

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

На правах рукописи

Пчелинцев Яков Антонович

**Математические методы адаптивного повышения
качества биомедицинских изображений**

Специальность 1.2.2 —
«Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Москва — 2023

Работа выполнена на кафедре математической физики факультета вычислительной математики и кибернетики Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель: **Крылов Андрей Серджевич**
доктор физико-математических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Мухин Сергей Иванович**,
доктор физико-математических наук, доцент,
профессор кафедры вычислительных методов
факультета вычислительной математики и ки-
бернетики МГУ имени М.В. Ломоносова,

Визильтер Юрий Валентинович,
доктор физико-математических наук,
директор по направлению — руководитель
научного комплекса «Искусственный интел-
лект и техническое зрение», Федеральное
автономное учреждение «Государственный
научно-исследовательский институт авиаци-
онных систем» (ФАО «ГосНИИАС»),

Чернявский Алексей Станиславович,
кандидат технических наук,
начальник отдела, департамент искусствен-
ного интеллекта, ООО «Исследовательский
центр Самсунг»

Защита состоится 25 декабря 2023 г. в 16 ч. 30 мин. на заседании диссер-
тационного совета МГУ.012.1 Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы,
д. 1, стр. 52, факультет ВМК, ауд. 685.

E-mail: ilgova@cs.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной биб-
лиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на
портале <https://dissovet.msu.ru/dissertation/012.1/2798>.

Автореферат разослан "___" _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.012.1
доктор физико-математических наук,
член-корреспондент РАН

А.В. Ильин

Общая характеристика работы

Актуальность темы.

В настоящее время в разных областях биологии и медицины повсеместно используются цифровые изображения и развиваются алгоритмы их обработки, в том числе и на основе глубокого обучения. Несмотря на быстрый научно-технический прогресс, в силу различных причин, оборудование, используемое для получения таких изображений, не всегда способно решить возникающие задачи, однако применение методов математического моделирования позволяет приблизиться к их решению и повысить качество полученных данных. Поэтому разработка алгоритмов повышения качества изображений с учётом современных условий является актуальной.

Изображения клеточных структур, возникающие в области флуоресцентной микроскопии, являются одним из классов изображений, увеличение разрешения которых необходимо на практике. Примерами таких задач являются ситуации, при которых разрешающая способность оптической системы микроскопа упирается в теоретический предел из-за дифракции света или когда увеличение оптической системы микроскопа не позволяет реализовать весь потенциал теоретической разрешающей способности. Хотя появились методики преодоления дифракционного предела с использованием специального оборудования, на практике более доступным подходом является использование специальных стохастически мигающих красителей. Серия снимков, на которых молекулы красителя имеют разную яркость, преобразуется в изображение повышенного разрешения с учётом математической модели размытия изображения. Благодаря повышенному по сравнению с одним снимком количеству информации и слабой корреляции мигания молекул флуорофора, методы математического моделирования позволяют существенно повысить разрешающие способности микроскопов без дорогостоящей модификации оборудования. С учётом того, что необходимо получать большое число изображений за короткий срок, важной и актуальной задачей является разработка математических моделей и численных методов повышения качества изображений мигающей флуоресцентной микроскопии при различных уровнях шума.

Для макроскопических же изображений в медицине по причине строгих ограничений со стороны закона и специфики области, связанной с повышенными рисками ошибок, важен вопрос аккуратной обработки изображений. При этом необходимо избежать потери или привнесения информации в имеющиеся данные и контроля качества получаемых изображений. Это относится и к очень актуальной задаче повышения резкости изображений.

Для методов глубокого обучения в медицинской диагностике, которые внедряются в практику во всём мире, важны анализ и предобработка входных данных. Необходим контроль соответствия входной информации и

применяемого обученного или обучаемого алгоритма глубокого обучения. При изучении рентгеновских снимков и, в частности, при диагностике туберкулёза лёгких важным фактором является жёсткость снимка, так как она напрямую влияет на его информативность: на изображении должны в достаточном количестве присутствовать важные для вынесения верного решения детали. Кроме того, необходима правильная настройка контрастности снимков, чтобы различия изображений из обучающего набора и тестовых снимков, которые получаются на различном оборудовании в разных условиях, не были велики настолько, чтобы влиять на качество работы алгоритмов диагностики.

Основное внимание в данной работе уделено анализу и адаптивному повышению качества изображений клеточных структур и медицинских изображений. Под качеством понимается как наличие у изображения определённых характеристик (резкость, контрастность, разрешение), так и их соответствие характеристикам эталонных изображений, для работы с которыми оптимизирован алгоритм машинного или глубокого обучения.

Цель работы

Цель данной работы состоит в разработке адаптивных методов анализа и обработки биомедицинских изображений различных модальностей на основе методов математического моделирования, их алгоритмическая и программная реализация для решения задач повышения разрешения изображений флуоресцентной микроскопии, повышения резкости и контроля качества медицинских изображений.

Научная новизна

В данной работе были получены новые методы и алгоритмы:

1. математическая модель и численный метод для повышения разрешения и резкости изображений флуоресцентной мигающей микроскопии;
2. малопараметрический деформационный метод повышения резкости изображений;
3. нейросетевой метод контроля качества рентгеновских снимков грудной клетки, основанный на автоматическом анализе жёсткости рентгенограммы;
4. алгоритм компьютерной диагностики туберкулёза лёгких по рентгеновскому снимку грудной клетки.

Теоретическая и практическая ценность

Создан программный комплекс повышения разрешения изображений флуоресцентной мигающей микроскопии, повышения резкости медицинских изображений и определения качества рентгенограмм грудной клетки для задачи диагностики туберкулёза лёгких.

Предложенные методы могут применяться как отдельно, так и в составе других систем анализа и повышения качества биомедицинских

изображений, в качестве вспомогательных инструментов в работе учёных-биологов и врачей, а также могут быть модифицированы для применения в иных областях медицины и биологии, отличных от рассмотренных в работе.

Степень разработанности темы.

Исследование, проведённое в данной работе, затрагивает три различных области анализа и повышения качества биомедицинских изображений.

В области флуоресцентной микроскопии, получившей распространение благодаря таким своим достоинствам, как высокий контраст получаемых изображений, возможность избирательного окрашивания структур разной природы в разные цвета и наблюдения за живыми образцами, к настоящему времени был разработан ряд методов повышения разрешающей способности микроскопов. Некоторые из них (конфокальная микроскопия, STED, SIM) требуют особого оборудования, другие же (STORM, PALM, SOFI, SRRF, MUSICAL) появились уже в последние годы и полагаются на использование специальных мигающих красителей и вычислительные алгоритмы.

На сегодняшний день разработано множество эффективных методов повышения резкости и восстановления смазанных изображений. Многие из них требуют указания типа размытия для работы, и хотя за последние 20 лет появились алгоритмы автоматического определения размытия по входному изображению, чувствительность методов повышения резкости к шуму и ошибкам в определении и указании типа и силы размытия остаётся значимым фактором. Метод повышения резкости изображений с помощью деформации пиксельной сетки не предназначен для решения задачи полноценного восстановления смазанных изображений, но может служить в качестве этапа постобработки восстановленного другим алгоритмом изображения, повышая резкость без порождения артефактов на изображении. Выбор оптимальной функции смещения пикселей позволяет регулировать эффективность обработки изображения.

С новым витком развития области науки в середине 2010-х годов и при повсеместном распространении алгоритмов на основе искусственного интеллекта и глубокого обучения вопрос о влиянии качества входных данных на результаты обработки и о контроле качества этих данных снова получил высокую актуальность. За последнее десятилетие были проведены исследования на тему целенаправленных атак на алгоритмы анализа данных с целью повлиять на результаты их работы путём незаметного для человека изменения входных данных и выработать методы защиты от таких атак. В то же время в области медицинской диагностики заболеваний по рентгенограммам грудной клетки за последние 10 лет были разработаны методы контроля некоторых условий съёмки, изучено влияние качества снимков на точность диагностики некоторых заболеваний.

Методология и методы исследования.

В основе методологии исследования лежат методы математического моделирования в обработке и анализе изображений, ряд вычислительных экспериментов реализован в рамках задач машинного обучения и анализа изображений с помощью искусственных и реальных данных.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов проведённых исследований обеспечивается опорой на теоретическую базу, математической обоснованностью разработанных методов, воспроизводимыми вычислительными экспериментами и тестированием алгоритмов на искусственных и реальных данных. Значительная часть данных, использованных для создания и тестирования разработанных методов, находится в открытом доступе.

Апробация работы Основные результаты работы докладывались на:

1. 7-й Международной конференции по теории обработки изображений, методам и приложениям «IPTA 2017» (Монреаль, Канада, 2017), где работа получила награду за лучшую научную статью;
2. 7-м Европейском семинаре по обработке визуальной информации «EUVIP 2018» (Тампере, Финляндия, 2018);
3. 4-й Международной конференции по обработке биомедицинских изображений и сигналов «ICBSP 2019» (Нагоя, Япония, 2019);
4. Всероссийской конференции «Ломоносовские чтения-2020» (Москва, 2020);
5. 6-й Международной конференции по обработке биомедицинских изображений и сигналов «ICBSP 2021» (Сямынь, Китай, 2021);

Публикации

По теме исследования опубликовано 8 работ, из них 7 работ в изданиях, индексируемых системой Scopus или Web of Science, и 1 работа, опубликованная в ином издании.

Личный вклад

Все результаты работы получены автором лично под научным руководством д.ф.-м.н., проф. А.С. Крылова. В работах, написанных в соавторстве, вклад автора работы в полученные результаты математического моделирования, численные методы и разработку комплекса программ является определяющим и заключается в следующем: разработка предлагаемых математических моделей и алгоритмов для анализа и повышения качества биомедицинских изображений; создание программной реализации разработанных методов и проведение вычислительных экспериментов. Анализ полученных результатов проводился автором с частичной помощью соавторов, при этом вклад автора был определяющим. Соавторы помогали автору с редактурой текста и его переводом на английский язык.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Математическая модель и численный метод для повышения разрешения изображений мигающей флуоресцентной микроскопии.

2. Метод повышения резкости медицинских изображений на основе деформации пиксельной сетки для различных математических моделей оптического размытия изображений.
3. Метод автоматического анализа качества рентгенограмм грудной клетки, основанный на нейросетевой оценке уровня жёсткости рентгеновских снимков.
4. Программный комплекс, включающий модули повышения резкости медицинских изображений, повышения разрешения изображений мигающей флуоресцентной микроскопии и оценки уровня жёсткости рентгенограмм грудной клетки для задачи диагностики туберкулёза лёгких.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списков литературы, публикаций автора по теме исследования, рисунков и таблиц. Полный объем диссертации составляет 104 страницы, включая 47 рисунков и 9 таблиц. Список литературы содержит 94 наименования.

Содержание работы

Во **введении** обосновывается актуальность работы, изложены её цель, научная новизна и практическая ценность, даны основные характеристики работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, представлен отчёт об апробации работы и публикациях, содержащих основные результаты.

В **первой** главе рассматривается проблема повышения разрешения и резкости изображений флуоресцентной микроскопии на основе анализа временной серии снимков образца, подсвеченного стохастически мигающим красителем (пример снимков такой серии приведён на Рис. 1). Этот подход не требует специального оборудования для получения изображений повышенного разрешения, поэтому в настоящее время получил широкое распространение и продолжает активно развиваться. Для решения задачи построения резкого изображения высокого разрешения на основе последовательности изображений объекта, подсвеченного стохастически мигающим красителем, предложена математическая модель и разработан численный метод.

Используемая модель искажения изображения флуоресцентной микроскопии имеет вид:

$$y_{ij} = (Kx + n)_{ij}, \quad K = DB,$$

где x — исходное резкое изображение высокого разрешения, y — наблюдаемое изображение, K — оператор размытия и понижения разрешения, действие которого эквивалентно последовательному действию оператора

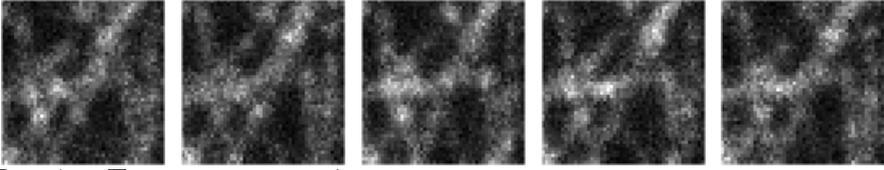


Рис. 1 — Пример серии изображений, полученных с использованием мигающих флуорофоров

размытия B и оператора понижения разрешения D (производящего, например, усреднение групп соседних пикселей или простое прореживание пиксельной сетки изображения), а n — аддитивный шум с нормальным распределением.

Рассматриваемая модель размытия изображения имеет вид свёртки изображения с ядром размытия:

$$x'_{i,j} = (B * x)_{i,j} = \sum_{k=-\infty}^{\infty} \sum_{p=-\infty}^{\infty} B_{k,p} x_{i-k,j-p},$$

где x — исходное резкое изображение, x' — искажённое изображение, B — ядро размытия (англ. point spread function, PSF).

Получившие широкое распространение конфокальные лазерные микроскопы позволяют, сканируя образец лазерным лучом, возбуждать молекулы флуорофора в малых областях образца и получать в итоге более чёткое изображение, чем при подсветке всего образца сразу. Кроме того, флуоресцентное излучение со смежных слоёв образца, находящихся не в фокусе объектива, частично отсекается точечной диафрагмой, расположенной перед приёмником света. Базовая схема такого микроскопа представлена на Рис. 2.

Благодаря поточечной подсветке, ядро размытия в лазерном сканирующем микроскопе PSF_{eff} определяется произведением ядра размытия лазерного луча подсветки образца PSF_{exc} и ядра размытия объектива PSF_{em} . Каждое из этих ядер симметрично и задаётся формулами:

$$PSF(r, r_0) = I_0 \cdot \left(\frac{2 \cdot J_1(v)}{v} \right)^2,$$

$$v = \frac{2 \cdot \pi \cdot A \cdot |r - r_0|}{\lambda},$$

$$J_1(v) = \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n \frac{x^{2n+1}}{2^{2n+1} n! (n+1)!},$$

где I_0 — нормирующий множитель, J_1 — функция Бесселя первого рода первого порядка, A — числовая апертура фокусирующей линзы, r — точка

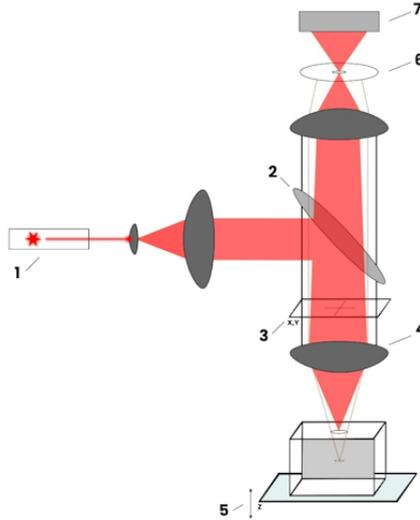


Рис. 2 — Базовая схема конфокального лазерного сканирующего микроскопа. 1 — источник лазерного излучения; 2 — дихроичное зеркало, отражающее излучение с определённой длиной волны; 3 — механизм управления направлением луча лазера; 4 — линза объектива; 5 — механизм управления расстоянием от объектива до образца; 6 — точечная диафрагма; 7 — детектор флуоресцентного излучения.

в плоскости изображения, r_0 — центр ядра размытия в плоскости изображения, λ — длина волны лазера подсветки или флуоресцентного излучения.

Итоговое ядро размытия получаемого микроскопом изображения имеет вид $PSF_{eff}(r) = PSF_{exc}(r, r_{0,exc}) \cdot PSF_{em}(r, r_{0,em})$, где r — точка на изображении, $r_{0,exc}$, $r_{0,em}$ — центры ядер размытия лазера подсветки и флуоресцентного излучения соответственно (см. Рис. 3).

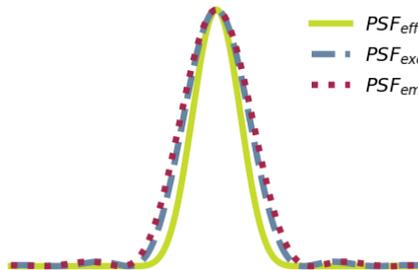


Рис. 3 — Нормированные профили ядер размытия лазера подсветки (PSF_{exc}), объектива (PSF_{em}) и микроскопа (PSF_{eff})

На вход разработанного в данной работе алгоритма поступает набор размытых и зашумлённых изображений $Y = \{y^t\}_{t=1}^T$, $y^t \in \mathbb{R}^l$, ему соответствует неизвестный набор резких изображений высокого разрешения $X = \{x^t\}_{t=1}^T$, $x^t \in \mathbb{R}^n$. Благодаря природе шума, его можно моделировать случайным процессом с нормальным распределением. Поэтому в данном пункте считается, что $y^t \sim N(Kx^t, \Theta^{-1})$, где $K \in \mathbb{R}^{l \times n}$ — оператор свёртки и понижения разрешения (имеет вид матрицы Тёплица с элементами ядра размытия на диагоналях, умноженной на матрицу понижения разрешения слева), а $\Theta \in \mathbb{R}^{n \times n}$ — обратная ковариационная матрица шума, диагональная из-за попиксельной независимости шума. Предполагается, что вследствие малого размера молекул флуорофора в каждом пикселе изображения может находиться достаточно много независимо мигающих молекул, чтобы можно было приблизить распределение суммарной яркости точки нормальным распределением: $x^t \sim N(\mu, \Lambda^{-1})$, где $\mu \in \mathbb{R}^n$ — средняя по всем кадрам яркость объекта, а $\Lambda \in \mathbb{R}^{n \times n}$ — обратная ковариационная матрица мерцания объекта.

Финальным результатом работы алгоритма являются оценки средней яркости образца μ и диагонали ковариационной матрицы Λ^{-1} , квадратные корни элементов которой являются стандартными отклонениями яркостей точек резких изображений.

Для нахождения апостериорных распределений μ и Λ и матрицы Θ максимизируется правдоподобие набора кадров Y с помощью аппроксимации среднего поля и EM-алгоритма: $p(Y|\Theta) \rightarrow \max_{\Theta}$. Необходимая для этого совместная плотность распределения $p(X, \mu, \Lambda | Y, \Theta)$ определяется произведением:

$$p(X, \mu, \Lambda | Y, \Theta) = \frac{p(Y|X, \Theta)p(X|\mu, \Lambda)p(\mu)p(\Lambda)}{p(Y|\Theta)}.$$

Априорные распределения $p(\mu)$ и $p(\Lambda)$ в рамках исследования задаются следующим образом:

$$\begin{aligned} \mu &\sim N(m_0, \eta_0^{-1} I_n), \\ \Lambda &\sim W(W_0, \nu_0) = \frac{1}{C} |\Lambda|^{\frac{\nu_0 - n - 1}{2}} \exp\left(-\frac{1}{2} \text{tr}[W_0^{-1} \Lambda]\right), \end{aligned}$$

где $W(\dots)$ — распределение Уишарта, I_n — единичная матрица, $m_0 \in \mathbb{R}^n$, $\eta_0, \nu_0 \in \mathbb{R}$ и $W_0 \in \mathbb{R}^{n \times n}$ — параметры метода, а C — нормировочная константа.

Апостериорные распределения $\{x^t\}_{t=1}^T$, μ и Λ аппроксимируются с помощью нормальных распределений $q_{1,t}(x^t)$ и $q_2(\mu)$ и распределения Уишарта $q_3(\Lambda)$, а плотностью вероятности их апостериорного совместного распределения аппроксимируется их произведением:

$$p(X, \mu, \Lambda | Y, \Theta) \approx q(X, \mu, \Lambda) = \prod_{t=1}^T q_{1,t}(x^t) \cdot q_2(\mu) \cdot q_3(\Lambda).$$

Итоговый алгоритм выглядит следующим образом:

1. Задаются начальные приближения некоторых параметров искомым распределений μ и Λ и матрицу Θ : $\mathbb{E}\mu \leftarrow \mathbb{E}y^t$, $\mathbb{E}\Lambda \leftarrow \text{diag}(D(y^t))$, $\Theta \leftarrow \theta I_n$, где θ — эмпирическая оценка шума, выполненная в пустой области изображения.
2. В течение R итераций происходит обновление параметров искомым распределений:

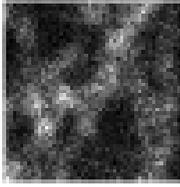
$$\begin{aligned} q_{1,t}(x^t) : \Sigma_{x^t} &\leftarrow (K^T \Theta K + \mathbb{E}\Lambda)^{-1}, \quad \mathbb{E}x^t \leftarrow \Sigma_{x^t} \cdot (K^T \Theta y^t + \mathbb{E}\Lambda \cdot \mathbb{E}\mu); \\ q_2(\mu) : \Sigma_\mu &\leftarrow (T \cdot \mathbb{E}\Lambda + \eta_0 I_n)^{-1}, \quad \mathbb{E}\mu \leftarrow \Sigma_\mu \cdot \left(\mathbb{E}\Lambda \cdot \sum_{t=1}^T \mathbb{E}x^t + \eta_0 I_n m_0 \right); \\ q_3(\Lambda) : W(W', v') &, v' \leftarrow v_0 + T, \\ W' &\leftarrow \left(W_0^{-1} + \sum_{t=1}^T \begin{bmatrix} \Sigma_{x^t} + \mathbb{E}x^t (\mathbb{E}x^t)^T - \mathbb{E}x^t (\mathbb{E}\mu)^T & - \\ - \mathbb{E}\mu (\mathbb{E}x^t)^T + \Sigma_\mu + \mathbb{E}\mu (\mathbb{E}\mu)^T & \end{bmatrix} \right)^{-1}, \\ \mathbb{E}\Lambda &\leftarrow v' W'; \\ \Theta_{ii} &\leftarrow \left(\frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \left[((K \mathbb{E}x^t - y^t)_i)^2 + (K \Sigma_{x^t} K^T)_{ii} \right] \right)^{-1}. \end{aligned}$$

В качестве оценок средней яркости образца и карты мерцания его точек используются величины $\mathbb{E}\mu$ и $(\mathbb{E}\Lambda)^{-1}$ соответственно.

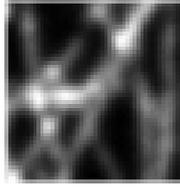
Для тестирования разработанного метода использовались как искусственные, так и экспериментальные данные. Результаты работы алгоритма на реальных данных приведены на Рис. 4. Использовались значения параметров $m_0 = (0, \dots, 0)^T$, $\eta_0 = 10^{-6}$, $v_0 = 10^{-5} + n + 1$, $W_0 = 10^8 I_n$, $R = 128$.

Сравнение с рядом существующих алгоритмов показало, что разработанный метод позволяет восстанавливать резкое изображение, его достоинством являются имеющие физический смысл восстановленные яркость и дисперсия яркости точек изображения.

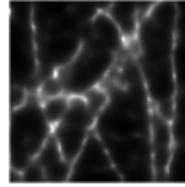
Во **второй** главе рассматривается задача повышения резкости медицинских изображений методом деформации пиксельной сетки. Проводится поиск оптимальной функции смещения пикселей для этого метода для каждого модельных ядер размытия.



а) Один кадр серии



б) Усреднённое по времени изображение



в) Результат обработки серии изображений

Рис. 4 — Результат обработки реальной серии снимков предложенным методом

Используемая модель размытия изображения представляет собой свёртку резкого изображения с ядром размытия. Рассматриваются три модели реалистичных ядер оптического размытия с параметрами σ и r :

1. Гауссово ядро. Задаётся формулой

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

2. Ядро типа «круг». Задаётся формулой

$$f_r(x,y) = \begin{cases} 1, & x^2 + y^2 \leq r^2, \\ 0, & \text{иначе.} \end{cases}$$

3. Ядро типа «круг с кольцом». Задаётся формулой

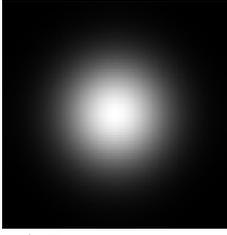
$$f_r(x,y) = \begin{cases} 0.25, & x^2 + y^2 \leq 0.75r^2, \\ 1, & 0.75r^2 < x^2 + y^2 \leq r^2, \\ 0, & \text{иначе.} \end{cases}$$

Примеры таких ядер представлены на Рис. 5.

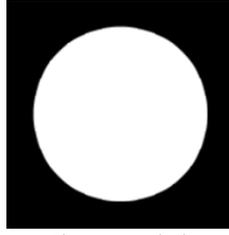
В процессе работы алгоритма:

1. на изображении обнаруживаются контуры,
2. оценивается значение параметра размытия,
3. производится вычисление векторов смещения пикселей в окрестности обнаруженных контуров по направлению к этим контурам,
4. в соответствии с вычисленным векторным полем смещений деформируется пиксельная сетка,
5. полученный результат проецируется на равномерную сетку выходного изображения с помощью интерполяции.

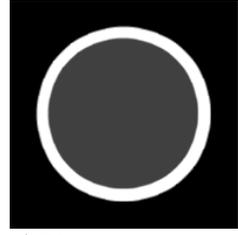
В работе двумерное поле смещений $\vec{d}(x,y)$ вычисляется через одномерную функцию смещения $d(x)$ с учётом расстояния пикселя до ближайших контуров и величины градиента на этих контурах:



а) Гауссово ядро
(Г)



б) Круг (К)



в) Круг с кольцом
(КЦ)

Рис. 5 — Рассматриваемые во второй главе модели ядер размытия

$$\vec{d}(x, y) = \frac{\sum_{(x_e, y_e) \in N(x, y)} d(x_n) G_{\tilde{\sigma}}(x_t) \vec{g}(x_e, y_e)}{\sum_{(x_e, y_e) \in N(x, y)} G_{\tilde{\sigma}}(x_t) |\vec{g}(x_e, y_e)|}.$$

где $N(x, y)$ — это множество точек контуров в окрестности т. (x, y) ; x_n и x_t — это проекции вектора $(x - x_e, y - y_e)$ на вектор градиента изображения $\vec{g}(x_e, y_e)$ и на нормаль к нему соответственно. Весовая функция $G_{\tilde{\sigma}}(x_t)$ определяется формулой:

$$G_{\tilde{\sigma}}(x) = \frac{1}{\tilde{\sigma}\sqrt{2\pi}} \exp\left(\frac{-x^2}{2\tilde{\sigma}^2}\right),$$

где $\tilde{\sigma}$ — настраиваемый параметр, для которого в ходе выполнения исследования использовалось значение, равное 2.5 параметрам размытия. В качестве основы выступает одномерная функция смещения $d(x_n)$.

В работе предлагаются две новые модели функции смещения:

$$1. d_2(x; a, b, c) = \begin{cases} \frac{c}{a}x, & |x| < a, \\ c \frac{b - |x|}{b - a} \cdot \text{sign}(x), & a \leq |x| < b, \\ 0, & |x| \geq b; \end{cases}$$

$$2. d_1(x; a, c) = d_2(x; a, 1.5a, c),$$

а также рассмотрена и использована для оценки повышения эффективности алгоритма модель функции смещения, соответствующая функции близости, предложенной в статье авторов деформационного метода:

$$d_0(x; s) = s\sqrt{\pi} \left[\text{erf}\left(\frac{x}{2s}\right) - \text{erf}\left(\frac{x}{s}\right) \right], \text{ где } \text{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2} dt.$$

При этом величина x — это расстояние от точки до контура, делённое на параметр ядра размытия, что позволяет масштабировать функцию для разных уровней размытия без изменения самих параметров a, b, c и s .

Поиск оптимальных параметров для каждого ядра размытия проводится путём минимизации показателя RMSE по всем изображениям тестового набора, состоящего из 192 изображений, созданных путём размытия с разной силой естественных изображений из базы TID2013.

Эксперименты показали, что предложенные функции смещения $d_2(x)$ и $d_1(x)$ демонстрируют улучшение качества обработки изображений по сравнению с оригинальной функцией $d_0(x)$, выражаемое в приросте показателя PSNR (см. Табл. 1). Вариант алгоритма на основе однопараметрической функции смещения $d_1(x)$ почти не отличается от двухпараметрического варианта качеством результатов (там же), благодаря этому можно использовать его для всех трёх рассмотренных ядер размытия.

Таблица 1 — Средние значения показателя качества PSNR по всем уровням размытия

Ядро	Размытое изображение	$d_0(x)$	$d_2(x)$	$d_1(x)$
Гауссово	23.104	23.361	23.419	23.419
Круг	24.825	25.053	25.110	25.110
Круг с кольцом	24.005	24.252	24.351	24.346

Дополнительный анализ показал, что при несильном отклонении параметра от оптимального значения качество результирующего изображения снижается слабо (см. Рис. 6).

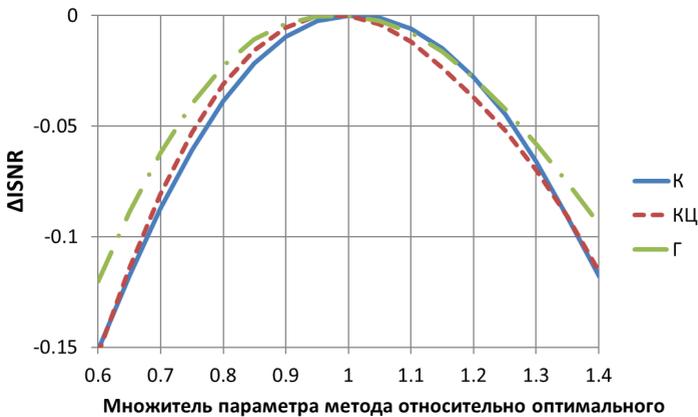


Рис. 6 — Изменение ISNR (прироста показателя PSNR) при относительном изменении параметра a

В **третьей** главе исследуется вопрос контроля качества изображений в задаче компьютерной диагностики туберкулёза. Рассматриваются:

1. задача автоматического определения уровня жёсткости рентгеновского снимка грудной клетки с помощью нейросетевого алгоритма;
2. влияние предварительной фильтрации обучающей и валидационной выборок на качество работы алгоритма классификации в задаче диагностики туберкулёза лёгких по рентгеновским снимкам грудной клетки.

При изучении рентгеновских снимков грудной клетки, и в частности при диагностике туберкулёза лёгких, важным фактором является жёсткость снимка, так как она напрямую влияет на его информативность. Уровень жёсткости обусловлен дозой радиации, длиной волны излучения и особенностями тела пациента. При условии правильного контрастирования снимка уровень жёсткости можно определить визуально, подсчитав число отчётливо видимых на снимке верхних грудных позвонков: оптимальному уровню в задаче диагностики туберкулёза лёгких соответствуют 3-4 видимых позвонка, а меньшее или большее число свидетельствует о том, что снимок слишком мягкий или жёсткий. Пример рентгеновского изображения позвоночного столба с указанием номеров позвонков приведён на Рис. 7, а примеры снимков разного уровня жёсткости представлены на Рис. 8.



Рис. 7 — Пример рентгеновского изображения позвоночника с номерами шейных (С) и грудных (Т) позвонков

В ходе выполнения работы разработан метод автоматического анализа качества рентгенограмм грудной клетки, основанный на нейросетевой оценке уровня жёсткости рентгеновских снимков. Процесс обучения его нейросетевой модели выглядит следующим образом:

1. предобработка входных данных;

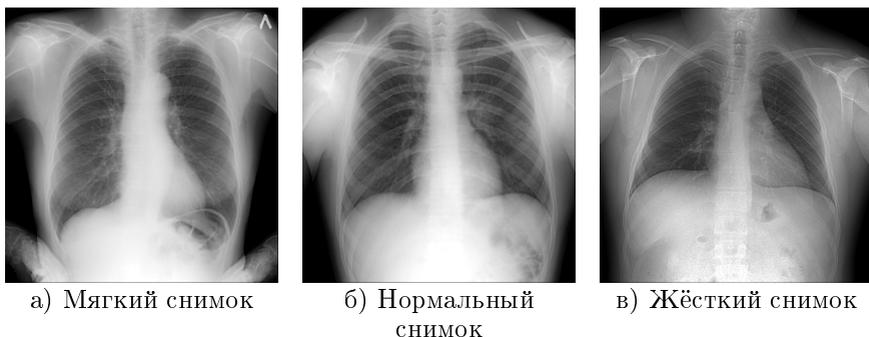


Рис. 8 — Примеры рентгеновских снимков грудной клетки разной жёсткости

2. итерационный процесс минимизации функции потерь (функционала, отображающего выходные значения нейросетевой модели в показатель их близости к оптимальным значениям для решения задачи) повторением шагов:

- а) подача предобработанных выходных данных на вход нейросетевой модели и получение её выходных значений;
- б) получение значения функции потерь для данных выходных значений модели и входных данных;
- в) шаг оптимизации;
- г) замер качества работы алгоритма;
- д) проверка условия ранней остановки процесса минимизации;

3. сохранение модели.

Процесс применения метода состоит из следующих шагов:

1. предобработка входных данных;
2. подача предобработанных выходных данных на вход нейросетевой модели и получение её выходных значений;

При решении задачи были использованы два набора рентгенограмм грудной клетки, снятых во фронтальной проекции: собранный в сотрудничестве с медиками из НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева в г. Якутске набор применялся для обучения нейросетевой модели для метода определения жёсткости рентгенограмм; набор, сформированный из двух наиболее часто используемых при разработке методов компьютерной диагностики туберкулёза лёгких общедоступных наборов рентгенограмм, применялся для оценки качества работы разработанного алгоритма на снимках, сделанных в других медицинских учреждениях, на другом оборудовании и при других условиях. Аннотирование обоих использованных наборов проводилось врачом-рентгенологом из НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева,

каждому изображению ставился в соответствие его уровень жёсткости, выраженный числом отчётливо видимых на этом снимке верхних грудных позвонков. Для снижения несбалансированности обучающего набора все снимки были разделены по уровню жёсткости на 3 группы согласно медицинским критериям: мягкие (видно менее 3 позвонков), нормальные (видно 3-4 позвонка) и жёсткие (видно более 4 позвонков), получившееся соотношение классов представлено на Рис. 9.



Рис. 9 — Гистограмма распределения снимков набора Sakha-TV* по уровню жёсткости

Хотя финальным критерием при определении уровня жёсткости рентгеновского снимка грудной клетки является число чётко контурируемых верхних грудных позвонков, для определения уровня контрастности перед исследованием требуется обращать внимание на видимость других областей грудной клетки (например, на элементы лёгочного рисунка) и органов. На основании этого было принято решение не ограничивать область исследования на снимках пределами грудной клетки, а рассматривать изображения целиком.

Так как условия получения снимка, характеристики тела пациента и принципы считывания сигнала и хранения информации каждого конкретного устройства могут сильно влиять на характер рентгеновских изображений, перед подачей их на вход алгоритма определения жёсткости необходим этап предобработки. В ходе выполнения исследования был разработан алгоритм адаптивного контрастирования, который заключается в последовательности следующих шагов:

1. автоматическое контрастирование изображения:

$$h(x) = 255 \cdot \frac{x - p_{0.5}}{p_{99.5} - p_{0.5}},$$

где x — значение интенсивности пикселя входного изображения, $p_{0.5}$ и $p_{99.5}$ — это 0.5%- и 99.5%-процентили значений интенсивности всех пикселей изображения;

- автоматическая гамма-коррекция интенсивности пикселей изображения:

$$g(x) = 255 \cdot \left(\frac{x}{255}\right)^\gamma, \quad \gamma = \log_{\mu/255} 0.5,$$

где μ — средняя интенсивность всего изображения;

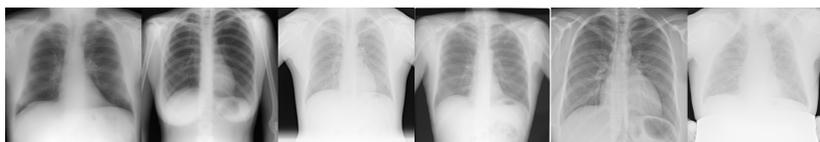
- уменьшение изображения до входного разрешения, используемого нейронной сетью, при помощи билинейной интерполяции;
- опциональный шаг глобальной или локальной (CLAHE) эквализации гистограммы. Размер стороны квадратного окна в пикселях, использованного в методе локальной эквализации гистограммы, прямо зависел от размера стороны изображения и составлял $\frac{1}{2^n}$ от него, где $n \in \mathbb{N}$ — параметр метода.

Примеры результатов работы разработанного алгоритма адаптивного контрастирования с разными параметрами шага 4 представлены на Рис. 10.

Для сохранения отношений упорядоченности между классами задача определения уровня жёсткости рентгеновского снимка рассматривалась как задача порядковой регрессии. Последний слой нейронной сети был заменён на полносвязный слой с 1 выходом и 2 настраиваемыми в процессе обучения параметрами-порогами пороговой модели порядковой регрессии, во время дальнейшего обучения были задействованы все слои. На вход разработанного алгоритма поступает рентгеновский снимок грудной клетки и подвергается предобработке, затем при помощи нейронной сети ему ставится в соответствие вещественное число на отрезке $[0, 1]$, которое является внутренним безразмерным показателем жёсткости снимка, на основании которого после сравнения с настраиваемыми порогами изображение относится к одному из рассматриваемых классов жёсткости. Преимуществом такого подхода является то, что с помощью внутреннего показателя жёсткости можно ранжировать изображения относительно друг друга даже в том случае, когда обрабатываемое изображение значительно отличается от обучающей выборки и для такого снимка пороги разделения классов жёсткости могут быть настроены неверно.

Применялась свёрточные нейронные сети на основе архитектуры ResNet-18 со входным разрешением 512×512 пикселей и на основе EfficientNetV2-S со входным разрешением 384×384 пикселя. Последний слой нейронных сетей был заменён на полносвязный слой с 1 выходом и 2 настраиваемыми в процессе обучения параметрами-порогами пороговой модели порядковой регрессии, во время дальнейшего обучения были задействованы все слои.

Набор рентгенограмм, использованный для обучения алгоритма, делился на обучающую, валидационную и тестовую выборку. Изображения



а) Исходные изображения



б) Предобработка без эквализации гистограммы



в) Предобработка с глобальной эквализацией гистограммы



г) Предобработка с локальной эквализацией гистограммы, $n = 1$



д) Предобработка с локальной эквализацией гистограммы, $n = 3$

Рис. 10 — Примеры результатов предварительной обработки рентгенограмм

обучающей выборки в процессе обучения подвергались случайным преобразованиям. Применялось взвешивание значений функции потерь для каждого примера обучающей выборки с весами, обратно пропорциональными количеству изображений соответствующего класса.

В качестве функции потерь в процессе обучения и валидации была выбрана функция потерь пороговой порядковой регрессии в виде суммы слагаемых, число которых зависит от числа классов (all-threshold):

$$\begin{cases} L(z, y, \theta_1, \dots, \theta_{K-1}) = \sum_{k=1}^{K-1} f(s(k, y) \cdot (\theta_k - z)), \\ s(k, y) = \begin{cases} -1, & k < y, \\ +1, & k \geq y, \end{cases} \end{cases}$$

где z — выход нейронной сети (безразмерный показатель жёсткости), принимающий значения из отрезка $[0, 1]$ (чем ближе к 1, тем выше жёсткость снимка), y — истинный класс соответствующего этому выходу изображения, K — общее число классов (в ходе выполнения работы равно 3), $\theta_1 < \theta_2 < \dots < \theta_{K-1}$ — пороги, делящие действительную прямую на K частей, а $f(x)$ — базовая функция потерь бинарной классификации, в качестве которой использовалась логистическая функция потерь:

$$f(x) = \ln \frac{1}{1 + e^{-x}}.$$

Результаты оценки жёсткости рентгенограмм были использованы для предварительной фильтрации обучающей выборки и входных данных нейросетевого алгоритма компьютерной диагностики туберкулёза лёгких по рентгеновским снимкам грудной клетки. Для создания и тестирования методов диагностики применялись три широко используемых общедоступных наборов рентгенограмм грудной клетки здоровых и больных туберкулёзом лёгких пациентов: Montgomery County, Shenzhen и TBX11K.

На основании предсказанных величин жёсткости было проведено удаление из объединённого набора изображений одинаковой доли самых жёстких и самых мягких снимков (то есть с обеих сторон гистограммы распределения величин жёсткости). После этого качество обученного на прореженной обучающей выборке метода диагностики замерялось на прореженной тестовой выборке и сравнивалось с качеством работы на такой же тестовой выборке модели диагностики, обученной на непрореженной обучающей выборке.

Помимо прореживания выборок с обеих сторон гистограммы уровня жёсткости был рассмотрен и случай отбрасывания только самых жёстких снимков, так как на мягких снимках ещё могут сохраняться некоторые детали лёгочной ткани, в то время как на жёстких они могут быть полностью утеряны.

Значения сбалансированной точности, полученные в результате экспериментов представлены в Табл. 2. Из неё видно, что изменение качества зависит от степени прореживания изображений, однако остаётся стабильно положительным. Сравнение более распространённых в медицине показателей чувствительности и специфичности для класса больных туберкулёзом пациентов приведено в Табл. 3.

Разработанный метод определения жёсткости позволяет увеличить качество работы алгоритма диагностики туберкулёза лёгких при условии

Таблица 2 — Сравнение качества классификации моделей, обученных на полном и прореженном наборе (сбалансированная точность)

Доля удалённых	Удаление жёстких и мягких изображений			Удаление только жёстких изображений		
	5%	10%	15%	5%	10%	15%
До прореживания	0.958	0.951	0.951	0.962	0.961	0.965
После прореживания	0.961	0.962	0.953	0.968	0.966	0.975

Таблица 3 — Сравнение качества классификации моделей, обученных на полном и прореженном наборе (чувствительность / специфичность)

Доля удалённых	Удаление жёстких и мягких изображений			Удаление только жёстких изображений		
	5%	10%	15%	5%	10%	15%
До прореживания	0.923/ 0.994	0.909/ 0.994	0.908/ 0.995	0.930/ 0.994	0.927/ 0.995	0.934/ 0.996
После прореживания	0.933/ 0.990	0.933/ 0.991	0.915/ 0.990	0.943/ 0.994	0.941/ 0.992	0.958/ 0.993

предварительной фильтрации изображений перед обучением классификатора и получением предсказаний. Снижение разброса жёсткости данных и увеличение их однородности заметно повысило точность обнаружения больших пациентов при сохранении или малом снижении специфичности.

Четвёртая глава посвящена программной реализации алгоритмов, разработанных в предыдущих главах. Описывается разработанный программный комплекс, состоящий из трёх различных программных модулей:

1. модуль повышения разрешения изображений мигающей флуоресцентной микроскопии;
2. модуль повышения резкости медицинских изображений методом деформации пиксельной сетки;
3. модуль анализа и обработки рентгенограмм грудной клетки.

Представлено описание интерфейса программных модулей. Программная реализация модулей выполнялась на языке программирования Python 3 с применением программных библиотек для работы с математическими функциями и векторными вычислениями и для машинного обучения.

Кроме того, приводится описание сформированного в ходе выполнения работы набора рентгенограмм грудной клетки для задачи компьютерной диагностики туберкулёза и демонстрируется возможность повысить

с его помощью качество диагностики для некоторых нейросетевых алгоритмов.

В заключении формулируются основные результаты работы, которые заключаются в следующем:

1. Предложена математическая модель и разработан итерационный алгоритм для повышения разрешения и резкости изображений флуоресцентной мигающей микроскопии.
2. Найдены оптимальные функции смещения для деформационного метода повышения резкости изображений для трёх моделей ядер размытия, возникающих на практике. Предложен малопараметрический вариант алгоритма.
3. Разработан нейросетевой метод контроля качества рентгеновских снимков грудной клетки, основанный на автоматическом анализе жёсткости рентгенограммы. Его применение для предварительной фильтрации изображений перед обучением алгоритма компьютерной диагностики туберкулёза лёгких и контроля входных данных позволило повысить качество диагностики.
4. Реализован программный комплекс, состоящий из модулей повышения разрешения изображений флуоресцентной мигающей микроскопии, повышения резкости медицинских изображений, определения качества рентгенограмм грудной клетки для задачи диагностики туберкулёза лёгких.

Публикации автора по теме диссертации

Научные статьи, опубликованные в изданиях WoS, Scopus, RSCI, а также в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ им. М.В. Ломоносова по специальности:

1. *Krylov A., Nasonov A., Pchelintsev Y.* Single parameter post-processing method for image deblurring // Proceedings of the 2017 7th International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA). — 2017. — С. 1—6. — WoS, Scopus.
2. *Nasonov A., Pchelintsev Y., Krylov A.* Grid warping postprocessing for linear motion blur in images // Proceedings of the 2018 7th European Workshop on Visual Information Processing (EUVIP). — 2018. — С. 1—5. — WoS, Scopus.
3. Enhancement algorithms for blinking fluorescence imaging / Y. Pchelintsev, A. Nasonov, A. Krylov, S. Enoki, Y. Okada // Proceedings of the 2019 4th International Conference on Biomedical Imaging, Signal Processing (ICBSP). — 2019. — С. 72—77. — Scopus.

4. *Pchelintsev Y. A., Nasonov A. V., Krylov A. S.* Regularization methods in the analysis of a series of scintillation fluorescence microscopy images // *Computational Mathematics and Modeling*. — 2021. — Т. 32, № 2. — С. 111—119. — Scopus SJR 0.190 в 2021 г.
5. Automatic out-of-distribution detection methods for improving the deep learning classification of pulmonary X-ray images / A. Dovganich, A. Khvostikov, Y. Pchelintsev, A. Krylov, Y. Ding, M. Farias // *Journal of Image and Graphics*. — 2022. — Т. 10, № 2. — С. 56—63. — Scopus SJR 0.497 в 2022 г.
6. Hardness analysis of X-ray images for neural-network tuberculosis diagnosis / Y. A. Pchelintsev, A. V. Khvostikov, A. S. Krylov, L. E. Parolina, N. A. Nikofo-rova, L. P. Shepeleva, E. S. Prokop'ev, M. Farias, D. Yong // *Computational Mathematics and Modeling*. — 2023. — Т. 33, № 2. — С. 230—243. — Scopus SJR 0.157 в 2022 г.
7. Robustness analysis of chest X-ray computer tuberculosis diagnosis / Y. Pchelintsev, A. Khvostikov, O. Buchatskaia, N. Nikiforova, L. Shepeleva, E. Prokopev, L. Parolina, A. Krylov // *Computational Mathematics and Modeling*. — 2023. — Т. 33, № 4. — С. 472—486. — Scopus SJR 0.157 в 2022 г.

Иные публикации:

8. A post-processing method for 3D fluorescence microscopy images / A. Krylov, A. Nasonov, Y. Pchelintsev, A. Nasonova // *Proceedings of the International Conference on Pattern Recognition and Artificial Intelligence*. — 2018. — С. 602—606.

Пчелинцев Яков Антонович

Математические методы адаптивного повышения качества биомедицинских
изображений

Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. физ.-мат. наук

Подписано в печать _____.____._____. Заказ № _____

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 100 экз.

Типография _____