

РАЗМЕТКА ЦВЕТНЫХ ФОТОГРАФИЙ ГЛАЗНОГО ДНА УЛУЧШАЕТ РАСПОЗНАВАНИЕ МАКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ С ПОМОЩЬЮ ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ

Х. П. Тахчиди¹, П. В. Глизница²✉, С. Н. Светозарский³, А. И. Бурсов⁴, К. А. Шустерзон⁵

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² ООО «Инновационные технологии», Нижний Новгород, Россия

³ Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства, Нижний Новгород, Россия

⁴ Институт системного программирования имени В. П. Иванникова РАН, Москва, Россия

⁵ Институт систем энергетики имени Л. А. Мелентьева, Иркутск, Россия

Заболевания сетчатки остаются одной из ведущих причин слабовидения в мире. Разработка методов автоматизированной диагностики может повысить эффективность и доступность программ массового скрининга патологии макулярной области. Целью работы было разработать и провалидировать алгоритмы машинного обучения для диагностики макулярной патологии на основе анализа цветных фотографий глазного дна с предварительной разметкой данных и без нее на примере возрастной макулярной дегенерации (ВМД). В исследовании использовали 1200 цветных фотографий глазного дна из локальных баз данных, включая 575 изображений сетчатки пациентов с ВМД и 625 ретинальных фотографий здоровых пациентов. Алгоритм глубокого обучения был реализован на основе нейронной сети Faster RCNN с ResNet50 в качестве сверточной основы с использованием трансферного обучения. В результате, при отсутствии разметки валидация показала неудовлетворительную точность модели (79%), что было связано с неправильным выбором нейросетью областей внимания. Выполнение разметки повысило эффективность разработанной методики, на тестовом наборе данных модель продемонстрировала адекватное определение информативных участков, точность классификации достигла 96,6%. Таким образом, применение разметки изображений значительно повышает точность распознавания цветных изображений сетчатки с помощью нейросетевых технологий и позволяет создавать эффективные модели при использовании ограниченных по объему наборов данных.

Ключевые слова: болезни сетчатки, фундус-камера, машинное обучение, скрининг, биомедицинская визуализация, разметка данных

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия инновациям (договор №150ГС1ЦТНТИС5/64226 от 22.12.2020).

Вклад авторов: Х. П. Тахчиди — редактирование рукописи. П. В. Глизница — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, анализ результатов, написание текста рукописи; С. Н. Светозарский — участие в сборе данных, анализ результатов, работа с литературой, написание текста рукописи; А. И. Бурсов — работа с литературой, разработка алгоритмов, редактирование рукописи; К. А. Шустерзон — разработка и валидация алгоритмов, подготовка иллюстраций, участие в написании текста.

✉ **Для корреспонденции:** Павел Викторович Глизница
ул. Белинского, д. 58/60, эт. 5, 603000, г. Нижний Новгород; gliznitsap@icloud.com

Статья получена: 27.07.2021 **Статья принята к печати:** 15.08.2021 **Опубликована онлайн:** 28.08.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.040

LABELLING OF DATA ON FUNDUS COLOR PICTURES USED TO TRAIN A DEEP LEARNING MODEL ENHANCES ITS MACULAR PATHOLOGY RECOGNITION CAPABILITIES

Takhchidi HP¹, Gliznitsa PV²✉, Svetozarskiy SN³, Bursov AI⁴, Shusterzon KA⁵

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² ООО Innovatsionniye Tekhnologii (Innovative Technologies, LLC), Nizhny Novgorod, Russia

³ Volga District Medical Center under the Federal Medical-Biological Agency, Nizhny Novgorod, Russia

⁴ Ivannikov Institute for System Programming of RAS, Moscow, Russia

⁵ L.A. Melentiev Energy Systems Institute, Irkutsk, Russia

Retinal diseases remain one of the leading causes of visual impairments in the world. The development of automated diagnostic methods can improve the efficiency and availability of the macular pathology mass screening programs. The objective of this work was to develop and validate deep learning algorithms detecting macular pathology (age-related macular degeneration, AMD) based on the analysis of color fundus photographs with and without data labeling. We used 1200 color fundus photographs from local databases, including 575 retinal images of AMD patients and 625 pictures of the retina of healthy people. The deep learning algorithm was deployed in the Faster RCNN neural network with ResNet50 for convolution. The process employed the transfer learning method. As a result, in the absence of labeling, the accuracy of the model was unsatisfactory (79%) because the neural network selected the areas of attention incorrectly. Data labeling improved the efficacy of the developed method: with the test dataset, the model determined the areas with informative features adequately, and the classification accuracy reached 96.6%. Thus, image data labeling significantly improves the accuracy of retinal color images recognition by a neural network and enables development and training of effective models with limited datasets.

Keywords: retinal diseases, fundus camera, machine learning, screening, biomedical visualization, data labeling

Funding: this work was financially supported by the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology (contract №150ГС1ЦТНТИС5/64226 dated December 22, 2020)

Author contribution: Takhchidi HP — manuscript editing; Gliznitsa PV — study concept and design, data collection and processing, results analysis, manuscript writing; Svetozarskiy SN — participation in data collection, literature and results analysis, manuscript writing; Bursov AI — literature analysis, algorithms development, manuscript editing; Shusterzon KA — algorithms development and validation, illustrations preparation, text writing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Pavel V. Gliznitsa
Belinskogo, 58/60, et. 5, 603000, Nizhny Novgorod; gliznitsap@icloud.com

Received: 27.07.2021 **Accepted:** 15.08.2021 **Published online:** 28.08.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.040

Болезни сетчатки занимают второе место и составляют 28,9% среди причин инвалидности по зрению в Российской Федерации [1]. Построение эффективной системы раннего выявления ретинальной патологии на этапе массовой диспансеризации остается нерешенной задачей. Подобные программы требуют построения логистики и выделения штата, что подразумевает, кроме разового финансирования на этапе внедрения, регулярные затраты на поддержание системы и оплату труда персонала. С помощью компьютеров можно быстрее анализировать большие массивы данных, а алгоритмы машинного обучения автоматизируют длительную и трудоемкую процедуру отбора пациентов, подлежащих углубленному обследованию. Таким образом, технологии искусственного интеллекта, способные проводить скрининг на глазные заболевания, могут сократить дефицит кадров в первичном звене здравоохранения и снизить затраты на диспансеризацию, одновременно увеличивая число пациентов, обоснованно направляемых к офтальмологу по поводу подозреваемой офтальмологической патологии [2].

Одной из основных причин слабовидения остается возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — дегенеративное заболевание сетчатки, распространенное среди лиц в возрасте 50 лет и старше. Для него характерно наличие в макулярной зоне мягких друз диаметром 63 мкм и более, гиперпигментации и/или гипопигментации пигментного эпителия, отслойки пигментного и нейроэпителия, географической атрофии пигментного эпителия, ретинальных геморрагий и рубцовых изменений сетчатки [3].

ВМД имеет большое клиническое и социальное значение. Распространенность ВМД в возрастной группе от 50 до 85 лет составляет 8,69%, из которых ранняя ВМД занимает 8,01%, поздние стадии — 0,37% [4]. Математическое моделирование позволяет спрогнозировать увеличение абсолютной численности больных ВМД от 196 млн человек в 2020 г. до 288 млн — к 2040 г. [4]. Поздние формы ВМД приводят к выраженной деградации центрального зрения, что снижает качество жизни, ограничивает жизнедеятельность и ухудшает трудоспособность. Своевременное выявление заболевания и адекватный мониторинг пациентов являются залогом успешного лечения неоваскулярной формы ВМД, поскольку эффективность антиангиогенной терапии напрямую зависит от времени, прошедшего от момента манифестации до получения первой дозы препарата [5]. Фоторегистрация глазного дна — распространенный и высокочувствительный метод визуализации макулярной патологии, его использование в целях массового скрининга позволило значительно повысить выявляемость ранних стадий ВМД в ряде стран [6].

Цель настоящего исследования — разработка и валидация алгоритмов машинного обучения для диагностики макулярной патологии на примере ВМД на основе анализа цветных фотографий глазного дна с предварительной разметкой данных и без нее, а также оценка чувствительности и специфичности методики на тестовом наборе данных.

Таблица 1. Клиническая классификация ВМД [8]

Стадия	Признаки
Нормальные возрастные изменения	Мелкие друзы до 63 мкм в отсутствие нарушений пигментации
Ранняя	Друзы диаметром 63–125 мкм без нарушений пигментации
Промежуточная	Друзы диаметром более 125 мкм, нарушения пигментации
Поздняя	Неоваскулярная форма или географическая атрофия

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали набор цветных фотографий глазного дна, собранных на базе ООО «Центр зрения» (г. Челябинск) и офтальмологического отделения ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России (г. Нижний Новгород) на фундус-камерах Visucam 500 (Carl Zeiss; США). Критерии включения фотографических снимков в исследование: наличие диагноза ВМД на одном глазу в электронной амбулаторной карте пациента; наличие специфических признаков ВМД на фотографическом изображении; отсутствие признаков иных заболеваний сетчатки (диабетической ретинопатии и др.). Качество изображений оценивали в баллах по шкале от 1 до 4 по методике Klais C. и соавторов, где 1 балл — высокое качество, 2 балла — среднее качество, 3 балла — низкое качество, 4 балла — нечитаемый снимок [7]. Изображения, оцененные в 3–4 балла, выбраковывали. В работе использовали широко распространенную клиническую классификацию ВМД, выделяющую раннюю, промежуточную и позднюю стадии (табл. 1) [8]. Классификация изображений в первично сформированной базе была верифицирована слепым методом: обезличенный набор данных был представлен для независимой классификации и определения стадии ВМД двум врачам-офтальмологам, имеющим опыт работы более 5 лет.

В результате, набор данных составил 1200 цветных фотографий глазного дна, включая 575 изображений сетчатки пациентов с ВМД и 625 ретинальных фотографий здоровых пациентов. Согласно классификации, 127 изображений сетчатки пациентов с ВМД были отнесены к ранней стадии, 341 — к промежуточной и 107 — к поздней стадии ВМД.

Распределение данных в обучающую и тестовую выборки выполняли в случайном порядке, для обучения нейронной сети использовали 994 изображения (475 глаз с ВМД, 519 глаз здоровых пациентов), для тестирования — 206 фотографий (100 — пациентов с ВМД, 106 — здоровых пациентов).

Для решения поставленной задачи использовали два подхода к обучению:

1) обучение сверточной нейронной сети на наборе данных, состоящем из бинарно классифицированных изображений без указания областей интереса;

2) обучение сверточной нейронной сети на наборе данных, состоящем из бинарно классифицированных изображений с указанием областей интереса путем детекции объектов с помощью ограничительных рамок (bounding boxes).

В обоих случаях в качестве сверточной основы использовали архитектуру глубокого обучения ResNet-50 и трансферное обучение [9]. Трансферное обучение — это использование сверточных нейронных сетей, предварительно обученных на большом наборе сторонних данных. Подобная сеть с уже имеющимися весами впоследствии обучается на небольшом наборе непосредственно необходимых данных. В настоящей

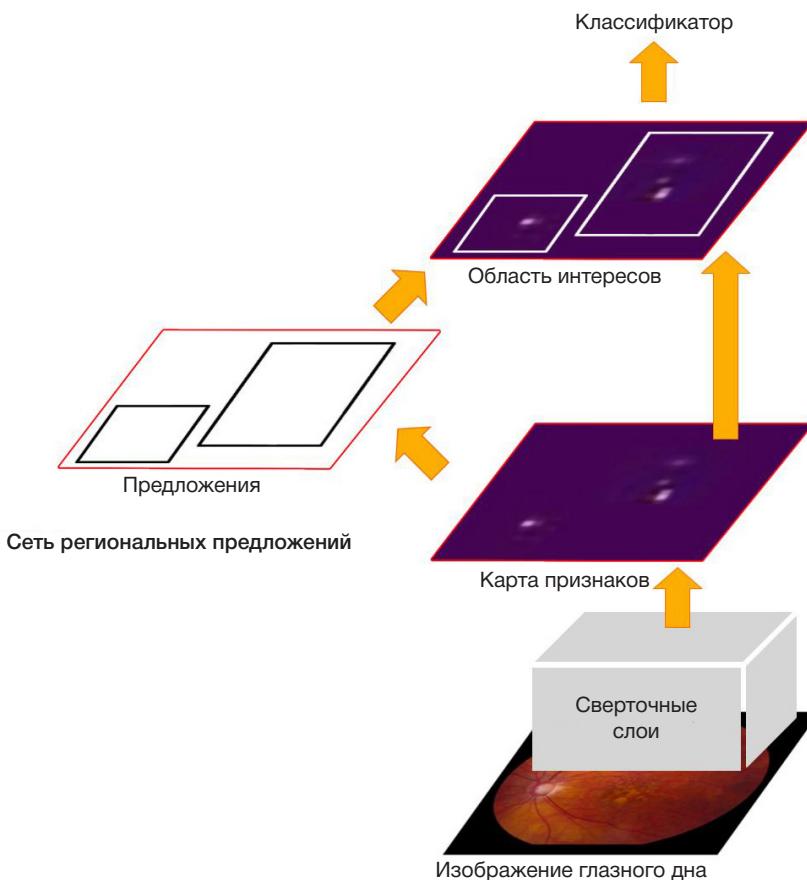


Рис. 1. Этапы анализа изображений с помощью нейронной сети Faster RCNN

работе предварительное обучение проходило на наборе данных ImageNET с миллионами изображений, разделенных на 1000 различных классов [10].

Изображения глазного дна из локальных баз данных проходили предпроцессинг в виде преобразования в стандартное разрешение 512×512 , затем были обработаны предварительно обученной нейронной сетью Faster RCNN с ResNet50 в качестве сверточной основы. Каждое окно вывода было связано с меткой категории и оценкой softmax в $[0, 1]$. Для отображения этих изображений использовали порог оценки 0,7. Время выполнения для получения этих результатов составляет 120 мс на изображение, включая все шаги. В результате, этапы анализа изображений можно представить следующим образом: предпроцессинг, обработка сверточной нейросетью с формированием карты признаков, выделение на ней региональных предложений, определение областей интереса и классификация изображения в один из двух классов (ВМД или норма) на основании признаков, расположенных в пределах области интереса (рис. 1).

Все алгоритмы были разработаны в Python 3.7 с использованием библиотек PyTorch 1.5.0, TorchVision

0.6.0, Tensorflow 1.14.0, Keras 2.0.8, Pillow 7.2, OpenCV 4.5.2, Cuda 10.1, cudnn 7.6.5. Вычисления проводили на следующем аппаратном обеспечении — GPU - RTX 2070 с дизайном Max-Q 8 ГБ GDDR6, CPU - Intel Core i7 9750H, 16 ГБ RAM 2666 МГц (Intel; США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Классификация изображений сверточной нейронной сетью без указания областей интереса

Все цветные изображения глазного дна из обучающей выборки были приведены к разрешению 512×512 и нормализованы по среднему пикселью. Затем было запущено обучение нейронной сети на этих данных. Обучение продлилось 193 мин, 50 итераций, используемый размер батча (объединенная загрузка) — 10 изображений, в качестве оптимизатора был использован стохастический градиентный спуск с модификацией Нестерова, параметр Learning Rate — 0,0005, момент — 0,9. Функция потерь — категориальная кросс-энтропия, метрика — точность.

Таблица 2. Показатели эффективности разработанных моделей при выявлении ВМД на цветных фотографиях сетчатки

Показатель	Машинное обучение без разметки	Машинное обучение с предварительной разметкой данных
Чувствительность	80,9%	99,0%
Специфичность	77,4%	94,3%
Точность	79%	96,6%
Прогностичность положительного результата	74%	94,3%
Прогностичность отрицательного результата	82%	99,0%

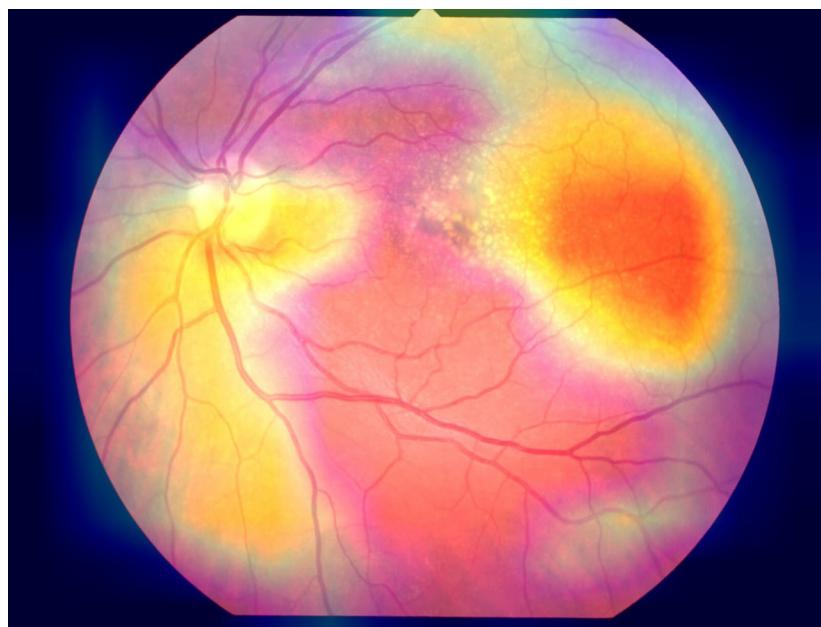


Рис. 2. Пример визуализации тепловой карты активации классов на примере фотографии глазного дна пациента с ВМД

При валидации полученной модели на тестовом наборе данных была определена следующая эффективность модели: достигнута специфичность 77,4%, чувствительность — 80,9%, точность — 79% (табл. 2). Для получения информации о том, какие именно области изображения были задействованы для классификации, были выгружены данные визуализации тепловых карт активации классов (рис. 2).

В результате установлено, что нейросетью были неверно выбраны области внимания: область диска зрительного нерва, которая не задействована при развитии патологического процесса при ВМД, и парамакулярная область. Таким образом, нейронная сеть использовала неправильные признаки при обучении, которые тем не менее коррелируют с результатом классификации.

Классификация изображений сверточной нейронной сетью с предварительным указанием областей интереса

Была использована та же выборка, что и в первом случае, но с использованием разметки макулярной области как региона интереса методом ограничительных рамок (bounding-box). Все изображения были приведены к разрешению 512×512 и нормализованы по среднему пикселью. Для имплементации object detection был использован метод Faster RCNN + FPN network [11]. Обучение продлилось 158 мин, проведено 10 итераций, используемый размер батча — 10 изображений, в качестве оптимизатора был использован стохастический градиентный спуск с модификацией Нестерова, параметр

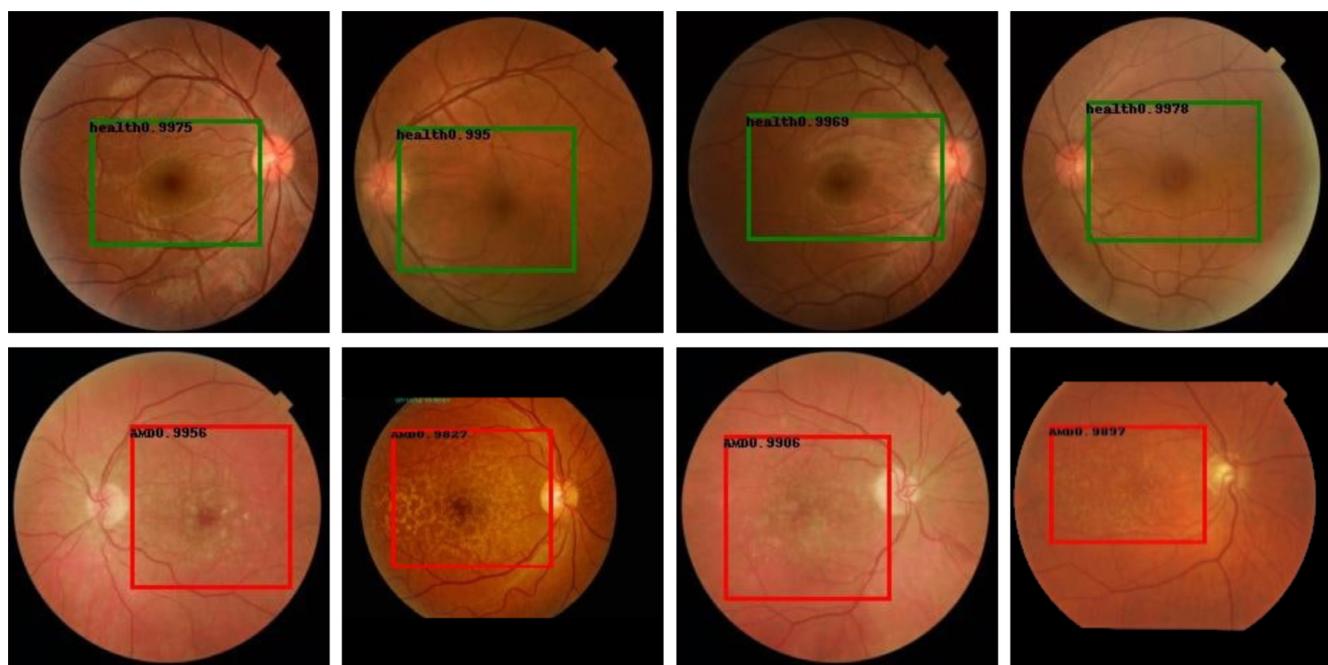


Рис. 3. Результаты обнаружения областей интереса и классификации изображений тестового набора данных сверточной нейросетью Faster RCNN с ResNet50 в качестве сверточной основы. Зеленая разметка соответствует изображениям сетчатки пациентов, верно классифицированных моделью как здоровые, красная — как пациентов с ВМД

Learning Rate — 0,0001, момент — 0,05, weight decay — 0,0005. Функция потерь — категориальная кросс-энтропия для классификации, Mean Average Accuracy — метрика измерения точности для классификации, IoU Intersection over Union — метрика измерения точности для детекции. После 10 итераций обучение разработанной модели было прекращено из-за появления эффекта переобучения [12].

На тестовом наборе данных модель продемонстрировала точность классификации, равную 96,6% при чувствительности — 99,0% и специфичности — 94,3% (табл. 2). Визуализация областей интереса показала адекватное определение информативных участков на изображениях (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование показало, что нейронная сеть Faster RCNN с ResNet50 в качестве сверточной основы позволяет эффективно дифференцировать цветные фотографии глазного дна пациентов с ВМД от фундус-изображений пациентов со здоровой сетчаткой. При этом установлено, что при использовании небольшой выборки объемом 1200 изображений можно достичь высокой точности классификации за счет предварительной разметки данных.

В работах, посвященных диагностике ВМД на основе анализа цветных фотографий сетчатки с помощью нейронных сетей, чувствительность достигала 84,5–89,0%, специфичность — 83,1–89,0%, точность — 88,4–91,6% [13, 14]. В работе, посвященной выявлению ранних стадий ВМД на фундус-изображениях, удалось добиться чувствительности и специфичности 96,7%, 96,4% [15]. Данные показатели были достигнуты при отсутствии разметки данных, однако объем выборок во всех случаях составлял более 50 000 изображений, что на порядок отличается от выборки в настоящем исследовании [13–15]. В этой связи интерес представляют сравнимые показатели эффективности, достигнутые нами при сравнительно небольшом наборе данных за счет использования простого и быстрого способа разметки.

В метаанализе результатов 13 исследований были получены следующие средние показатели эффективности нейронных сетей в дифференцировании ВМД: чувствительность — 0,92, специфичность — 0,89 [16]. Однако в данный анализ были включены работы, опирающиеся как только на снимки фундус-камеры, так и на результаты оптической когерентной томографии. В метаанализе исследований, посвященных автоматизированной диагностике ВМД только на основе цветных фотографий сетчатки, чувствительность и специфичность составили 0,88 и 0,90 соответственно

[17]. Таким образом, достигнутый в нашей работе уровень точности сравним с результатами исследований, опирающихся на значительно более масштабные наборы данных.

Следует отметить, что экспресс-диагностика ВМД на цветных изображениях глазного дна традиционно лежит в основе программ массового скрининга, но имеет ограниченное применение в сфере специализированной помощи. В данной сфере перспективным направлением является определение стадий ВМД в представленном наборе данных [18–20] и выявление на снимках отдельных патологических элементов [21], что может служить целям мониторинга в ходе клинического наблюдения и при проведении клинических испытаний.

С одной стороны, небольшой объем обучающей выборки и объединение в один класс различных стадий ВМД можно считать ограничением настоящей работы, с другой стороны, они позволили ответить на вопросы, поставленные в исследовании. Использование выборки небольшого объема подтвердило, что при ограниченном объеме локальной базы данных можно успешно разработать вычислительные модели для автоматизированной диагностики заболеваний сетчатки при условии разметки данных обучающей выборки. Клиническая гетерогенность патологических изменений позволяет моделировать реальную ситуацию скрининга, где необходимо с высокой чувствительностью выявлять разнообразную патологию с целью направления на дообследование.

ВЫВОДЫ

Автоматизированная диагностика заболеваний сетчатки как одной из ведущих причин слепоты и слабовидения открывает новые возможности для массового скрининга ВМД среди населения. Применение быстрого и простого в исполнении метода разметки изображений в виде ограничительных рамок (bounding boxes) значительно повышает точность разрабатываемых методик распознавания медицинских изображений с помощью нейросетевых технологий. В результате, можно добиться высокой точности классификации, опираясь на локальные базы данных небольшого объема. В то же время это подчеркивает важную роль врачей-специалистов в разработке новых методов диагностики, основанных на машинном обучении. Развитие данного направления требует консолидированных усилий офтальмологов и IT-инженеров по созданию крупных аннотированных баз ретинальных изображений, собранных на различных моделях фундус-камер, что при нанесении разметки позволит добиться высокой точности и воспроизводимости результатов в реальной клинической практике.

Литература

- Назарян М. Г., Верташ О. Ю. Анализ показателей первичной и повторной инвалидности вследствие болезней глаза у лиц пенсионного возраста в Российской Федерации и Москве. Успехи геронтологии. 2019; 32 (1–2): 215–17.
- Armstrong GW, Lorch AC. A(eye): A Review of Current Applications of Artificial Intelligence and Machine Learning in Ophthalmology. Int Ophthalmol Clin. 2020; 60 (1): 57–71. DOI: 10.1097/IIO.0000000000000298. PMID: 31855896.
- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. Surv Ophthalmol. 1995; 39 (5): 367–74.
- Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2014; 2 (2): e106–e116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- Schwartz R, Warwick A, Olvera-Barrios A, Pikoula M, Lee AY, Denaxas S, et al. Evolving treatment patterns and outcomes of neovascular age-related macular degeneration over a decade.

- Ophthalmol Retina. 2021; 5 (8): e11–e22. DOI: 10.1016/j.oret.2021.04.001. Epub ahead of print. PMID: 33866023.
6. Danis RP, Domalpally A, Chew EY, et al. Methods and reproducibility of grading optimized digital color fundus photographs in the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2 Report Number 2). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54 (7): 4548–54.
 7. Klais C, et al. Photoscreening for diabetic retinopathy: a comparison of image quality between film photography and digital imaging. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004; 32: 393–6.
 8. Ferris 3rd FL, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013; 120 (4): 844–51.
 9. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep Residual Learning for Image Recognition. 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). 2016, pp. 770–778. DOI: 10.1109/CVPR.2016.90.
 10. Deng J, Dong W, Socher R, Li L, Li K, Fei-Fei L. ImageNet: A large-scale hierarchical image database. 2009 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. 2009; pp. 248–255. DOI: 10.1109/CVPR.2009.5206848.
 11. Ren S, He K, Girshick R, Sun J. Faster R-CNN: Towards Real-Time Object Detection with Region Proposal Networks. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 2017; 39 (6): 1137–49. DOI: 10.1109/TPAMI.2016.2577031.
 12. Lee CS, Baughman DM, Lee AY. Deep learning is effective for the classification of OCT images of normal versus Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2017; 1 (4): 322–7. DOI: 10.1016/j.oret.2016.12.009.
 13. Burlina P, Joshi N, Pacheco KD, Freund DE, Kong J, Bressler NM. Utility of Deep Learning Methods for Referability Classification of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2018; 136 (11): 1305–7. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3799.
 14. Burlina PM, Joshi N, Pekala M, Pacheco KD, Freund DE, Bressler NM. Automated Grading of Age-Related Macular Degeneration From Color Fundus Images Using Deep Convolutional Neural Networks. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Nov 1; 135 (11): 1170–6. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3782. PMID: 28973096; PMCID: PMC5710387.
 15. Keel S, Li Z, Scheetz J, Robman L, Phung J, Makeyeva G, et al. Development and validation of a deep-learning algorithm for the detection of neovascular age-related macular degeneration from colour fundus photographs. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Nov; 47 (8): 1009–18. DOI: 10.1111/ceo.13575. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31215760.
 16. Cheung R, Chun J, Sheidow T, Motolko M, Malvankar-Mehta MS. Diagnostic accuracy of current machine learning classifiers for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*. 2021 May 6. DOI: 10.1038/s41433-021-01540-y. Epub ahead of print. PMID: 33958739.
 17. Dong L, Yang Q, Zhang RH, Wei WB. Artificial intelligence for the detection of age-related macular degeneration in color fundus photographs: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2021 May 8; 35: 100875. DOI: 10.1016/j.eclimn.2021.100875. PMID: 34027334; PMCID: PMC8129891.
 18. Grassmann F, Mengelkamp J, Brandl C, Harsch S, Zimmermann ME, Linkohr B, et al. A Deep Learning Algorithm for Prediction of Age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration from Color Fundus Photography. *Ophthalmology*. 2018 Sep; 125 (9): 1410–20. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.02.037. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29653860.
 19. Peng Y, Dharssi S, Chen Q, Keenan TD, Agrón E, Wong WT, et al. DeepSeeNet: A Deep Learning Model for Automated Classification of Patient-based Age-related Macular Degeneration Severity from Color Fundus Photographs. *Ophthalmology*. 2019 Apr; 126 (4): 565–75. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.11.015. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30471319; PMCID: PMC6435402.
 20. Keenan TD, Dharssi S, Peng Y, Chen Q, Agrón E, Wong WT, et al. A Deep Learning Approach for Automated Detection of Geographic Atrophy from Color Fundus Photographs. *Ophthalmology*. 2019 Nov; 126 (11): 1533–40. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.06.005. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31358385; PMCID: PMC6810830.
 21. Keenan TDL, Chen Q, Peng Y, Domalpally A, Agrón E, Hwang CK, et al. Deep Learning Automated Detection of Reticular Pseudodrusen from Fundus Autofluorescence Images or Color Fundus Photographs in AREDS2. *Ophthalmology*. 2020 Dec; 127 (12): 1674–87. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.05.036. Epub 2020 May 21. PMID: 32447042.

References

1. Nazarjan MG, Vertash OYu. Analiz pokazatelej pervichnoj i povtornoj invalidnosti vsledstvie boleznej glaza u lic pensionnogo vozrasta v Rossiijskoj Federacii i Moskve. *Uspehi gerontologii*. 2019; 32 (1–2): 215–17. Russian.
2. Armstrong GW, Lorch AC. A(eye): A Review of Current Applications of Artificial Intelligence and Machine Learning in Ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin*. 2020; 60 (1): 57–71. DOI: 10.1097/IIO.0000000000000298. PMID: 31855896.
3. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*. 1995; 39 (5): 367–74.
4. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2 (2): e106–e116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
5. Schwartz R, Warwick A, Olvera-Barrios A, Pikoula M, Lee AY, Denaxas S, et al. Evolving treatment patterns and outcomes of neovascular age-related macular degeneration over a decade. *Ophthalmol Retina*. 2021; 5 (8): e11–e22. DOI: 10.1016/j.oret.2021.04.001. Epub ahead of print. PMID: 33866023.
6. Danis RP, Domalpally A, Chew EY, et al. Methods and reproducibility of grading optimized digital color fundus photographs in the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2 Report Number 2). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54 (7): 4548–54.
7. Klais C, et al. Photoscreening for diabetic retinopathy: a comparison of image quality between film photography and digital imaging. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004; 32: 393–6.
8. Ferris 3rd FL, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013; 120 (4): 844–51.
9. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep Residual Learning for Image Recognition. 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). 2016, pp. 770–778. DOI: 10.1109/CVPR.2016.90.
10. Deng J, Dong W, Socher R, Li L, Li K, Fei-Fei L. ImageNet: A large-scale hierarchical image database. 2009 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. 2009; pp. 248–255. DOI: 10.1109/CVPR.2009.5206848.
11. Ren S, He K, Girshick R, Sun J. Faster R-CNN: Towards Real-Time Object Detection with Region Proposal Networks. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 2017; 39 (6): 1137–49. DOI: 10.1109/TPAMI.2016.2577031.
12. Lee CS, Baughman DM, Lee AY. Deep learning is effective for the classification of OCT images of normal versus Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2017; 1 (4): 322–7. DOI: 10.1016/j.oret.2016.12.009.
13. Burlina P, Joshi N, Pacheco KD, Freund DE, Kong J, Bressler NM. Utility of Deep Learning Methods for Referability Classification of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2018; 136 (11): 1305–7. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3799.
14. Burlina PM, Joshi N, Pekala M, Pacheco KD, Freund DE, Bressler NM. Automated Grading of Age-Related Macular Degeneration From Color Fundus Images Using Deep Convolutional Neural Networks. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Nov 1; 135 (11): 1170–6. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3782. PMID: 28973096; PMCID: PMC5710387.

15. Keel S, Li Z, Scheetz J, Robman L, Phung J, Makeyeva G, et al. Development and validation of a deep-learning algorithm for the detection of neovascular age-related macular degeneration from colour fundus photographs. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019 Nov; 47 (8): 1009–18. DOI: 10.1111/ceo.13575. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31215760.
16. Cheung R, Chun J, Sheidow T, Motolko M, Malvankar-Mehta MS. Diagnostic accuracy of current machine learning classifiers for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond).* 2021 May 6. DOI: 10.1038/s41433-021-01540-y. Epub ahead of print. PMID: 33958739.
17. Dong L, Yang Q, Zhang RH, Wei WB. Artificial intelligence for the detection of age-related macular degeneration in color fundus photographs: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine.* 2021 May 8; 35: 100875. DOI: 10.1016/j.eclim.2021.100875. PMID: 34027334; PMCID: PMC8129891.
18. Grassmann F, Mengelkamp J, Brandl C, Harsch S, Zimmermann ME, Linkohr B, et al. A Deep Learning Algorithm for Prediction of Age-Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration from Color Fundus Photography. *Ophthalmology.* 2018 Sep; 125 (9): 1410–20. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.02.037. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29653860.
19. Peng Y, Dharssi S, Chen Q, Keenan TD, Agrón E, Wong WT, et al. DeepSeeNet: A Deep Learning Model for Automated Classification of Patient-based Age-related Macular Degeneration Severity from Color Fundus Photographs. *Ophthalmology.* 2019 Apr; 126 (4): 565–75. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.11.015. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30471319; PMCID: PMC6435402.
20. Keenan TD, Dharssi S, Peng Y, Chen Q, Agrón E, Wong WT, et al. A Deep Learning Approach for Automated Detection of Geographic Atrophy from Color Fundus Photographs. *Ophthalmology.* 2019 Nov; 126 (11): 1533–40. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.06.005. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31358385; PMCID: PMC6810830.
21. Keenan TDL, Chen Q, Peng Y, Domalpally A, Agrón E, Hwang CK, et al. Deep Learning Automated Detection of Reticular Pseudodrusen from Fundus Autofluorescence Images or Color Fundus Photographs in AREDS2. *Ophthalmology.* 2020 Dec; 127 (12): 1674–87. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.05.036. Epub 2020 May 21. PMID: 32447042.