

# Методы машинного обучения в офтальмологии.

## Обзор литературы

Д.Д. Гарри<sup>1,3</sup>С.В. Саакян<sup>1,2</sup>И.П. Хорошилова-  
Маслова<sup>2</sup>А.Ю. Цыганков<sup>1,2</sup>О.И. Никитин<sup>3</sup>Г.Ю. Тарасов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Делегатская, 20, стр. 1, 127473, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца  
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

<sup>3</sup> ООО «Искусственные сети и технологии»  
ул. Козлова, 30, Москва, 121357, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2020;17(1):20–31**

Методы машинного обучения имеют прикладное применение в каждой сфере человеческой деятельности, использующей цифровые данные. В последние годы было опубликовано множество работ, посвященных использованию искусственного интеллекта в задачах классификации, регрессии, сегментации в медицине и в офтальмологии в частности. Искусственный интеллект — подраздел информатики, его принципы и понятия зачастую непонятны или используются и трактуются врачами некорректно. Диагностика заболеваний у пациентов офтальмологического профиля связана с существенным количеством медицинских данных, которые могут быть использованы для дальнейшей программной обработки. С помощью методов машинного обучения можно узнать, обозначить и посчитать практически любые патологические признаки болезни, анализируя медицинские изображения, клинические и лабораторные данные. Машинное обучение включает модели и алгоритмы, которые имитируют архитектуру биологических нейронных сетей. Наибольший интерес представляют искусственные нейронные сети, в особенности сети на основе глубокого обучения, вследствие способности последних эффективно работать со сложными и многомерными базами данных вкпе с возрастающей доступностью баз данных и производительностью графических процессоров. Искусственные нейронные сети имеют потенциал для использования в автоматизированном скрининге, при определении стадии заболеваний, прогнозировании терапевтического эффекта лечения и исхода заболеваний. В работе рассматриваются труды, посвященные использованию искусственного интеллекта в анализе клинических данных больных диабетической ретинопатией, возрастной макулярной дегенерацией, глаукомой, катарактой, злокачественными новообразованиями глазного яблока, сочетанной патологией. Основными показателями в исследованиях явились размер обучающей и валидационной выборок, точность, чувствительность, специфичность, AUROC (Area Under Receiver Operating Characteristic Curve, площадь под кривой ошибок). В ряде исследований изучается сравнительная характеристика алгоритмов. Многие работы, представленные в обзоре, показывают результаты по точности, чувствительности, специфичности, AUROC, значениям ошибки, превышающие соответствующие показатели среднего специалиста-офтальмолога. Внедрение их в рутинную клиническую практику повысит диагностические, терапевтические и профессиональные возможности врача-специалиста, что особенно актуально в области офтальмоонкологии, в которой стоит вопрос выживаемости пациентов.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, машинное обучение, глубокое обучение, нейронные сети, офтальмология, офтальмоонкология

**Для цитирования:** Гарри Д.Д., Саакян С.В., Хорошилова-Маслова И.П., Цыганков А.Ю., Никитин О.И., Тарасов Г.Ю. Методы машинного обучения в офтальмологии. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2020;17(1):20–31. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-20-31>

**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Конфликт интересов отсутствует**



# Methods of Machine Learning in Ophthalmology: Review

D.D. Garri<sup>1,3</sup>, S.V. Saakyan<sup>1,2</sup>, I.P. Khoroshilova-Maslova<sup>2</sup>, A.Yu. Tsygankov<sup>1,2</sup>, O.I. Nikitin<sup>3</sup>, G.Yu. Tarasov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Moscow State Medical Stomatological University  
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup> Helmholtz National Medical Center of Eye Diseases  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

<sup>3</sup> Limited Liability Company "Artificial networks and technologies"  
Kozlova str., 30, Moscow, 121357, Russia

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2020;17(1):20-31**

Machine learning is applied in every field of human activity using digital data. In recent years, many papers have been published concerning artificial intelligence use in classification, regression and segmentation purposes in medicine and in ophthalmology, in particular. Artificial intelligence is a subsection of computer science and its principles, and concepts are often incomprehensible or used and interpreted by doctors incorrectly. Diagnostics of ophthalmology patients is associated with a significant amount of medical data that can be used for further software processing. By using of machine learning methods, it's possible to find out, identify and count almost any pathological signs of diseases by analyzing medical images, clinical and laboratory data. Machine learning includes models and algorithms that mimic the architecture of biological neural networks. The greatest interest in the field is represented by artificial neural networks, in particular, networks based on deep learning due to the ability of the latter to work effectively with complex and multidimensional databases, coupled with the increasing availability of databases and performance of graphics processors. Artificial neural networks have the potential to be used in automated screening, determining the stage of diseases, predicting the therapeutic effect of treatment and the diseases outcome in the analysis of clinical data in patients with diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, glaucoma, cataracts, ocular tumors and concomitant pathology. The main characteristics were the size of the training and validation datasets, accuracy, sensitivity, specificity, AUROC (Area Under Receiver Operating Characteristic Curve). A number of studies investigate the comparative characteristics of algorithms. Many of the articles presented in the review have shown the results in accuracy, sensitivity, specificity, AUROC, error values that exceed the corresponding indicators of an average ophthalmologist. Their introduction into routine clinical practice will increase the diagnostic, therapeutic and professional capabilities of a clinicians, which is especially important in the field of ophthalmic oncology, where there is a patient survival matter.

**Keywords:** artificial intelligence, machine learning, deep learning, neural networks, ophthalmology, ophthalmic oncology

**For citation:** Garri D.D., Saakyan S.V., Khoroshilova-Maslova I.P., Tsygankov A.Yu., Nikitin O.I., Tarasov G.Yu. Methods of Machine Learning in Ophthalmology: Review. *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(1):20-31. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-20-31>

**Financial Disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Искусственный интеллект (ИИ) — научное направление, в рамках которого ставятся и решаются задачи аппаратного или программного моделирования тех видов человеческой деятельности, которые традиционно считаются интеллектуальными [1]. Одно из многообещающих направлений развития здравоохранения — применение ИИ для обработки и интерпретации баз данных и медицинских изображений [2].

Машинное обучение — класс методов искусственного интеллекта, используемых для анализа сложных данных и нахождения паттернов и взаимосвязей без их явного программирования [3, 4]. Термин и метод были впервые использованы Артуром Самуэлем в 1959 году в его труде, посвященном совершенствованию способности компьютера играть в шашки без перебора вариантов [5]. Алгоритмы машинного обучения анализируют признаки данных на входе и через ряд повторяющихся операций производят линейные и нелинейные предиктивные модели, определяющие сигналы, классифицирующие паттерны и прогнозирующие исходы [3, 6].

Задачи машинного обучения подразделяются на две основные категории:

- обучение с учителем — компьютеру предоставляются пары «Входящие данные — Исход», цель — вывести правило, связывающее эти два параметра;

- обучение без учителя — компьютеру предоставляются только входящие данные, а исход неизвестен [6].

Существует множество методов машинного обучения, включая «дерево решений», «случайный лес», «обучение ассоциативным правилам», «искусственные нейронные сети», «индуктивное логическое программирование», «метод опорных векторов», «метод ближайших соседей» и др. [3, 7–9].

Машинное обучение включает модели и алгоритмы, которые имитируют архитектуру биологических нейронных сетей, например искусственные нейронные сети [10]. Нейронная сеть представляет собой слои из связанных между собой 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. Существуют три типа слоев:

- входной слой — получающий входные данные;

- выходной слой — выдающий результаты обработки информации;

D.D. Garri, S.V. Saakyan, I.P. Khoroshilova-Maslova, A.Yu. Tsygankov, O.I. Nikitin, G.Yu. Tarasov

Contact information: Garri Denis D. Idenisl@inbox.ru

**Methods of Machine Learning in Ophthalmology: Review**

- скрытые слои — выделяющие паттерны среди данных [2].

За последние годы возрос интерес к искусственным нейронным сетям, в особенности к сетям на основе глубокого обучения, обусловленный их способностью эффективно работать со сложными и многомерными базами данных, возрастающей доступностью баз данных и производительностью графических процессоров [3].

Глубокое обучение — метод машинного обучения, который использует каскад из множества нелинейных фильтров для извлечения и преобразования признаков, где каждый слой использует выходные данные предыдущего слоя как входные, обучается с учителем и/или без учителя и использует множество уровней представлений. Данные уровни соответствуют множеству уровней абстракции, из которых формируется иерархия понятий, где признаки более высокого уровня выводятся из признаков более низкого уровня [11]. Глубокие нейронные сети отличаются наличием множества скрытых слоев, характеризующих глубину сети [2].

Для решения задач, связанных с компьютерными изображениями, наиболее популярным типом глубоких нейронных сетей стали сверточные нейронные

сети. В них операция свертки используется для получения карты признаков, в которой интенсивность каждого пикселя/воксела, рассчитанная как сумма пикселя/воксела и всех его соседей, взвешивается на сверточных матрицах, которые также называются ядрами свертки. Данная архитектура подобна структуре зрительной коры головного мозга, распознающей сложные структуры из комплекса мельчайших элементов в поле зрения. Архитектура глубоких сверточных нейронных сетей позволяет составлять сложные признаки, такие как форма, текстура, очертания поверхностей из простых признаков, яркость изображения [2, 12]. Структура глубокой сверточной нейронной сети представлена на рисунке 1.

Успешность использования сверточных нейронных сетей обусловлена прогрессом в области аппаратных средств, что повлекло за собой снижение затрат на единицу вычислений. Из большого количества узлов сети и необходимости выявления множества взаимосвязей вытекает необходимость расчета миллионов параметров, каждый из которых должен быть оптимизирован в ходе фазы обучения. Из этого, в свою очередь, следует необходимость предоставления сети огромной массы обучающих данных, что увеличивает потребность в вычислительных мощностях. Это объясняет постоянно растущую эффективность применения сверточных сетей для решения различных задач и позволяет предположить, что точность метода может бесконечно повышаться при предоставлении требуемых ресурсов. Упрощенная иерархия искусственного интеллекта представлена на рисунке 2 [2, 12].

Основными показателями качества классификации в машинном обучении являются чувствительность, специфичность, точность и AUROC.

Чувствительность (Sensitivity, Sen) — доля положительных результатов, которые правильно идентифицированы как таковые.

Специфичность (Specificity, Spe) — доля отрицательных результатов, которые правильно идентифицированы как таковые.

$$\text{Sen} = \text{TP} / \text{P} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN}).$$

Точность (Accuracy, Acc) — доля правильно идентифицированных результатов.

$$\text{Spe} = \text{TN} / \text{N} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FP}).$$

Сокращения: TP — истинно положительный результат; TN — истинно отрицательный результат; FP — ложноположительный результат; FN — ложноотрицательный результат;

$$\text{Acc} = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{P} + \text{N}) = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN}).$$

Сокращения: TP — истинно положительный результат; TN — истинно отрицательный результат; FP — ложноположительный результат; FN — ложноотрицательный результат;

Глубокая сверточная нейронная сеть

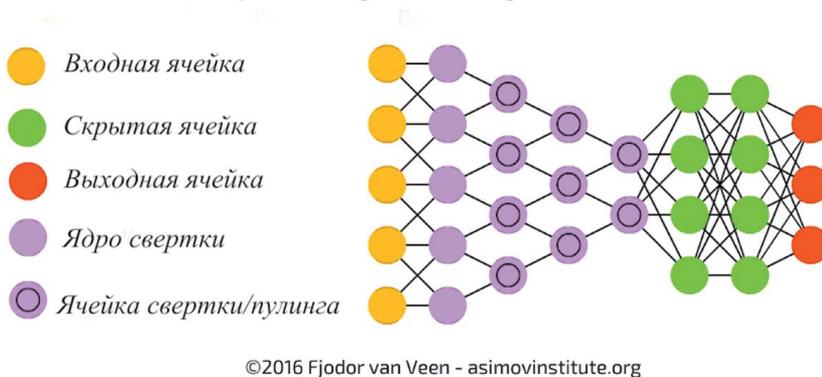


Рис. 1. Глубокая сверточная нейронная сеть. Адаптировано с www.asimovinstitute.org

Fig. 1. Structure of deep convolution neural network. Adapted from www.asimovinstitute.org



Рис. 2. Глубокое обучение как подраздел машинного обучения [2]

Fig. 2. Deep learning as a subset of machine learning [2]

P — количество положительных случаев; N — количество отрицательных случаев.

Главным статистическим показателем в задачах бинарной классификации в машинном обучении является AUROC, при этом чем выше данный показатель, тем качественнее классификатор. Значение 0,5 соответствует случайному результату, а значения ниже 0,5 соответствуют выдаче противоположного результата. ROC-кривая является зависимостью доли истинно положительных результатов от доли ложноположительных результатов при варьировании порога решающего правила, что отражает возможность решений на основе машинного обучения взаимно изменять значения чувствительности и специфичности в пределах диапазона кривой в зависимости от цели исследования.

Диагностика заболеваний у пациентов офтальмологического профиля связана с существенным количеством медицинских данных, которые скапливаются в медицинских информационных системах и цифровых архивах. Эти исследования включают фундоскопию, оптическую когерентную томографию, периметрию, эхографию, данные клинических и лабораторных исследований [4]. Данные могут быть использованы для решения задач автоматизированной классификации и создания новых классификаций на основе абстрактных признаков.

Для разработки и оценки эффективности методов машинного обучения в области обработки медицинских изображений используют нормализованные базы данных. Последние условно делятся на публичные и закрытые. Список наиболее часто упоминаемых офтальмологических публичных баз:

1) Messidor — немидриатическая камера Topcon TRC NW6, одно поле 45°, цветные изображения, 1200 глаз, пациенты отобраны случайным образом (<http://www.adcis.net/en/Download-Third-Party/Messidor.html>) [13];

2) Messidor-2 — немидриатическая камера Topcon TRC NW6, поле 45°, цветные изображения, 1748 парных изображений 874 пациентов, пациенты отобраны случайным образом (<http://latim.univ-brest.fr/indexfce0.html>) [14];

3) E-ophtha — 25 702 записи, каждая содержит 4 фундус-снимка в среднем, по 2 на каждый глаз, немидриатическая камера R-DGi (Canon, Tokyo) или TRC-NW6S (Topcon, Tokyo). Всего 107 799 изображений. Каждое изображение размечено офтальмологами как релевантное (пациент должен быть направлен на консультацию к офтальмологу) или нерелевантное [15].

Часть изображений была отобрана для разработки метода распознавания очаговых поражений, таких как твердые экссудаты и микроаневризмы. E-ophthaEX состоит из 47 изображений, содержащих 12 278 очагов твердых экссудатов и 35 изображений интактного глазного дна. E-ophthaMA состоит из 148 изображений, содержащих 1306 микроаневризм и 233 изображения интактного глазного дна. (<http://www.adcis.net/en/Download-Third-Party/E-Ophtha.html>) [16];

4) STARE (Structured Analysis of the Retina) — 397 изображений глазного дна, для каждого представлены диагноз (14 заболеваний) и аннотация, фундус-камера TRV-50 (Topcon Corp., Tokyo, Japan), поле 35°. (<http://cecas.clemson.edu/~ahoover/stare/>) [17];

5) DRIVE (Digital Retinal Images for Vessel Extraction) — 40 изображений глазного дна (33 — без патологии, 7 — мягкая НППД), камера CCD, поле 45°;

6) DIARETDB1 — 89 изображений глазного дна (84 — мягкая НППД, 5 — без патологии), поле 50° (<http://www.it.lut.fi/project/imageret/diaretdb1/>);

7) DIARETDB0 — 130 изображений глазного дна (110 — с различными признаками диабетической ретинопатии, 20 — без патологии), поле 50° (<http://www.it.lut.fi/project/imageret/diaretdb0/>);

8) HEI-MED (The Hamilton Eye Institute Macular Edema Dataset) — 169 изображений глазного дна (<https://github.com/lgiancaUTH/HEI-MED>);

9) ROC (Retinopathy Online Challenge) — 100 изображений глазного дна — 50 для обучающей выборки и 50 для валидационной (<http://webeye.ophth.uiowa.edu/ROC/>);

11) EyePACS — постоянно пополняющаяся база изображений глазного дна, содержащая более 128 000 снимков [18, 19];

12) EyePACS-1 — одна из первых версий, содержащая 9963 изображений от 4997 пациентов [18].

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ (ДР)

Большая часть ранних исследований в области ИИ в офтальмологии посвящена диабетической ретинопатии, при этом основная задача — совершенствование скрининговых исследований диабетической ретинопатии на основе изображений глазного дна.

В 2013 году Abramoff M.D. и соавт. исследовали эффективность алгоритма «Iowa Detection Program», предназначенного для скрининга тяжелой диабетической ретинопатии, подлежащей внесению в базу (НДР), которая была определена в исследовании как: «состояние более тяжелое, чем умеренная непролиферативная ретинопатия или любая стадия диабетической ретинопатии с макулярным отеком». Исследование включало 1748 фундус-снимков 874 пациентов (Messidor-2). Данные валидировались по консенсусу разметки трех специалистов-ретинологов, используя ICDR классификацию. Выходом программного анализа являлся «индекс диабетической ретинопатии» — безразмерная величина от 0 до 1, отражающая вероятность НДР на обработанном снимке. Авторами получены 96,8 % чувствительности и 59,4 % специфичности. При разметке изображений до достижения консенсуса чувствительность и специфичность трех специалистов-ретинологов по отдельности составляла 0,80/0,98, 0,71/1,00 и 0,91/0,95 соответственно [20].

В 2016 году Abramoff M.D. и соавт. провели повторное исследование с целью установить разницу в точности исследования между «Iowa Detection Program» и алгоритмом на основе глубоких сверточных нейронных сетей

на той же выборке пациентов, используя четыре класса разметки и четыре класса исходов.

#### Разметка

1) Отсутствие ДР или умеренная непролиферативная диабетическая ретинопатия (НПДР) и отсутствие диабетического макулярного отека (ДМО).

2) Умеренная НПДР или тяжелая НПДР или пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) или ДМО.

3) Тяжелая НПДР или ПДР или ДМО.

4) ДМО.

#### Исходы

1) Негатив — соответствует разметке тип 1.

2) НДР — соответствует разметке тип 2.

3) Угрожающая зрению ДР — соответствует разметке тип 3.

4) Низкое качество исследования.

Получены результаты по средней чувствительности и специфичности в 96,8 и 87,0 % соответственно. Чувствительность не отличалась от показателей «Iowa Detection Program», но показатель специфичности существенно возрос [21].

Одним из наиболее крупных исследований была работа Gulshan V. и соавт. Используя обучающую выборку EyePACS из 128 175 фундус-снимков и две валидационные выборки EyePACS-1 и Messidor-2, авторы получили высокие показатели чувствительности (90,3 %; 87,0 %) и специфичности (98,1 %; 98,5 %) в диагностике умеренной и тяжелой диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека соответственно [18].

Gargeya R. и соавт. опубликовали результаты исследования, в которых использовали методы глубокого обучения для дифференцировки фундус-снимков с признаками диабетической ретинопатии от снимков интактного глазного дна. Была использована публичная база данных EyePACS, состоящая из 75 137 снимков глазного дна пациентов с сахарным диабетом, из которой случайным образом было отобрано около 15 000 изображений для кросс-валидации, при этом получены показатели чувствительности и специфичности в 94 и 98 % соответственно при внутренней кросс-валидации.

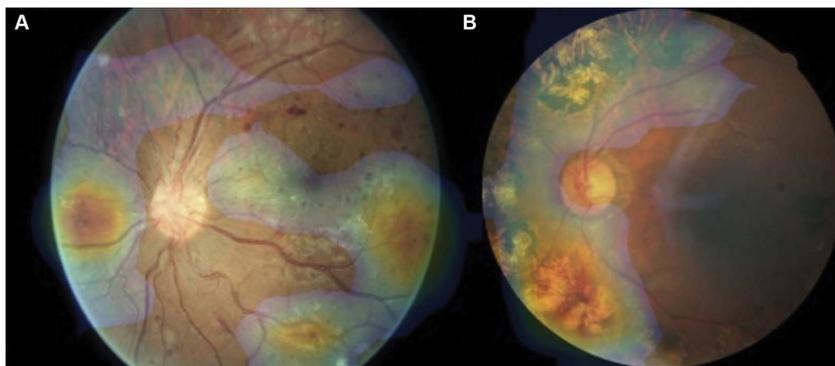


Рис. 3. Карта, созданная на основе выявленных признаков [19]

Fig. 3. Maps generated from identified features [19]

Оценка чувствительности и специфичности узнавания любой стадии ДР на данных Messidor-2 показала результат в 93 и 87 % соответственно. Узнавание умеренной НПДР на данных Messidor-2 — 74/80 % соответственно. На данных E-ophtha — 90/94 % соответственно. Пример автоматизированной разметки патологических зон представлен на рисунке 3 [19].

Takahashi H. и соавт. исследовали эффективность модифицированной глубокой нейронной сети GoogLeNet в определении стадии и прогноза течения диабетической ретинопатии на основе 9939 фундус-снимков 2740 пациентов с сахарным диабетом. Для определения стадии диабетической ретинопатии была использована модифицированная классификация Davis. 4709 снимков были ретроспективно размечены в соответствии с текущим состоянием пациентов, что позволило проводить обучение по прогностическому критерию. Получены результаты по средней точности в 81 и 96 % для определения стадии и предсказания прогноза соответственно [22].

В апреле 2018 года FDA одобрило к распространению устройство на основе ИИ iDx-DR, предназначенное для автономной диагностики НДР. Одобрение получено на основе результатов мультицентрового исследования с выборкой в 900 пациентов с сахарным диабетом и итоговой чувствительностью и специфичностью в 87,9 и 89,5 % соответственно. Таким образом, FDA установила обязательный минимум точности для подобных исследований в 85 % чувствительности и 82,5 % специфичности. Учитывая, что, по данным других исследований, чувствительность осмотра офтальмологом составляет менее 71 %, а специфичность менее 91 %, FDA установило высокий входной порог для машинных методов [23, 24].

Часть исследований посвящена выявлению факторов, влияющих на вероятность развития диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом. Tsao H.Y. и соавт. провели анализ по 10 критериям, включающим систолическое давление, диастолическое давление, индекс массы тела, пол, возраст, длительность заболевания, семейную историю диабета, самоконтроль уровня глюкозы, тренировки и вид лекарственной терапии диабета. Было использовано 4 метода машинного обучения, включая «деревья решений», «логистическую регрессию», «искусственные нейронные сети», «метод опорных векторов». Наилучшие показатели по чувствительности и AUROC были достигнуты с помощью метода опорных векторов и составили 93,3 % и 0,839 соответственно. Наилучший показатель специфичности достигнут «деревьями решений» — 75 %. Показано, что наиболее значимыми клиническими факторами риска явились использование инсулина и длительность заболевания более 7,5 года [25].

Jiang Z. и соавт. показали возможность использования метода «случайно-

го леса» для повышения разрешения изображений, получаемых при флуоресцентной ангиографии у больных сахарным диабетом [26].

### **ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ (ВМД)**

В ряде недавних исследований была показана эффективность методов машинного обучения в диагностике и ведении пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. Serrano-Aguilar P. и соавт. разработали метод автоматизированной диагностики ВМД, используя выборку в 260 ОКТ-изображений (136 — ВМД, 124 — норма). При этом с применением методов нормализации и квантификации были определены наиболее репрезентативные уровни рефлексивности изображений, которые анализировали с помощью «дерева решений». Авторами получены показатели чувствительности и специфичности в 96 и 92 % соответственно [27].

Venhuizen F.G. и соавт. разработали алгоритм диагностики и классификации ВМД на основе модифицированного метода «Мешок слов», адаптированного для работы с изображениями. Обучающая выборка состояла из 3265 ОКТ-изображений 1016 пациентов. Использовалось 5 классов: отсутствие ВМД, ранняя ВМД, промежуточная ВМД, далекозашедшая ВМД (географическая атрофия), далекозашедшая ВМД (хориоидальная неоваскуляризация). Получен показатель AUROC 0,98, а чувствительность и специфичность составляли 98,2 и 91,2 % соответственно [28].

Treder M. и соавт. обучали нейросеть на фреймворке TensorFlow классифицировать ОКТ-изображения в пределах двух классов: интактная макула, влажная форма ВМД. Общее количество используемых изображений составило 1112, из них 1012 в обучающей выборке (701 — ВМД, 311 — норма) и 100 в тестовой (50 — ВМД, 50 — норма). Получены показатели чувствительности и специфичности в 100 и 92 % соответственно [29].

Burlina P.M. и соавт. использовали два алгоритма глубокого обучения для классификации изображений глазного дна — глубокую сверточную нейронную сеть архитектуры AlexNet и предобученную универсальную нейронную сеть OverFeat. Была использована база данных AREDS, содержащая 130 000 снимков глазного дна 4613 пациентов. Первый класс состоял из изображений без признаков ВМД или с ранней стадией ВМД, во второй класс входили изображения с промежуточной и далекозашедшей стадией ВМД. Показатель AUROC составил 0,94–0,96, при этом авторы заключили, что машинный анализ схож по точности с исследованием специалистом-офтальмологом [30].

Lee C.S. и соавт. показали, что алгоритмы глубокого обучения эффективны в узнавании ОКТ-изображений здоровых людей и пациентов с ВМД. 80 839 (39 765 — норма, 41 074 — ВМД) изображений было использовано для обучения и 20 163 для валидации (8547 — норма, 11 616 — ВМД). В исследовании показана динамика показателя AUROC в зависимости от количества используемых

сечений по данным эхографии для каждого пациента. Так, при использовании одного сечения показатель составлял 0,938, а при использовании всех доступных сечений — 0,975. Пик чувствительности и специфичности с оптимальным порогом отсечки составил 92,6 и 93,7 % соответственно [31, 32].

Vogunovic H. и соавт. разработали способ оценки ко-эффективности риска каждой друзы в отдельности на основе ОКТ изображений. Метод автоматизированного анализа был использован для выявления и характеристики каждой друзы на первичном приеме и последующей их оценки на повторных консультациях, что позволило выявить закономерности их развития в зависимости от изначальных данных. Объем исследования составил 944 друзы (61 глаз, 38 пациентов), при этом достигнут AUROC в 0,75 [33]. Помимо этого, авторы исследовали возможность прогнозирования итоговой остроты зрения и индивидуальную потребность в инъекциях у пациентов, получающих антиVEGF-терапию по схеме Prore-nata в рамках клинического исследования HARBOR. В исследование были включены 317 пациентов. Авторами установлено, что количество субретинальной жидкости в пределах 3 мм от центра фовеа имеет наибольшее прогностическое значение, при этом показатель AUROC составил 0,70–0,77 [34].

Rohm M. и соавт. использовали 5 различных методов машинного обучения («AdaBoost.R2», «Градиентный бустинг», «Случайный лес», «Сверхслучайные деревья» и «LASSO») для предсказания остроты зрения через 3 и 12 месяцев после трех начальных введений антиVEGF-препарата, используя клинические данные и данные ОКТ. Всего в исследование включены 653 пациента (738 глаз), при этом наилучшие результаты достигнуты при применении алгоритма «LASSO» [35].

### **ГЛАУКОМА**

В 2013 году Yousefi S. и соавт. исследовали признаки прогрессирующего течения первичной открытоугольной глаукомы, используя методы машинного обучения. В исследовании участвовали 180 человек (73 — стабильное течение, 107 — прогрессирующее течение). Авторами установлено, что данных толщины слоя нервных волокон сетчатки достаточно для дифференциации стабильного течения заболевания от прогрессирующего. Установлено, что данные автоматизированной периметрии не увеличивают точность определения прогрессирующего течения при использовании вместе с данными о толщине слоя нервных волокон и являются менее точным предиктором прогрессирования. Наилучшие результаты достигнуты с помощью методов «Случайный лес» (чувствительность и специфичность 82 и 74 % соответственно), AUROC 0,87; «LazyKstar» (80 и 73 % соответственно), AUROC 0,88 [36, 37].

В 2015 году Oh E. и соавт. построили ряд моделей, используя множественный регрессионный анализ и искусственные нейронные сети с вариациями входных

данных для трех классов. Из материалов исследования была образована публичная база KNHANES V-1 (<http://knhanes.cdc.go.kr/knhanes>). Выборка состояла из 4113 пациентов: 3727 — отсутствие глаукомы, 292 — подозрение на глаукому, 94 — глаукома. Нейронная сеть, работавшая по 9 входным категориям, показала наилучшие результаты в исследовании, при этом достигнуты показатели чувствительности и специфичности 78,3 и 85,9 % соответственно (AUROC 0,89). Авторы полагают, что изолированное исследование толщины слоя нервных волокон не уступает по точности совокупному анализу толщины слоя нервных волокон и данным автоматизированной периметрии [38].

В 2015 году Chen X. и соавт. создали и обучили глубокую сверточную нейронную сеть на основе баз данных ORIGA (650 фундус-изображений) [39] и SCES (1676 фундус-изображений) [40] (доступны по запросу). Авторы исследовали способность алгоритма дифференцировать изображение среди классов «норма» и «глаукома». Необходимо отметить, что авторы не использовали иные клинические данные, кроме диагноза и изображений глазного дна. В исследовании получены показатели AUROC 0,831 и 0,887 для двух моделей [41].

В 2017 году Raghavendra U. и соавт. исследовали качество классификации изображений глазного дна у пациентов с и без глаукомы с помощью сверточных нейронных сетей. Авторы использовали 1426 изображений (589 — от здоровых лиц, 837 — от больных глаукомой). В обучающей выборке использовали 70 % изображений, при этом получены высокие результаты (чувствительность и специфичность 98 %). Авторы отмечают, что их решение может стать эффективным подспорьем для практикующих врачей, и подчеркивают, что метод сверточных нейронных сетей особенно эффективен в анализе изображений, так как способен сразу выделять значимые признаки без предварительного ручного разделения [42].

В 2017 году Kim M. и соавт. использовали 1080 фундус-снимков глазного дна в равной пропорции от здоровых лиц и больных глаукомой для обучения ряда моделей искусственных нейронных сетей. Наилучшие результаты показала нейросеть, основанная на архитектуре Inception Res Net V2 с показателем точности 89,5 %. Авторы отмечают, что селекция среди различных архитектур позволяет добиваться хорошей точности даже в случае сравнительно небольшой исходной выборки данных [43].

В 2017 году Kim S.J. и соавт. исследовали эффективность ряда методов машинного обучения («случайный лес», «дерево решений», «метод опорных векторов», «метод ближайших соседей») в определении наличия глаукомы у пациентов по данным толщины слоя нервных волокон, периметрии и офтальмологического осмотра. Наилучший результат достигнут с помощью метода «случайный лес» — чувствительность и специфичность составили 98,3 и 97,5 % соответственно, AUROC — 0,98, однако и остальные методы показали схожие высокие показатели [44].

## КЕРАТОКОНУС

В 2010 году Souza M.V. и соавт. проанализировали «метод опорных векторов», «сеть радиально-базисных функций», «многослойный перцептрон» и ряд одиночных параметров на эффективность классификации по данным кератотопографии. Выборка была представлена 318 картами. Авторы использовали следующие четыре класса: норма (182 пациента), астигматизм (89 пациентов), кератоконус (46 пациентов), фоторефракционная кератэктомия (11 пациентов). «Метод опорных векторов» и «многослойный перцептрон» показали равные результаты по чувствительности, специфичности и ROC-анализу — 100 и 90 и 0,99 % соответственно. Для «сети радиально-базисных функций» получены схожие результаты в 98, 90 и 0,98 % соответственно. Авторы отмечают, что наихудшие результаты анализа по одиночным показателям получены в случаях, в которых кератоконус имитировал клиническую картину астигматизма. Эффективность анализа, согласно полученным данным, может быть завышена из-за схожести обучающей и валидационной выборок [45].

В 2012 году Arbelaez M.C. и соавт. исследовали эффективность метода опорных векторов в классификации данных кератотопографических карт. 3502 случая были разделены на 4 класса: клинически выраженный кератоконус (877), субклинический кератоконус (426), состояние после рефракционных операций (940), норма (1259). Чувствительность и специфичность в классе субклинического кератоконуса достигала 92,0 и 97,7 % соответственно. Показано, что использование данных о толщине роговицы, передней и задней ее поверхности существенно увеличивает чувствительность и специфичность метода в определении субклинического кератоконуса по сравнению с анализом показателей только передней поверхности роговицы [46].

В 2013 году Smadja D. и соавт. провели ретроспективное исследование эффективности классификации алгоритма «дерево решений» между кератометрическими данными пациентов без кератоконуса, с субклиническим кератоконусом и клинически выраженным кератоконусом. В исследование включены 197 пациентов (372 глаза). Получены результаты чувствительности/специфичности для выраженного кератоконуса в 100,0 и 99,5 % соответственно, для субклинического кератоконуса в 93,6 и 97,2 % соответственно. Авторы заключили, что эффективность «дерева решений» схожа с таковой для иных, не машинных алгоритмов, таких как KISA%, KPI, модифицированный индекс Рабиновича — Макдонелла, CLMI [47].

В 2016 году Hidalgo R. и соавт. исследовали эффективность «метода опорных векторов» в мультипараметрическом анализе данных кератотопографических карт по сравнению с монопараметрическим анализом. Исследование включало 860 глаз и 5 групп: клинически выраженный кератоконус (454), субклинический керато-

конус (67), астигматизм (28), состояние после рефракционной хирургии (117), норма (194). Достигнуты показатели чувствительности и специфичности для сравнения группы клинически выраженного кератоконуса и нормы в 99,1 и 98,5 % соответственно, для группы субклинического кератоконуса и группы нормы 79,1 и 97,9 % соответственно. Средняя чувствительность и специфичность в общей классификации составила 89,0 и 95,2 % соответственно, AUROC — 0,922. Авторы отмечают, что показатель AUROC при мультипараметрическом анализе выше (0,922), чем при монопараметрическом (0,809) [48].

В 2016 году Kovács I. и соавт. исследовали эффективность классификации «многослойного перцептрона» среди групп пациентов с билатеральным кератоконусом (60 глаз), монолатеральным кератоконусом (30 глаз) и группы кандидатов на рефракционную хирургию (60 глаз). Установлено, что алгоритм, обученный с использованием картотопографических данных обоих глаз пациента, имеет более высокие показатели чувствительности, специфичности и AUROC (92 и 85 и 0,96 % соответственно), чем алгоритм, обученный с использованием данных только одного глаза (80 и 75 и 0,88 % соответственно) [49].

В 2017 году Ambrósio R. и соавт. исследовали эффективность ряда методов машинного обучения, включающих «логистический регрессионный анализ с поэтапным включением», «метод опорных векторов», «случайный лес» в автоматизированной классификации данных, полученных с помощью кератотопографии и исследования биомеханических свойств роговицы. В анализ было включено 624 глаза (480 — норма, 72 — клинически выраженный кератоконус, 72 — субклинический кератоконус). На основе «случайного леса» был выведен томограммо-биомеханический индекс, который показал результаты по чувствительности, специфичности и AUROC 90,4 и 96,0 % и 0,985 соответственно для дифференцировки между нормой и субклиническим кератоконусом [50].

### СКРИНИНГ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Ting D.S.W. и соавт. исследовали эффективность систем глубокого обучения в диагностике диабетической ретинопатии и ассоциированных заболеваний в мультиэтнической популяции. Общий объем используемых изображений — 494 661, полученных в ходе SIDRP (Singapore National Diabetic Retinopathy Screening Program). Авторами получены показатели чувствительности и специфичности 90,5 и 91,6 % соответственно для диабетической ретинопатии, 100,0 и 91,1 % соответственно для угрожающей зрению диабетической ретинопатии, 96,4 и 87,2 % соответственно для ассоциированной глаукомы и 93,2 и 88,7 % соответственно для возрастной макулярной дегенерации [51].

Kermany D.S. и соавт. разработали скрининговый инструмент для автоматизированной диагностики друз, субретинальных неоваскулярных мембран (СНМ) и диабетического макулярного отека. Обучающая выборка состояла из 108 312 ОКТ-изображений (Норма/друзы/ДМО/СНМ 51 140/8617/11 349/37 206 соответственно), а тестовая выборка из 1000 изображений по 250 в каждой категории. Достигнуты показатели чувствительности и специфичности в 97,8 и 97,4 % соответственно. Показатель AUROC для бинарного сравнения между группами норма + друзы и ДМО + СНМ составил 0,999 [52].

Schlegl T. и соавт. разработали метод качественной и количественной оценки субретинальной и интратретинальной жидкости на основе данных оптической когерентной томографии с использованием глубокой сверточной нейронной сети. Обучающая выборка состояла из 900 изображений, тестовая — из 300 изображений. В выборке в равной доле были представлены снимки пациентов с ВМД, ДМО и тромбозом центральной вены сетчатки, а доля снимков с суб- и интратретинальной жидкостью составляла 50 %. Авторами получено значение AUROC в 0,94 для оценки интратретинальной жидкости и 0,92 для субретинальной. Примеры автоматической сегментации представлены на рисунке 4 [53].

Samagaio G. и соавт. разработали алгоритм на основе «метода опорных векторов» и «наивного байесовского классификатора» для определения и классификации трех основных типов отека сетчатки: отслойки нейроэпителия, диффузного утолщения сетчатки, кистозного отека. В результате авторами достигнут показатель точности в 90,13 % [54].

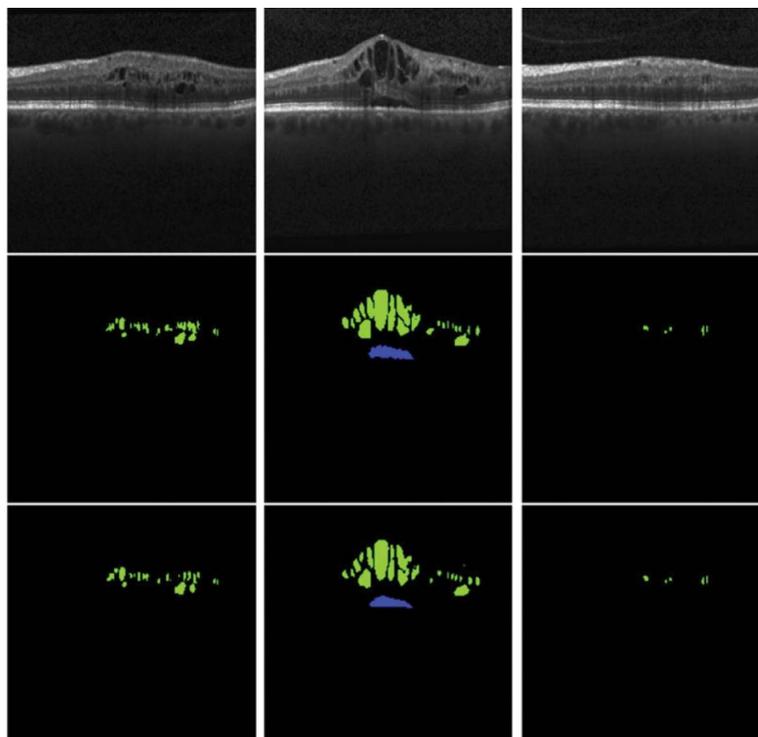


Рис. 4. Примеры результатов автоматизированной сегментации [53]

Fig. 4. Example cases of automated segmentation result [53]

## КАТАРАКТА

В 2015 году Gao X. и соавт. исследовали эффективность сверточно-рекурсивных нейронных сетей применительно к задаче классификации изображений, полученных с помощью щелевой лампы. Предметом классификации являлась степень выраженности ядерной катаракты, которая была задана вручную в диапазоне от 0,1 до 5,0 для 5378 изображений. В результате средняя абсолютная ошибка составила 0,304, точное интегральное соотношение — 70,7 % [55].

В 2017 году Liu X. и соавт. исследовали эффективность глубоких сверточных нейронных сетей в классификации изображений, полученных с помощью щелевой лампы. Выборка изображений включала 476 изображений здоровых глаз и 410 изображений с врожденной катарактой. Класс врожденной катаракты был разделен на подклассы по площади помутнения (ограниченное или диффузное), прозрачности (мутный или прозрачный), локализации помутнения (центральное или периферическое). Показатели чувствительности и специфичности для задачи классификации составили 96,83 и 97,28 % соответственно. Алгоритм доступен для свободного использования в виде веб-решения — <https://www.cc-cruiser.com/slit-lamp> [56].

В 2017 году Zhang L. и соавт. исследовали эффективность метода глубоких сверточных нейронных сетей в определении и классификации степени катаракты по данным фундус-снимков. 5620 изображений были разделены на классы: отсутствие катаракты (3269), мягкое помутнение (1598), умеренное помутнение (472), выраженное помутнение (281). В исследовании было показано, что точность классификации для изображений в трехканальном (RGB) спектре ниже, чем точность для классификации изображений в зеленом (G) спектре. Для задачи бинарной классификации (катаракта — не катаракта) показатели чувствительности и специфичности составили 92,53 и 94,84 % соответственно [57].

## ОФТАЛЬМООНКОЛОГИЯ

Методы машинного обучения используются в офтальмоонкологии для оценки витального прогноза. Kaiserman I. и соавт. разработали и сравнили эффективность ряда искусственных нейронных сетей для оценки пятилетней выживаемости пациентов с увеальной меланомой, которые могут быть использованы для принятия решений о тактике лечения. Для лучшей архитектуры была достигнута предсказательная точность в 84 % [58].

Damato B. и соавт. обучили нейронную сеть предсказывать выживаемость пациентов с увеальной меланомой и продемонстрировали важность использования мультивариативного анализа возраста, пола, клинической стадии, гистологического типа опухоли и ее молекулярно-генетических особенностей [59].

Vaquero-Garcia J. и соавт. разработали модель для расчета персонального риска метастазирования увеальной меланомы «PRiMeUM». Мультивариативная модель

была построена при помощи анализа 1227 случаев увеальной меланомы с использованием методов «логистической регрессии», «деревьев решений», «случайного леса выживания», «регрессии выживания». Были получены результаты точности предсказания в 80 % по цитогенетическим признакам, 83 % — по клиническим признакам (пол, возраст, размер и локализация опухоли), 85 % — по совокупности признаков [60].

Последние разработки в цифровой патоморфологии, связанные с доступностью для медицинских учреждений цифровых микроскопов и слайд-сканеров, позволяют перейти к научной работе с цифровыми данными, включающими гигапиксельные изображения патоморфологических препаратов. Наличие данных подобного формата позволяет использовать спектр методов машинного обучения для их обработки и получения новых унифицированных критериев диагностики и прогноза течения злокачественных заболеваний, недоступных при классическом патоморфологическом исследовании [61]. Недавние исследования продемонстрировали высокую точность сверточных нейронных сетей в решении задач классификации патоморфологических изображений некоторых видов рака, включающих патологию предстательной железы, легких, молочных желез, толстого кишечника и яичников [62–66].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скрининговые методы, интегрированные в аппаратные системы, могут повысить эффективность и охват населения в области превентивной медицины, особенно в странах и регионах, где стоимость услуг квалифицированного медицинского специалиста существенно выше, чем стоимость медицинского оборудования. Автоматизация и объективизация при анализе мультивариативных и графических данных позволяет строить модели, избегая ошибок субъективной трактовки полученных данных.

Системы на основе машинного обучения с использованием фундус-снимков, флюоресцентной ангиографии, данных оптической когерентной томографии, ультразвуковых исследований, цифровых патоморфологических снимков могут быть использованы для оценки витального прогноза, скрининга на предмет ранних признаков малигнизации, дифференциальной диагностики злокачественных новообразований с симулирующими состояниями. В настоящее время не существует работающих с изображениями систем в сфере офтальмоонкологии, и разработка прикладных решений с использованием методов машинного обучения остается одной из наиболее актуальных задач в связи с высокой инвалидизацией и смертностью как исхода злокачественного новообразования органа зрения, что требует принципиально нового подхода к оценке факторов риска и уточнению витального прогноза.

Несмотря на совершенствование материальной, тематической и программной баз, разработка и внедрение в практику методов на основе машинного обучения

остается ресурсоемкой задачей. Базы данных, собранные для клинической работы учреждениями здравоохранения, зачастую непригодны для проведения исследований в области ИИ и требуют тщательной нормализации. Алгоритмы машинного обучения ограничены количеством, качеством и методологией подбора данных, используемых для их обучения и валидации. Количество данных, необходимых для обучения, зачастую трудно предсказуемо, априорно предполагается, что большее количество данных ведет к лучшему результату.

Разработка в области ИИ требует совместных усилий медицинских работников и технических специалистов. Ряд методов машинного обучения обрабатывает данные как «черный ящик», предлагая статистически достоверный результат, но не объясняя, на чем основан данный результат, что особенно актуально в области обработки

изображений. Трудность межпрофессиональной коммуникации замедляет разработку ИИ-систем.

Несмотря на вышеприведенные проблемы, многие работы, представленные в обзоре, показывают результаты по точности, чувствительности, специфичности, AUROC, значениям ошибки, превышающие соответствующие показатели среднего специалиста-офтальмолога. Внедрение их в рутинную клиническую практику повысит диагностические, терапевтические и профессиональные возможности врача-специалиста.

#### УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Гарри Д.Д. — написание текста;  
Саакян С.В. — научное редактирование;  
Хорошилова-Маслова И.П. — научное редактирование;  
Цыганков А.Ю. — написание текста;  
Никитин О.И. — написание текста;  
Тарасов Г.Ю. — написание текста.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аверкин А.Н., Гааза-Рапопорт М.Г., Поспелов Д.А. Толковый словарь по искусственному интеллекту. М.: Радио и связь, 1992. С. 38–39 [Averkin A.N., Gaaze-Rapoport M.G., Pospelov D.A. *Glossary on Artificial Intelligence*. Moscow: Radio i svyaz, 1992. P. 38–39 (In Russ.)].
2. Pesapane F., Codari M., Sardanelli F. Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine. *European Radiology Experimental*. 2018;2(1):35. DOI: 10.1186/s41747-018-0061-6
3. Lakhani P., Prater A.B., Hutson R.K., Andriole K.P., Dreyer K.J., Morey J., Prevedello L.M., Clark T.J., Geis J.R., Itri J.N., Hawkins C. M. Machine Learning in Radiology: Applications Beyond Image Interpretation. *Journal of the American College of Radiology*. 2018;15(2):350–359. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.09.044
4. Kappor R., Walters S.P., Al-Aswad L.A. The Current State of Artificial Intelligence in Ophthalmology. *Survey of Ophthalmology*. 2018; Sep 22. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.09.002
5. Samuel, A.L. Some Studies in Machine Learning Using the Game of Checkers. *IBM Journal of Research and Development*. 1959;3(3):210–229. DOI: 10.1147/rd.33.0210
6. Bishop C.M. Pattern recognition and machine learning. New York: Springer; 2006. P. 2–3.
7. Kotsiantis S.B. Supervised machine learning: a review of classification techniques. *Informatica*. 2007;31:249–268.
8. Liaw A., Wiener M. Classification and regression by random Forest. *R news*. 2002;2:18–22.
9. Rosenblatt F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychol Rev*. 1958;65:386.
10. King B.F. Guest Editorial: Discovery and Artificial Intelligence. *American Journal of Roentgenology*. 2017;209(6):1189–1190. DOI: 10.2214/ajr.17.19178
11. Deng L., Yu D. Deep Learning: Methods and Applications. *Foundations and Trends in Signal Processing*. 2014;7(3–4):1–199.
12. Chartrand G., Cheng P.M., Vorontsov E., Drozdal M., Turcotte S., Pal C.J., Kadoury S., Tang A. Deep Learning: A Primer for Radiologists. *RadioGraphics*. 2017;37(7):2113–2131. DOI: 10.1148/rg.2017170077
13. Sánchez C.L., Niemeijer M., Dumitrescu A.V., Suttorp-Schulten M.S.A., Abràmoff M.D., van Ginneken B. Evaluation of a Computer-Aided Diagnosis System for Diabetic Retinopathy Screening on Public Data. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(7):4866. DOI: 10.1167/iovs.10-6633
14. Marin D., Gegundez-Arias M.E., Suero A., Bravo J.M. Obtaining optic disc center and pixel region by automatic thresholding methods on morphologically processed fundus images. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2015;118(2):173–185. DOI: 10.1016/j.cmpb.2014.11.003
15. Quellec G., Lamard M., Abràmoff M.D., Decencière E., Lay B., Erginay A., Cochener B., Cazuguel G. A multiple-instance learning framework for diabetic retinopathy screening. *Medical Image Analysis*. 2012;16(6):1228–1240. DOI: 10.1016/j.media.2012.06.003
16. Decencière E., Cazuguel G., Zhang X., Thibault G., Klein J.C., Meyer F., Marcote-gui B., Quellec G., Lamard M., Danno R., Elie D., Massin P., Viktor Z., Erginay A., Laÿ B., Chabouis A. TeleOphta: Machine learning and image processing methods for teleophthalmology. *IRBM*. 2013;34(2):196–203. DOI: 10.1016/j.irbm.2013.01.010
17. Choi J.Y., Yoo T.K., Seo J.G., Kwak J., Um T.T., Rim T.H. Multi-categorical deep learning neural network to classify retinal images: A pilot study employing small database. *PLOS ONE*. 2017; 12(11):e0187336. DOI: 10.1371/journal.pone.0187336
18. Gulshan V., Peng L., Coram M., Stumpe M.C., Wu D., Narayanaswamy A., Venugopalan S., Widner K., Madams T., Cuadros J., Kim R., Raman R., Nelson P.C., Mega J.L., Webster, D.R. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*. 2016;316(22):2402. DOI: 10.1001/jama.2016.17216
19. Gargeya R., Leng, T. Automated Identification of Diabetic Retinopathy Using Deep Learning. *Ophthalmology*. 2017;124(7):962–969. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.02.008
20. Abràmoff M.D., Folk, J.C., Han, D.P., Walker, J.D., Williams, D.F., Russell, S.R., Massin P., Cochener B., Gain P., Tang L., Lamard M., Moga D.C., Quellec G., Niemeijer M. Automated Analysis of Retinal Images for Detection of Referable Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmology*. 2013;31(3):351. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.1743
21. Abràmoff M.D., Lou Y., Erginay A., Clarida W., Amelon R., Folk J.C., Niemeijer M. Improved Automated Detection of Diabetic Retinopathy on a Publicly Available Dataset Through Integration of Deep Learning. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(13):5200. DOI: 10.1167/iovs.16-19964
22. Takahashi H., Tampo H., Arai Y., Inoue Y., Kawashima H. Applying artificial intelligence to disease staging: Deep learning for improved staging of diabetic retinopathy. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0179790. DOI: 10.1371/journal.pone.0179790
23. Schmidt-Erfurth U., Sadeghipour A., Gerendas B.S., Waldstein S.M., Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018;67:1–29. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.07.004
24. Lawrence M.G. The accuracy of digital-video retinal imaging to screen for diabetic retinopathy: an analysis of two digital-video retinal imaging systems using standard stereoscopic seven-field photography and dilated clinical examination as reference standards. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004;102:321–340.
25. Tsao H.Y., Chan P.Y., Su E.C.Y. Predicting diabetic retinopathy and identifying interpretable biomedical features using machine learning algorithms. *BMC Bioinformatics*. 2018;19(S9):195–205. DOI: 10.1186/s12859-018-2277-0
26. Jiang Z., Yu Z., Feng S., Huang Z., Peng Y., Guo J., Ren Q., Lu Y. A super-resolution method-based pipeline for fundus fluorescein angiography imaging. *BioMedical Engineering OnLine*. 2018;17(1):125. DOI: 10.1186/s12938-018-0556-7
27. Serrano-Aguilar P., Abreu R., Antón-Canalis L., Guerra-Artal C., Ramallo-Fariña Y., Gómez-Ulla F., Nadal J. Development and validation of a computer-aided diagnostic tool to screen for age-related macular degeneration by optical coherence tomography. *British Journal of Ophthalmology*. 2011;96(4):503–507. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300660
28. Venhuizen F.G., van Ginneken B., van Asten F., van Grinsven M.J.J.P., Fauser S., Hoyng C.B., Theelen T., Sánchez C.I. Automated Staging of Age-Related Macular Degeneration Using Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(4):2318. DOI: 10.1167/iovs.16-20541
29. Treder M., Lauerermann J. L., Eter N. Automated detection of exudative age-related macular degeneration in spectral domain optical coherence tomography using deep learning. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;256(2):259–265. DOI: 10.1007/s00417-017-3850-3
30. Burlina P.M., Joshi N., Pekala M., Pacheco K.D., Freund D.E., Bressler N.M. Automated Grading of Age-Related Macular Degeneration From Color Fundus Images Using Deep Convolutional Neural Networks. *JAMA Ophthalmology*. 2017;135(11):1170. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3782
31. Lee C.S., Baughman D.M., Lee A.Y. Deep Learning Is Effective for Classifying Normal versus Age-Related Macular Degeneration OCT Images. *Ophthalmology Retina*. 2017;1(4):322–327. DOI: 10.1016/j.oret.2016.12.009
32. Rahimy E. Deep learning applications in ophthalmology. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2018;29(3):254–260. DOI: 10.1097/icu.0000000000000470
33. Bogunovic H., Montuoro A., Baratsits M., Karantonis M.G., Waldstein S.M., Schlantitz F., Schmidt-Erfurth U. Machine Learning of the Progression of Intermediate Age-Related Macular Degeneration Based on OCT Imaging. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(6):BIO141–BIO150. DOI: 10.1167/iovs.17-21789
34. Bogunovic H., Waldstein S.M., Schlegl T., Langs G., Sadeghipour A., Liu X., Gerendas B.S., Osborne A., Schmidt-Erfurth U. Prediction of Anti-VEGF Treatment

- Requirements in Neovascular AMD Using a Machine Learning Approach. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(7):3240. DOI: 10.1167/iov.16-21053
35. Rohm M., Tresp V., Müller M., Kern C., Manakov I., Weiss M., Sim D.A., Priglinger S., Keane P.A., Kortuem K. Predicting Visual Acuity by Using Machine Learning in Patients Treated for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(7):1028–1036. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.12.034
  36. Hogarty D.T., Mackey D.A., Hewitt A.W. Current state and future prospects of artificial intelligence in ophthalmology: a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2018;Aug 28. DOI: 10.1111/ceo.13381
  37. Yousefi S., Goldbaum M.H., Balasubramanian M., Jung T.P., Weinreb R.N., Medeiros F.A., Zangwill L.M., Liebmann J.M., Girkin C.A., Bowd C. Glaucoma Progression Detection Using Structural Retinal Nerve Fiber Layer Measurements and Functional Visual Field Points. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2014;61(4):1143–1154. DOI: 10.1109/tbme.2013.2295605
  38. Oh E., Yoo T.K., Hong S. Artificial Neural Network Approach for Differentiating Open-Angle Glaucoma From Glaucoma Suspect Without a Visual Field Test. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(6):3957. DOI: 10.1167/iov.15-16805
  39. Zhang Z., Yin F.S., Liu J., Wong W.K., Tan N.M., Lee B.H., Cheng J., Wong T.Y. ORIGA-light: An online retinal fundus image database for glaucoma analysis and research. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology. 2010; 2010:3065–3068. DOI: 10.1109/ieembs.2010.5626137
  40. Sng C.C., Fo L.L., Cheng C.Y., Allen J.C., He M., Krishnaswamy G., Nongpiur M.E., Friedman D.S., Wong T.Y., Aung T. Determinants of Anterior Chamber Depth: The Singapore Chinese Eye Study. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1143–1150. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.01.011
  41. Chen X., Xu Y., Wong D.W.K., Wong T.Y., Liu J. Glaucoma detection based on deep convolutional neural network. 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2015;2015:715–718. DOI: 10.1109/embc.2015.7318462
  42. Raghavendra U., Fujita H., Bhandary S.V., Gudigar A., Tan J.H., Acharya U.R. Deep convolution neural network for accurate diagnosis of glaucoma using digital fundus images. *Information Sciences*. 2018; 441(1):41–49. DOI: 10.1016/j.ins.2018.01.051
  43. Kim M., Zuallaert J., De Neve W. Few-shot Learning Using a Small-Sized Dataset of High-Resolution FUNDUS Images for Glaucoma Diagnosis. Proceedings of the 2nd International Workshop on Multimedia for Personal Health and Health Care — MMHealth, 2017. P. 89–92. DOI: 10.1145/3132635.3132650
  44. Kim S.J., Cho K.J., Oh S. Development of machine learning models for diagnosis of glaucoma. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0177726. DOI: 10.1371/journal.pone.0177726
  45. Souza M.B., Medeiros F.W., Souza D.B., Garcia R., Alves M.R. Evaluation of machine learning classifiers in keratoconus detection from orbscan II examinations. *Clinics*. 2010;65(12):1223–1228. DOI: 10.1590/s1807-59322010001200002
  46. Arbelaez M.C., Versaci F., Vestri G., Barboni P., Savini G. Use of a Support Vector Machine for Keratoconus and Subclinical Keratoconus Detection by Topographic and Tomographic Data. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2231–2238. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.06.005
  47. Smadja D., Touboul D., Cohen A., Doveh E., Santhiago M.R., Mello G.R., Krueger R.R., Colin J. Detection of Subclinical Keratoconus Using an Automated Decision Tree Classification. *American Journal of Ophthalmology*. 2013;156(2):237–246.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.03.034
  48. Ruiz Hidalgo I., Rodriguez P., Rozema J.J., Ni Dhubbghaill S., Zakaria N., Tassignon M.J., Koppen C. Evaluation of a Machine-Learning Classifier for Keratoconus Detection Based on Scheimpflug Tomography. *Cornea*. 2016;35(6):827–832. DOI: 10.1097/ico.0000000000000834
  49. Kovács I., Mihály K., Kránitz K., Juhász É., Takács Á., Dienes L., Gergely R., Nagy Z. Z. Accuracy of machine learning classifiers using bilateral data from a Scheimpflug camera for identifying eyes with preclinical signs of keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2016;42(2):275–283. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.09.020
  50. Ambrósio R., Lopes B.T., Faria-Correia F., Salomão M.Q., Bühren J., Roberts C.J., Elsheikh A., Vinciguerra R., Vinciguerra P. Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *Journal of Refractive Surgery*. 2017;33(7):434–443. DOI: 10.3928/1081597x-20170426-02
  51. Ting D.S.W., Cheung C. Y.L., Lim G., Tan G.S.W., Quang N.D., Gan A., Hamzah H., Garcia-Franco R., San Yeo I.Y., Lee S.Y., Wong E.Y.M., Sabanaya-
  - gam C., Baskaran M., Ibrahim F., Tan N.C., Finkelstein E.A., Lamoureux E.L., Wong I.Y., Bressler N.M., Sivaprasad S., Varma R., Jonas J.B., He M.G., Cheng C.Y., Cheung G.C.M., Aung T., Hsu W., Lee M.L., Wong T.Y. Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes. *JAMA*. 2017;318(22):2211. DOI: 10.1001/jama.2017.18152
  52. Kermany D.S., Goldbaum M., Cai W., Valentim C.C.S., Liang H., Baxter S.L., McKeown A., Yang G., Wu X., Yan F., Dong J., Prasadha M.K., Pei J., Ting M.Y.L., Zhu J., Li C., Hewett S., Dong J., Ziyar L., Shi A., Zhang R., Zheng L., Hou R., Shi W., Fu X., Duan Y., Huu V.A.N., Wen C., Zhang E.D., Zhang C.L., Li O., Wang X., Singer M.A., Sun X., Xu J., Tafreshi A., Lewis M.A., Xia H., Zhan, K. Identifying Medical Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning. *Cell*. 2018;172(5):1122–1131.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.010
  53. Schlegl T., Waldstein S.M., Bogunovic H., Endrstraßer F., Sadeghipour A., Philip A.M., Podkowinski D., Gerendas B.S., Langs G. Schmidt-Erfurth U. Fully Automated Detection and Quantification of Macular Fluid in OCT Using Deep Learning. *Ophthalmology*. 2018;125(4):549–558. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.10.031
  54. Samagaio G., Estévez A., Moura J., Novo J., Fernández M.I., Ortega M. Automatic macular edema identification and characterization using OCT images. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2018;163:47–63. DOI: 10.1016/j.cmpb.2018.05.033
  55. Gao X., Lin S., Wong T.Y. Automatic Feature Learning to Grade Nuclear Cataracts Based on Deep Learning. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2015;62(11):2693–2701. DOI: 10.1109/tbme.2015.2444389
  56. Liu X., Jiang J., Zhang K., Long E., Cui J., Zhu M., An Y., Zhang J., Liu Z., Lin Z., Li X., Chen J., Cao Q., Li J., Wu X., Wang D., Li H. Localization and diagnosis framework for pediatric cataracts based on slit-lamp images using deep features of a convolutional neural network. *PLOS ONE*. 2017;12(3):e0168606. DOI: 10.1371/journal.pone.0168606
  57. Zhang, Li J., Zhang I., Han H., Liu B., Yang J., Wang Q. Automatic cataract detection and grading using Deep Convolutional Neural Network. IEEE 14th International Conference on Networking, Sensing and Control (ICNSC), 2017. P. 60–65. DOI: 10.1109/icnsc.2017.8000068
  58. Kaiserman I., Rosner M., Pe'er J. Forecasting the Prognosis of Choroidal Melanoma with an Artificial Neural Network. *Ophthalmology*. 2005;112(9):1608. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.04.008
  59. Damato B., Eleuteri A., Fisher A.C., Coupland S.E., Taktak A.F.G. Artificial Neural Networks Estimating Survival Probability after Treatment of Choroidal Melanoma. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1598–1607. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.01.032
  60. Vaquero-Garcia J., Lalonde E., Ewens K.G., Ebrahimzadeh J., Richard-Yutz J., Shields C. L., Barrera A., Green C.J., Barash Y., Ganguly A. PRiMeUM: A Model for Predicting Risk of Metastasis in Uveal Melanoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(10):4096. DOI: 10.1167/iov.17-22255
  61. Khosravi, P., Kazemi, E., Imielinski, M., Elemento, O., & Hajirasouliha, I. Deep Convolutional Neural Networks Enable Discrimination of Heterogeneous Digital Pathology Images. *EBioMedicine*. 2018;27:317–328. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.12.026
  62. Kwak J.T., Hewitt S.M., Sinha S., Bhargava, R. Multimodal microscopy for automated histologic analysis of prostate cancer. *BMC Cancer*. 2011;11(1):1–16. DOI: 10.1186/1471-2407-11-62
  63. Hamilton P.W., Wang Y., Boyd C., James J.A., Loughrey M.B., Houghton, J.P., Boyle D.P., Kelly P., Maxwell P., McCleary D., Diamond J., McArt DG., Tunstall J., Bankhead P., Salto-Tellez M. Automated tumor analysis for molecular profiling in lung cancer. *Oncotarget*. 2015;6(29):27938–27952 DOI: 10.18632/oncotarget.4391
  64. Wang L.W., Qu A.P., Yuan J.P., Chen C., Sun S.R., Hu M.B., Liu J., Li Y. Computer-Based Image Studies on Tumor Nests Mathematical Features of Breast Cancer and Their Clinical Prognostic Value. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e82314. DOI: 10.1371/journal.pone.0082314
  65. Bruno K., Andrea M.O., Allen P.M., Catherine M.N., Matthew A.S., Lorenzo T., Arief A.S., Saeed H. Deep learning for classification of colorectal polyps on whole-slide images. *PLoS One*. 2013;8(12):e82314.
  66. Janowczyk A., Chandran S., Singh R., Sasaroli D., Coukos G., Feldman M.D., Madabhushi A. High-Throughput Biomarker Segmentation on Ovarian Cancer Tissue Microarrays via Hierarchical Normalized Cuts. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2012;59(5):1240–1252. DOI: 10.1109/tbme.2011.2179546

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ООО «Искусственные сети и технологии»

Гарри Денис Дмитриевич  
аспирант кафедры глазных болезней ФДПО, специалист по работе с медицинскими данными

ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация  
ул. Козлова, 30, Москва, 121357, Российская Федерация

Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца

ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Саакян Светлана Владимировна

доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии, зав. учебной частью кафедры глазных болезней ФДПО  
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация  
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца

Хорошилова-Маслова Инна Петровна  
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела патологической анатомии и гистологии

ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца

ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Цыганков Александр Юрьевич

кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии, ассистент кафедры глазных болезней ФДПО  
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация  
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

ООО «Искусственные сети и технологии»

Никитин Олег Игоревич  
генеральный директор  
ул. Козлова, 30, Москва, 121357, Российская Федерация

ООО «Искусственные сети и технологии»

Тарасов Григорий Юрьевич  
старший программист  
ул. Козлова, 30, Москва, 121357, Российская Федерация

**ABOUT THE AUTHORS**

Moscow State Medical Stomatological University  
Limited Liability Company “Artificial Networks and Technologies”  
Garri Denis D.

postgraduate student of the eye diseases department, medical data specialist  
Delegatskaya str., 20, p. 1, Moscow, 127473, Russia  
Kozlov str., 30, Moscow, 121357, Russia  
<https://orcid.org/0000-0001-6385-4925>

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases  
Moscow State Medical Stomatological University

Saakyan Svetlana V.  
MD, professor, head of the ophthalmic oncology and radiology department, head of the academic eye diseases department

Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia  
Delegatskaya str., 20, p. 1, Moscow, 127473, Russia

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases  
Khoroshilova-Maslova Inna P.

MD, professor, head of the pathology department  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

Helmholtz National Medical center of Eye Diseases  
Moscow State Medical Stomatological University

Tsygankov Alexander Y.  
PhD, ophthalmologist, junior researcher of the ophthalmic oncology and radiology department, assistant of the eye diseases department

Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia  
Delegatskaya str., 20, p. 1, Moscow, 127473, Russia

Limited Liability Company “Artificial Networks and Technologies”

Nikitin Oleg I.  
General manager  
Kozlov str., 30, Moscow, 121357, Russia

Limited Liability Company “Artificial Networks and Technologies”

Tarasov Grigory Y.  
Senior programmer  
Kozlov str., 30, Moscow, 121357, Russia