

Разработка метода прогнозирования терапевтического эффекта по взаиморасположению коагулятов при проведении лазерной коагуляции сетчатки

А. С. Широканев

Филиал ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН;
Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева
alexandrshirokanev@gmail.com

Н. Ю. Ильясова

Филиал ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН;
Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева
ilyasova.nata@gmail.com

Аннотация. Для лечения диабетической ретинопатии применяется лазерная коагуляция сетчатки. Современная методика лечения предполагает учет анатомических и патологических особенностей глазного дна для достижения наибольшего клинического эффекта и, как правило, основывается на формировании предварительного плана коагуляции. Объективная оценка эффективности формируемого плана коагуляции для лечения диабетической ретинопатии предполагает анализ базы пациентов, для которых было проведено лечение. В настоящей работе предлагается метод прогнозирования терапевтического эффекта по взаиморасположению коагулятов. Ключевой задачей работы является выявление классификатора и признаков, по которым будет обеспечиваться достаточная точность классификации. Выявленный классификатор применяется для прогнозирования терапевтического эффекта.

Ключевые слова: глазное дно; диабетическая ретинопатия; лазерная коагуляция; терапевтический эффект; интеллектуальный анализ данных; дискриминантный анализ; классификация

I. ВВЕДЕНИЕ

Лазерная коагуляция является основным инструментом лечения диабетической ретинопатии. Современные методики лечения позволяют автоматически наводить лазером по заранее сформированному плану коагуляции. Клинические исследования показали, что эффективность лечения диабетической ретинопатии зависит в основном от взаиморасположения коагулятов [1], то есть качества плана коагуляции. Взаиморасположение коагулятов определяет равномерность распределения лазерной энергии на пигментном эпителии, а также оптимальность распределения температуры в зоне лазерного воздействия [1–3].

Оценивание терапевтического эффекта по предварительному плану коагуляции является важной задачей [4–9], которая может позволить выявить критерий

качества плана коагуляции. Такой критерий можно было бы использовать как для выбора наиболее подходящего плана коагуляции, так и для оптимизации плана.

В настоящей работе предлагается технология, которая позволит оценивать характеристики взаиморасположения плана коагуляции, а также анализировать признаковое пространство для выявления наиболее эффективного способа прогнозирования терапевтического эффекта.

II. ТЕХНОЛОГИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО АНАЛИЗА ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ПЛАНА КОАГУЛЯЦИИ

Предварительный план коагуляции представляет собой множество точек – центров коагулятов [10]. Взаиморасположение определяется расстояниями между соседними точками: большие расстояния свидетельствуют о наличии далеких друг от друга коагулятов, что сказывается на эффективности терапии. Расстояния будем вычислять тремя способами NearestPoint, LocDelaunay и GenDelaunay. Алгоритм «NearestPoint» для каждой точки выбирает ближайшую к ней и вычисляет для них расстояние. Алгоритм «GenDelaunay» строит триангуляцию Делоне по точкам и вычисляет расстояния для связанных точек. Алгоритм «LocDelaunay» проводит локализацию точек на области при помощи кластеризации.

Вычисленные расстояния объединяются в выборки, из которых исключаются шумовые расстояния, не удовлетворяющие правилу трех сигма. По полученным выборкам вычисляются отобранные статистические характеристики, которые наилучшим образом подходят для поставленной задачи: среднее арифметическое, дисперсия, среднеквадратическое отклонение, медиана, эксцесс, асимметрия, минимальное значение, максимальное значение и мода. Каждый из трех способов обеспечивает вычисление 9 признаков. К общему набору добавляются количество коагулятов и количество локальных областей, выявленных при помощи кластеризации. На рис. 1 представлена схема вычисления признаков для заданного плана коагуляции.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-29-01135

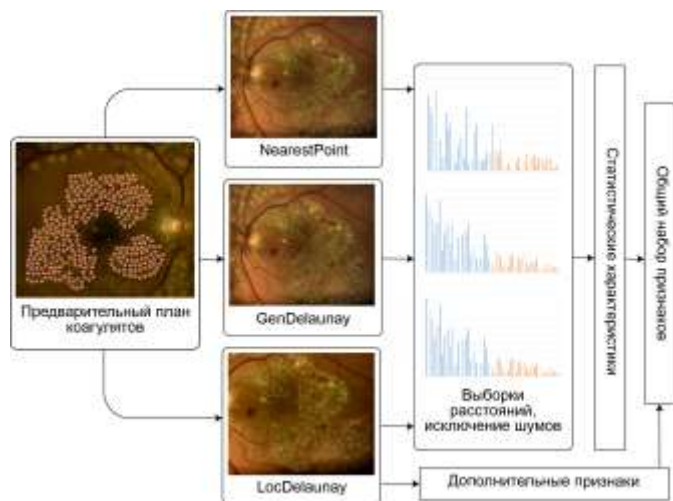


Рис. 1. Схема вычисления признаков для предварительного плана коагуляции

Для произвольного предварительного плана коагуляции вычисляется 29 признаков, которые характеризуют взаиморасположение коагулятов. В качестве плана коагуляции можно использовать планы, по которым уже было проведено лечение.

По результатам лечения диабетической ретинопатии для глазного дна пациента фиксируются изменения (до и после лечения) остроты зрения и величины отека. Клинический эффект врачи описывают бальной системой от -3 до 3 баллов. Балл определяется в зависимости от того, насколько улучшилась или ухудшилась острота зрения или макулярный отек. Считается, что лечение прошло успешно, если глазному дну пациента присвоили от 1 до 3 баллов.

Интерес вызывают успешные операции и способы их реализации. Базу пациентов правильнее разделять на тех, для кого операция прошла успешно, и на тех, для кого операция не была успешной, и положительных изменений не наблюдалось. Категоризация базы пациентов на «успешная операция» и «неуспешная операция» является первым этапом разработки метода прогнозирования терапевтического эффекта.



Рис. 2. Технология интеллектуального анализа предварительного плана коагуляции

В результате категоризации базы пациентов и вычисления признаков для каждого плана формируется выборка в виде набора векторов признаков и классов. В

связи с небольшим количеством признаков интерес вызывает анализ признакового пространства не с целью уменьшения размерности, а с целью повышения точности.

Анализ признакового пространства включает исследование линейной разделимости и точности классификации. В связи с небольшой размерностью выборки помимо стандартного разделения выборки на обучающую и тестовую применялся также U-метод, также известный как leave-one-out cross-validation. Технология обеспечивает выявление наборов эффективных признаков на основе дискриминантного анализа и перебора комбинаций признаков.

III. МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

При анализе нового плана коагуляции используется информация, полученная в результате применения технологии интеллектуального анализа предварительного плана коагуляции. Технология позволяет выявить эффективный набор признаков и классификатор. Вероятность принадлежности нового плана коагуляции к категории «успешная операция» и будет результатом прогнозирования.

Если новый план реализуется на глазном дне пациента, то при получении информации о терапевтическом эффекте план добавляется в выборку. В качестве классификатора для прогнозирования выбран Байесовский классификатор, который рассчитывает апостериорную вероятность принадлежности к классу.

IV. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения исследования были обработаны 120 пациентов, для которых было проведено лечение диабетической ретинопатии и зафиксирована информация о терапевтическом эффекте. После формирования выборки были выбраны некоррелированные признаки, которые подвергались дискриминантному анализу. В результате дискриминантного анализа был сформирован набор отобранных признаков, которым соответствовали ненулевые собственные числа матрицы преобразования; набор весовых признаков, для которых вес определялся суммой модулей значений матрицы преобразования, влияющих на итоговый признак; набор модифицированных признаков, которые были получены в результате применения матрицы преобразования к некоррелированным признакам. В таблице 1 представлены результаты точности классификации для разных наборов признаков с использованием Байесовского классификатора и случайного леса.

Дискриминантный анализ позволяет оценивать линейную разделимость признаков, и выявление эффективных наборов осуществляется не затратными алгоритмами в отличие от полного перебора комбинаций признаков. Байесовский классификатор соответствует линейной классификации, когда случайный лес обеспечивает нелинейную разделимость классов. Как показывают результаты табл. 1, Байесовский классификатор справляется эффективнее случайного леса.

При этом наибольшую точность обеспечивают модифицированные признаки, которые оказались на 11 % точнее исходного набора признаков при использовании Байесовского классификатора. В связи со специфичностью выборки не удается достичь точности выше 84 %. На лечение могли повлиять и другие факторы, не связанные со взаиморасположением коагулятов.

ТАБЛИЦА I Точность классификации с применением предложенной технологии интеллектуального анализа предварительного плана коагуляции

| Наборы признаков | Точность классификации, % | |
|-------------------|---------------------------|---------------|
| | Байесовский классификатор | Случайный лес |
| Исходный набор | 73 | 72 |
| Некоррелированные | 74 | 74 |
| Отобранные | 76 | 68 |
| Весомые | 74 | 69 |
| Модифицированные | 84 | 79 |

Для данной выборки пациентов чувствительность и специфичность оказываются на уровне 80 %. С учетом категоризации выборки на основе реальной информации положительных или отрицательных изменений глазного дна пациента такая точность оправдывается. Категоризация производится без экспертной оценки врача качества плана коагуляции, а на основе информации наблюдения за пациентом.

Исследование признакового пространства проводилось на данных пациентов, для которых было проведено лечение с использованием моноимпульсной, паттерной и оптимальной методик. Моноимпульсная и паттерная методики обладают недостатком недостаточной равномерности нагрева пигментного эпителия. Оптимальная методика основывается на эмпирической минимизации среднеквадратического отклонения расстояний, построенных с использованием триангуляции Делоне.

Большой интерес представляет автоматическая расстановка коагулятов в зоне лазерного воздействия, которая может быть выделена врачом. Предполагается, что расстановка коагулятов производится только в рамках этой зоны. При этом коагуляты наносятся таким образом, чтобы расстояние между коагулятами было не меньше заданного. При таком подходе исключается попадание лазера в запрещенные области, а сетчатка излишне не повреждается.

В работе [10] были разработаны алгоритмы автоматической расстановки коагулятов в зону лазерного воздействия. Основным препятствием анализа точности классификации автоматически формируемых планов является невозможность применения этих планов на реальных пациентов, чтобы оценить терапевтический эффект. В связи с этим автоматически формируемые планы коагуляции, называемые картами, подвергались исследованию прогнозирования, результаты которого представлены в табл. 2.

ТАБЛИЦА II РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ДЛЯ АВТОМАТИЧЕСКИ СФОРМИРОВАННЫХ ПЛАНОВ КООГУЛЯЦИИ

| Карта | Прогноз, % | | |
|--------------------------|------------------------|------------------|-----------------------|
| | Информативные признаки | Строгие признаки | Эмпирические признаки |
| Случайная | 62 | 92 | 88 |
| Квадратная | 86 | 96 | 86 |
| Гексагональная | 85 | 99 | 95 |
| Волновая | 88 | 99 | 97 |
| Граничная | 94 | 99 | 98 |
| Адаптивная граничная | 95 | 99 | 98 |
| Упорядоченная | 89 | 99 | 97 |
| Квадратная островная | 88 | 96 | 86 |
| Гексагональная островная | 88 | 99 | 96 |

Случайная карта представляет собой нанесение коагулятов в зону лазерного воздействия случайным образом и соответствует неэффективному расположению коагулятов, поскольку алгоритм не нацелен на достижение максимальной равномерности плана коагуляции. Квадратная и гексагональная карты соответствуют паттерным способам расстановки коагулятов, то есть при использовании шаблонов: квадраты или гексы. Алгоритмы, реализующие волновую, граничную, адаптивно-граничную и упорядоченную карты соответствуют нерегулярным расстановкам, то есть при отсутствии закономерности расположения, зато обеспечивают максимальную плотность заполнения [10, 11]. В связи с этим предложены модифицированные алгоритмы, основанные на выделении границ областей и применении паттерного способа в локальных областях. При этом информативные признаки отобраны технологией и включают наборы признаков, обеспечивающих хорошую линейную делимость и максимальную точность с использованием нелинейной классификации. Строгие признаки обеспечивали высокую эффективность по отдельности, то есть отдельные признаки, которые обеспечивали высокую точность и делимость. Эмпирические признаки были выбраны врачами-экспертами.

Результаты табл. 2 демонстрируют, что информативные признаки позволили лучше отличать случайную карту, которая является неэффективной, от остальных карт. Эмпирические признаки указывают, что квадратная карта по эффективности уступает случайной. Квадратная карта не является достаточно эффективной, чтобы обеспечивать достаточный терапевтический эффект, однако по сравнению с моноимпульсной методикой квадратные паттерны повышают эффективность [1], что позволяют выявить информативные признаки. Все наборы указывают, что адаптивно-граничная карта обладает наибольшей вероятностью успешной операции. Данная карта не является регулярной, однако обеспечивает высокую плотность заполнения [10, 11]. При этом признаки указывают, что применение модифицированных алгоритмов не увеличивает вероятность успешности

операции, хотя алгоритмы обеспечивают большую плотность заполнения.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе предложен метод прогнозирования терапевтического эффекта, который на основе базы пациентов оценивает вероятность успешности операции для нового плана коагуляции. Технология интеллектуального анализа плана коагуляции позволила отобрать информативные признаки, которые использовались для прогнозирования. С учетом особенностей выборки точность классификации обеспечивалась на уровне 84 % и не превышала данный порог. Применение информативных признаков позволило четко выделять неэффективные планы коагуляции. План рекомендован к использованию, если вероятность успешности операции не ниже 90 %. Такому условию удовлетворяют граничная и адаптивно граничная карты, обеспечивающие максимальную плотность заполнения. Однако допускается использовать планы, для которых вероятность успешности операции не ниже 80 %.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Замыцкий Е.А., Золотарев А.В., Карлова Е.В., Замыцкий П.А. Анализ интенсивности коагулятов при лазерном лечении диабетического макулярного отека на роботизированной лазерной установке Navilas // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. Т. 13(2). С.375-378.
- [2] Гафуров С.Д., Катахонов Ш.М., Холмонов М.М. Особенности применения лазеров в медицине // European science. 2019. №3(45). С. 92-95.
- [3] Воробьева И.В., Меркушенкова Д.А. Диабетическая ретинопатия у больных сахарным диабетом второго типа. Эпидемиология, современный взгляд на патогенез. Обзор // Офтальмология. 2012. №9(4). С. 18-21.
- [4] Ильясова Н.Ю., Куприянов А.В., Парингер Р.А. Оценивание геометрических признаков пространственной структуры кровеносных сосудов // Компьютерная оптика. 2014. Т.38(3). С. 529-538.
- [5] Коцур Т.В., Измайлов А.С. Эффективность лазерной коагуляции в макуле и микрофотокоагуляции высокой плотности в лечении диабетической макулопатии // Офтальмологические ведомости. 2016. Т. 9. №4. С. 43-45.
- [6] Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Красавина М.И., Григорьева Н.Н. Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека // Офтальмологические ведомости. 2009. Т.4. С.59-69.
- [7] Ильясова Н.Ю. Диагностический комплекс анализа изображений сосудов глазного дна // Биотехносфера. 2014. Т.3(33). С. 20-24.
- [8] Ильясова Н.Ю. Методы цифрового анализа сосудистой системы человека. Обзор литературы // Компьютерная оптика. 2013. Т.37(4). С. 511-535.
- [9] Ильясова Н.Ю., Демин Н.С., Широкаев А.С., Куприянов А.В., Замыцкий Е.А. Метод выделения области макулярного отека с использованием данных оптической когерентной томографии // Компьютерная оптика. 2020. Т. 44(2). С. 250-258.
- [10] Широкаев А.С., Кириш Д.В., Ильясова Н.Ю., Куприянов А.В. Исследование алгоритмов расстановки коагулятов на изображении глазного дна // Компьютерная оптика. 2018. № 42(4), 2018. С. 712-721.
- [11] Исследование алгоритмов расстановки коагулятов на изображении глазного дна для обеспечения надёжности проведения лазерной коагуляции / А.С. Широкаев, Н.Ю. Ильясова // Перспективные информационные технологии (ПИТ 2018): Тез. докл. межд. науч.-техн. конф., Самара, 16-19 апреля 2018 / Издательство Самарского научного центра РАН. С. 755-759.