсказании временных рядов, анализе эмоций в текстовых сообщениях и т. п. Автокодировщики (Autoencoders) – это нейронные сети, которые используются для обучения представлений данных путем сжатия информации из входного слоя в скрытый слой и затем расшифровки обратно в выходной слой. Они широко используются для задач сжатия данных (к примеру, изображений или звука), визуализации данных и удаления шумов. Глубокие вероятностные модели (Deep probabilistic models) – это класс нейронных сетей, которые используются для описания распределения вероятности входных данных. Они применяются для генерации новых данных, классификации и регрессии. Генеративно-сопоставительные сети (Generative adversarial networks) состоят из 2 нейронных сетей: генератора и дискриминатора, которые конкурируют друг с другом в процессе обучения. Генератор пытается создать новые примеры, похожие на обучающие



данные, а дискриминатор оценивает, насколько хорошо генератор создает поддельные примеры. Они широко используются для генерации фотографий, музыки и других типов данных [15]. По типу настройки весов нейронные сети делят: на сети с фиксированными связями – весовые коэффициенты нейронной сети выбираются сразу, исходя из условий задачи; сети с динамическими связями – для них в процессе обучения происходит настройка синаптических весов. По типу входной информации: аналоговые – входная информация представлена в форме действительных чисел; двоичные – вся входная информация в таких сетях представляется в виде нулей и единиц, образные – входная информация представлена в виде векторов или матриц [21]. По типам структур нейронов: гомогенные (однородные) состоят из нейронов одного типа с единой функцией активации; гетерогенные (гибридные) – в сети такого типа входят нейроны с различными функциями активации. Нейронные сети классифицируются на синхронные и асинхронные. В первом случае в каждый момент времени лишь 1 нейрон меняет свое состояние, во втором – состояние меняется сразу у целой группы нейронов, как правило у всего слоя. Алгоритмически ход времени в нейронных сетях задается итерационным выполнением однотипных действий над нейронами [20, с. 13].

Глубокое обучение (ГО) – это тип машинного обучения, с помощью которого обрабатываются большие объемы данных, интерпретируются и классифицируются признаки без участия эксперта. А участие эксперта состоит в предварительном извлечении признаков изображения перед отправкой в модель. Процесс обучения нейронной сети отображен на рис. 2.

Для оценки точности работы алгоритмов ИИ вычисляют несколько параметров: 1) количество правильных положительных срабатываний (True positives, TP); 2) количество неправильных положительных срабатываний (False positives, FP); 3) количество неправильных отрицательных срабатываний (False negatives, FN); 4) количество правильных отрицательных срабатываний (True negatives, TN).



Рис. 2. Процесс обучения нейронной сети
Fig. 2. The learning process of a neural network

На основе этих параметров вычисляются следующие показатели: 1) Precision (точность срабатывания) – процент правильных положительных случаев из предсказанных положительных случаев; $Precision = TP / (TP + FP)$; 2) Recall/Sensitivity (чувствительность) – процент правильно предсказанных положительных случаев из всех положительных случаев; $Recall = TP / (TP + FN)$; 3) Specificity (специфичность) – процент правильно предсказанных отрицательных случаев из всех отрицательных случаев; $Specificity = TN / (TN + FP)$. Исходя из полученных показателей строится ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника), которая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. Количественную интерпретацию ROC дает показатель AUC (area under curve) – площадь под кривой, по которой можно оценивать качество предсказаний алгоритма ИИ. Если AUC равна 0,5, то алгоритм считается непригодным для решения данной задачи; если AUC менее 0,5, то алгоритм предсказывает результаты обратным образом от требуемого, т. е. негативные предсказывает как позитивные, а позитивные предсказывает как негативные; если AUC более 0,5, то можно считать, что алгоритм не просто угадывает, а действительно может отличать позитивные и негативные случаи. У идеального алгоритма AUC будет равна 1, соответственно, чем AUC ближе к 1, тем качественнее предсказания алгоритма ИИ [12]. Для идентификации патологических структур на цифровых изображениях программа ИИ должна быть обучена на примере большого массива данных, на которых эти структуры присутствуют. Все данные подразделяются на обучающую и тестовую базы. Обучающая база служит непосредственно для разработки алгоритма, тестовая – для проверки точности его работы. При этом очень важно, чтобы данные из обучающей базы не попали в тестовую [8].

Офтальмология подходит для использования искусственного интеллекта благодаря своим многочисленным цифровым методам, таким как ОКТ, фоторегистрация глазного дна, компьютеризированное тестирование полей зрения и многие другие, а также огромным базам данных [3, 4]. Методы глубокого обучения широко используются для разработки моделей автоматизированной сегментации медицинских изображений. Некоторые такие алгоритмы интегрированы в ОКТ-томографы и позволяют оценивать изображения в момент их получения [8].

Для обучения нейронных сетей формируется набор обучающих данных, состоящий из размеченных сканов ОКТ сетчатки глаза. Визуальные признаки патологий (интратетинальные кисты, интратетинальная жидкость (ИРЖ), субретинальная жидкость (СРЖ), субретинальный гиперрефлективный материал, отслойка ретинального пигментного эпителия, эпиретинальная мембрана, ретинальные друзы) размечаются многоугольниками. Цифровые ОКТ-сканы ретины должны иметь удовлетворительную контрастность, позволяющую не использовать дополнительную предобработку изображения для улучшения видимости выбранных признаков ретинальной патологии. Изображения подаются на вход ИНС измененными до размера 480×480 пикселей. По маскам, полученным в результате сегментации признаков, определяются координаты точек контуров найденных признаков и оцениваются параметры контуров, например количество признаков. Проводится сегментация – разделение цифрового изображения на несколько сегментов с целью получения более значимого и простого для анализа изображения [8]. По завершении процесса обучения



программа способна самостоятельно проанализировать ОКТ-изображение, фотографию глазного дна либо другие результаты исследования пациента и с высокой долей вероятности ответить на вопрос, присутствуют ли на данном снимке патологические изменения, которые ее научили распознавать. Полученные параметры контуров могут быть использованы для дифференциальной диагностики заболевания и оценки эффективности проводимого лечения [8].

В исследовании Xian Song и соавт. с помощью метода МО «случайный лес» анализировали 671 скан 186 глаз пациентов с неоваскулярной формой ВМД в течение 1 года, в результате исследования были построены модели прогнозирования активности неоваскулярной формы ВМД. Сегментация проводилась по 6 признакам, включающим состояние эллипсоидной зоны, наружной пограничной мембраны, ИРЖ, СРЖ, отслойку РПЭ и субретинальный гиперрефлективный материал. Пациентам проводилось ОКТ в начале исследования, через 1 месяц, через 3 и через 12 месяцев, все они получали анти-VEGF-терапию. Полученные результаты были разделены на 3 группы: 0) стабильная; 1) рефрактерная; 2) с положительной динамикой. Оценивались 3 модели: двуметрическая (включающая только показатели эллипсоидной зоны, наружной пограничной мембраны), четырехметрическая (ИРЖ, СРЖ, отслойка РПЭ и субретинальный гиперрефлективный материал) и шестиметрическая (все 6 показателей). Наиболее высокие показатели были у шестиметрической модели и составили на начало исследования: AUC 0,950, точность 0,871, чувствительность 0,833 и специфичность 0,932, через 3 месяца AUC 0,980, точность 0,930, чувствительность 0,920, специфичность 0,962 соответственно [18].

При оценке результатов Blake A. Richards T.P. точными были 524 из 573 сканирования (91,4%) на наличие СРЖ и 487 из 573 сканирований (85,0%) на наличие ИРЖ. В 524 сканированиях наличие СРЖ подтвердилось в 90,3% случаев [1]. В 487 сканированиях на наличие ИРЖ модель подтвердилась в 72,7% случаев [1].

Treder M. и соавт. обучали нейронную сеть на фреймворке TensorFlow классифицировать ОКТ-изображения в пределах 2 классов: интактной макулы и влажной формы ВМД. Общее количество используемых изображений составило 1112. Получены показатели чувствительности и специфичности в 100 и 92% соответственно [4]. De-Kuang Hwang и соавторы в своем исследовании 2017 г. с помощью сверточных нейронных сетей VGG16, InceptionV3 и ResNet50 проанализировали 3 872 ОКТ-скана сетчатки, которые были разделены на 4 группы: нормальная (интактная) сетчатка, ВМД сухая форма (друзы), влажная ВМД активная (с экссудацией) и неактивная (без экссудативного компонента), по 968 сканов в каждой группе. Точность результатов составила 91,40% (3539/3872), 92,67% (3588/3872) и 90,73% (3513/3872) соответственно [16].

На сегодняшний день получены различные данные относительно прогностических биомаркеров эффективности анти-VEGF-терапии. Биомаркерами функционального исхода анти-VEGF-терапии, или предикторами конечной максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), являются объем друз, наличие интра- и субретинальной жидкости, задняя отслойка стекловидного тела, толщина слоя ганглиозных клеток и толщина комплекса слоя нервных волокон и слоя ганглиозных клеток в макулярной зоне, стартовая МКОЗ и гиперрефлективные очаги во внешних слоях сетчатки при первичном обследовании, целостность и интенсивность эллипсоидной зоны фоторецепторов, а также базовое значение субфовеальной толщины хориоидеи [8].

Vogunovic H. и соавт. исследовали возможность прогнозирования итоговой остроты зрения и индивидуальную потребность в инъекциях у пациентов, получающих анти-VEGF-терапию по схеме Pro-re-nata в рамках клинического исследования HARBOR. В исследование были включены 228 пациентов. Искусственный интеллект анализировал снимки с исходными данными и через месяц после инъекции. Несмотря на то, что наиболее важным предиктором была исходная МКОЗ, биомаркеры, основанные на визуализации, помимо того, что являются объективным показателем, продемонстрировали свою ценность для определения исходов у пациентов с аналогичным исходным уровнем МКОЗ. Показатель AUC составил 0,77–0,87. Пик чувствительности и специфичности с оптимальным порогом отсечки равен 92,6 и 93,7% [19].

Измерение центральной толщины сетчатки является наиболее распространенным и одним из первых биомаркеров ОКТ, отмеченных в литературе. По одним данным, этот биомаркер коррелирует с МКОЗ как на базовом уровне, так и после лечения. Однако, согласно данным разных авторов, из-за топографического распределения интратетинальной жидкости и наличия субретинальной жидкости данный показатель может иметь низкую информативность для предсказания исхода терапии [8].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на данные, полученные при анализе литературы, можно утверждать, что применение программ на базе ИИ существенно повышает чувствительность и специфичность диагностики ВМД. Использование сегментации патологических знаков ВМД на ОКТ-сканах при помощи ИИ дает возможность их качественного и количественного анализа на новом уровне. Клиническое применение сегментации информативно не только для диагностики и мониторинга эффективности лечения, но и для прогнозирования течения и исхода ВМД. Развитие мобильных устройств станет дополнительным фактором применения разработанного алгоритма в приложениях телемедицины. При принятии клинических решений в диагностике, лечении и прогнозировании ВМД чаще всего используются такие патологические признаки, как ИРЖ, СРЖ, субретинальный гиперрефлективный материал, отслойка ретинального пигментного эпителия, эпиретинальная мембрана, ретинальные друзы. Однако, анализируя данные литературных источников, можно отметить, что должным образом не отражена разница между субретинальной жидкостью (экссудативная отслойка нейроэпителия) и экссудативной жидкостью под РПЭ сетчатки, оценивается субретинальный гиперрефлективный материал, но при этом не определяется интратетинальный гиперрефлективный материал. Использование ИИ дает возможность нового качественного уровня ретинальной сегментации у пациентов с ВМД, что в конечном счете повысит качество диагностики, прогнозирования течения и исхода заболевания, выбора тактики лечения и контроля эффективности терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blake A. Richards, et al. A deep learning framework for neuroscience. *PubMed*. 2019. Epub 2019 Oct 28. doi: 10.1038/s41593-019-0520-2
2. Garri D.D, et al. Methods of machine learning in ophthalmology:review. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(1):20–31. doi: 10.18008/1816-5095-2020-1-20-31
3. Kadircan Keskinbora1, et al. Artificial Intelligence and Ophthalmology. *Turkish Journal of Ophthalmology*. 2020;50(1). doi: HYPERLINK "https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2020.78989" "t "_blank" 10.4274/tjo.galenos.2020.78989 37–4



4. Nikolaus Kriegeskorte, et al. Neural network models and deep learning. *PubMed*. 2019. doi: HYPERLINK "https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.02.034" 10.1016/j.cub.2019.02.034
5. Gusev A.V. The prospects of neural networks and deep machine learning in creating solutions for healthcare. *Doctor and information technologies*. 2017;3:92–105.
6. Askarova B.A. *Modern methods of diagnosis and screening of age-related macular degeneration*. Astana Medical University JSC, Department of ENT and Eye Diseases.
7. Smolyakova G.P., et al. Age-related macular degeneration, dry form. Modern approaches to prevention and drug treatment. *Healthcare of the Far East*. 2019;(3):56–60.
8. Katalievskaya E.A., et al. An artificial intelligence algorithm for segmentation of pathological structures on optical coherence tomography scans of the retina. *Spring of ophthalmology*. 2022. doi: 10.29188/2712-9217-2022-8-3-21-27
9. Abramova O.I. *Age-related macular degeneration: features of morphogenesis and clinical course*. Moscow; 2021. 121 p.
10. Budzinskaya M.V., Plyukhova A.E. Specific biomarkers of the response to antiangiogenic therapy. *Bulletin of Ophthalmology*. 2020. doi: 10.17116/oftalma2020136021117117-123
11. Marchenko L.N. Age-related macular degeneration: to prevent blindness. *Medical Bulletin*. 2020 Sept 24.
12. Fayzarakhmanov R.R. Antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Bulletin of Ophthalmology*. 2021;137(1):83–93. doi: 10.17116/oftalma202113701183
13. Garry D.D., Sahakian S.V., Khoroshilova-Maslova I.P., Tsygankov A.Yu., Nikitin O.I., Ta-rasov G.Yu. Machine learning methods in ophthalmology. Literature review. *Ophthalmology*. 2020;17(1):20–31. doi: 10.18008/1816-5095-2020-1-20-3 HYPERLINK «https://translate.google.co.tz/?hl=ru&tab=TT» \t «_blank»
14. Katalievskaya E.A., Katalievsky D.Yu., Tyurikov M.I., Veliyeva I.A., Bolshunov A.V. The prospects of using artificial intelligence in the diagnosis and treatment of retinal diseases. *Clinical ophthalmology*. 2022;22(1):36–43. doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-36-43
15. Pavlenko D. Introduction to Machine Learning and Artificial Neural Networks. January 22, 2020, version 1.1. Available at: <https://otus.ru/lessons/deep-learning-engineer>.
16. De-Kuang Hwang, Chih-Chien Hsu, Kao-Jung Chang, Daniel Chao, Chuan-Hu Sun, Ying-Chun Jheng, Aliaksandr A. Yarmishyn, Jau-Ching Wu, Ching-Yao Tsai, Mong-Lien Wang, Chi-Hsien Peng, Ke-Hung Chien, Chung-Lan Kao, Tai-Chi Lin, Lin-Chung Woung, Shih-Jen Chen, Shih-Hwa Chiou Artificial intelligence-based decision-making for age-related macular degeneration. *PubMed*. 2019;9(1):232–245. doi: 10.7150/thno.28447
17. Bart Liefers , Paul Taylor , Abdulrahman Alsaedi , Clare Bailey , Konstantinos Balaskas , Narendra Dhingra , Catherine A Egan , Filipa Gomes Rodrigues , Cristina González Gonzalo , Tjebo F C Heeren , Andrew Lotery, Philipp L Müller, Abraham Olvera-Barrios , Bobby Paul , Roy Schwartz, Darren S Thomas , Alasdair N Warwick , Adnan Tufail , Clara I Sánchez Quantification of Key Retinal Features in Early and Late Age-Related Macular Degeneration Using Deep Learning. *PubMed*. 2021 Jun;226:1–12. doi: 10.1016/j.jajo.2020.12.034
18. Xian Song, Qian Xu, Haiming Li, Qian Fan, Yefeng Zheng, Qiang Zhang, Chunyan Chu, Zhicheng Zhang, Chenglang Yuan, Munan Ning, Cheng Bian, Kai Ma, Yi Qu. Automatic quantification of retinal photoreceptor integrity to predict persistent disease activity in neovascular age-related macular degeneration using deep learning. *PubMed*. 2022 Aug 18;16:952735. doi: 10.3389/fnins.2022.952735
19. Hrvoje Bogunović, Virginia Mares, Gregor S. Reiter, Ursula Schmidt-Erfurth. Predicting treat-and-extend outcomes and treatment intervals in neovascular age-related macular degeneration from retinal optical coherence tomography using artificial intelligence. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:958469. doi: 10.3389/fmed.2022.958469
20. Gafarov F.M., Galimyanov A.F. *Artificial neural networks and their applications*. Kazan: Kazan University Press; 2018.
21. Computer-generated neural networks: definition, principles of operation and application. *Scientific Articles*. Available at: <https://nauchniestati.ru/spravka/obraznye-nejronnye-seti-operiruyut-obrazami-takimi-kak-znaki-ieroglify-simvoly/>.